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

5–2026
ТОМ 72 VOL. 72

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

РАННИЙ HR+/ HER2- РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



1 из **3** пациенток

со II стадией



каждая **2** пациентка

с III стадией

СТАЛКИВАЛИСЬ С РЕЦИДИВОМ В ТЕЧЕНИЕ 20 ЛЕТ,

НЕСМОТРЯ НА ПРОВЕДЕННУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ[1].

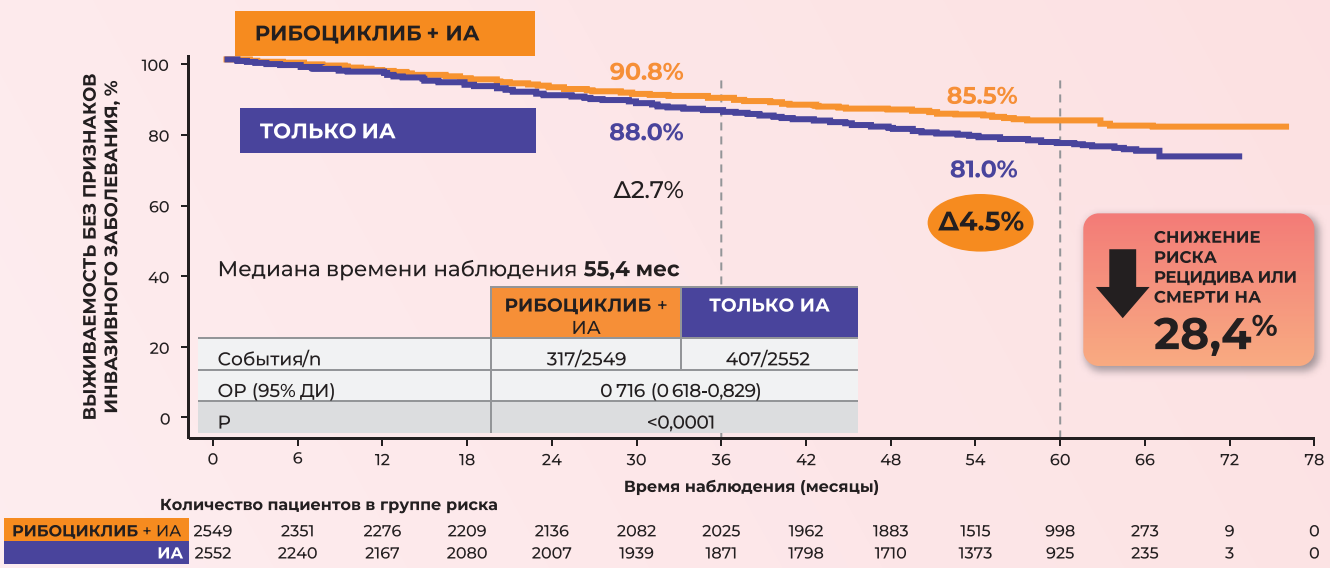
Вероятная причина:

наличие недоступных для обнаружения метастазов*[,2].

НЕОБХОДИМЫ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Цель адъювантного лечения: предотвращение как раннего, так и позднего рецидива[5].

ДОБАВЛЕНИЕ РИБОЦИКЛИБА К ИА ПРЕДОТВРАТИЛО 1 ИЗ 4 РЕЦИДИВОВ[3]



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ: 1. Pan H, et al. N Engl J Med. 2017;377:1836-1846. https://doi.org/10.1056/nejmoa17018302; 2. Klein ME, et al. Cancer Cell. 2018;34(1):9 20. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.023; 3. Crown J. et al.. ESMO Open. 2025;10(11):105858. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105858; 4. Hortobagyi G. et al. Ann Oncol. 2025 ;36(2):149-157. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.015; 5. Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жигулев А. Н. и соавт. Рак молочной железы. Кли нические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):35–83. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-01.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВБИЗ – выживаемость без признаков инвазивного заболевания; ДИ – доверительный интервал; ИА – ингибиторы ароматазы; НЯ – нежелательное явление; ВБИЗ – выживаемость без признаков инвазивного заболевания; ОР – отношение рисков; HR+ HER2- РМЖ – положительный по гормональным рецепторам и отрицательный по человеческому рецептору эпидермального фактора роста 2 типа рак молочной железы. * Спящие раковые клетки, которые могут быть реактивированы через годы или даже десятилетия.

NATALEE – открытое сравнительное исследование III фазы (n = 5101), проводимое с целью оценки эффективности и переносимости комбинации рибоциклиба (400 мг в сутки, 21 день прием, 7 дней перерыв; продолжительность приема 3 года) и НСИА (летрозол или анастрозол; продолжительность приема не менее 5 лет) по сравнению с монотерапией НСИА. Первичная конечная точка достигнута: ВБИЗ через 3 года 90,7% vs 87,6% (ОР 0,749 (95%ДИ 0,628-0,892), p<0,0006) [4]; 5-летняя ВБИЗ - 85,5% vs 81,0% в группах рибоциклиб + ИА и только ИА, соответственно; ОР (95% ДИ) 0,716 (0,618-0,829), p<0,0001) [3]. Наиболее частыми НЯ ≥ 3 степени в группе рибоциклиба были нейтропения (44,3%) и повышение АЛТ/АСТ (8,6%); частота редукции дозы рибоциклиба составила 22,8%; частота отмены приема рибоциклиба из-за НЯ – 22,8% [4].

На правах рекламы

Материал подготовлен ООО «Новартис Фарма». Только для медицинских и фармацевтических работников.
Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий и в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. ООО «Новартис Фарма», Ленинградский проспект, д. 70, Москва, 125315, Россия, Тел: +7 (495) 967 12 70, Факс: +7 (495) 967 12 68) www.novartis.ru 11716875/RIS/pdf/06/2026/1

NOVARTIS

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

5
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 К1), 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)

Специальный выпуск, посвященный радиационной онкологии и ядерной медицине

Научный редактор — д.м.н., проф. С.Н. Новиков

АННМО «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2026

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

Артемьева 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. Фанарджяна (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

Урманчеева 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/0000-002-7472-4613

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

Aliev 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

Urmancheeva A.F., 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/0000-002-7472-4613

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/0000-0003-306I -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

Криворотько 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 КНпЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Омельяновский В.В., д.м.н., проф., ЦЭККМП (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., д.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., СЗОНКЦ 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., РНЦРР (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

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

Чойнзонов 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/000-0002-2119-476X

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

Gafton 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/0000-0003-306I -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, TNRMC (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. DSc 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 L.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

Choynzonov E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNRMC (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: 643. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 26.11.2026
Дата выхода в свет: 27.11.2026

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 adress: 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: 643. The circulation is 100 copies
Signed to print: 26.11.2026
Published by: 27.11.2026

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

Приветственное слово доктора медицинских наук, профессора Новикова С.Н.	**1019**	**Welcome address by Doctor of Medical Sciences, Professor S.N. Novikov**
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования		**ORIGINAL ARTICLES Clinical research**
Яровой А.А., Голанов А.В., Галбацова А.Г., Костюченко В.В., Володин Д.П., Яровая В.А. **Сравнительный анализ результатов лечения увеальной меланомы больших размеров с использованием стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож», брахитерапии и энуклеации**	**1020**	Yarovoy A.A., Golanov A.V., Galbatsova A.G., Kostyuchenko V.V., Volodin D.P., Yarovaya V.A. **Comparative analysis of outcomes for large uveal melanomas treated with Gamma Knife stereotactic radiosurgery, brachytherapy, and enucleation**
Лестровая А.И., Коновалов Н.А., Пронин И.Н., Кузнецова А.С., Струнина Ю.В., Данилов Г.В., Голанов А.В. **Стереотаксическая лучевая терапия гемангиобластом центральной нервной системы: результаты одноцентрового ретроспективного исследования**	**1030**	Lestrovaya A.I., Konovalov N.A., Pronin I.N., Kuznetsova A.S., Strunina U.V., Danilov G.V., Golanov A.V. **Stereotactic Radiotherapy for Central Nervous System Hemangioblastomas: Results of a Single-Center Retrospective Study**
Москаленко А.Н., Черных М.В., Ищанов Д.Г., Малинина К.А., Долов М.М., Лядов В.К., Невров А.С. **Стереотаксическая радиотерапия как метод локального контроля олигометастазов колоректального рака в печени**	**1039**	Moskalenko A.N., Chernykh M.V., Ichshanov D.G., Malinina K.A., Dolov M.M., Lyadov V.K., Nevrov A.S. **Stereotactic radiotherapy as a method of local control of oligometastases of colorectal cancer in the liver**
Белышева Т.С., Григоренко В.А., Клишина Ю.Ю., Баранова Н.П., Раннев Е.С., Шириков Е.И., Незнахина М.С., Шливко И.Л., Круглова Л.С., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. **Поражение кожи при проведении лучевой терапии у детей с онкологическими заболеваниями: диагностика, профилактика и сопроводительное лечение**	**1048**	Belysheva T.S., Grigorenko V.A., Klishina Yu.Yu., Baranova N.P., Rannev E.S., Shirikov E.I., Neznakhina M.S., Shlivko I.L., Kruglova L.S., Valiev T.T., Polyakov V.G., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R.. **Radiation-induced skin toxicity in paediatric oncology patients: assessment, prevention and supportive care**
Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Акулова И.А., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Бусько Е.А., Попова Н.С., Хорошавина А.А., Канаев С.В. **Стратегия планирования лучевой терапии при деэскалации хирургического лечения у больных ранним раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом на неоадъювантную системную терапию**	**1057**	Bryantseva Zh.V., Novikov S.N, Akulova I.A., Krivorotko P.V., Krzhivitskiy P.I., Amirov N.S., Emelyanov A.S., Busko E.A., Popova N.S., Khoroshavina A.A., Chernaya A.V., Kanaev S.V. **Radiotherapy Planning Strategies for Surgical De-escalation in Early Breast Cancer Patients with Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy**
Хорошавина А.А., Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Попова Н.С., Жукова Л.А., Данилов В.В., Амиров Н.С., Криворотько П.В., Емельянов А.С., Черная А.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Артемьева А.С., Смирнова В.О., Канаев С.В. **Возможности применения маммосцинтиграфии для предсказания ответа первичной опухоли на неоадъювантную системную терапию у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы**	**1068**	Khoroshavina A.A., Krzhivitskiy P.I., Novikov S.N., Popova N.S., Zhukova L.A., Danilov V.V., Amirov N.S., Krivorotko P.V., Emelyanov A.S., Chernaya A.V., Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Artemyeva A.S., Smirnova V.O., Kanaev S.V. **Diagnostic value of mammoscintigraphy for predicting the primary tumor response to neoadjuvant systemic therapy in patients with different molecular biological subtypes of breast cancer**

Бородина М.Е., Федeнко А.А., Таширева Л.А., Деев С.М., Брагина О.Д. **Возможности дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием синтетического каркасного протеина DARPinG3**	**1078**	Borodina M.E., Fedenko A.A., Tashireva L.A., Deyev S.M., Bragina O.D. **Possibilities of HER2 status differentiation in primary tumors of breast cancer patients using the synthetic scaffold protein DARPinG3**
Курди Я., Курди Ф., Курди М., Писарева Т.Н., Сукорцева Н.С., Ширяев А.А., Истранов А.Л., Решетов И.В. **Биопсия сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы с использованием индоцианина зеленого, 99mTc-радиоколлоида и системы флуоресцентной визуализации mars версии 2.0.0.7**	**1085**	Kurdi Y., Kurdi F., Kurdi M., Pisareva T.N., Sukortseva N.S., Shiryaev A.A., Istranov A.L., Reshetov I.V. **Indocyanine green and 99mtc-radiocolloid-assisted sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the mars version 2.0.0.7 fluorescence imaging system**
Семенов А.В., Гулидов И.А., Кропотов М.А, Михайловский Н.В., Маевская В.М., Каприн А.Д, Иванов С.А. **Непосредственные результаты ускоренной химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортаноглотки с применением симультанного интегрированного буста**	**1095**	Semenov A.V., Gulidov I.A., Kropotov M.A., Mikhaylovskiy N.V., Mayevskaya V.M., Kaprin A.D., Ivanov S.A. **Early Outcomes of Accelerated Chemoradiotherapy for Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer with Simultaneous Integrated Boost**
Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., Крымзалова Н.Д., Глумнушина Д.В. **Сравнение двух режимов одновременной химиолучевой терапии по схемам CROSS и FOLFOX у пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода: одноцентровое когортное исследование с использованием псевдорандомизации**	**1106**	Toneev E.A., Dengina N.V., Anokhina E.P., Krymzalova N.D., Glumnushina D.V. **Comparison of Two Concurrent Chemoradiotherapy Approaches Using the CROSS and FOLFOX Regimens in Patients with Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Cohort Study with Propensity Score Matching**
Рожков И.А., Бесова Н.С., Калинин А.Е., Черных М.В., Стилиди И.С. **Гемостатическая лучевая терапия при опухолевом кровотечении из первичной опухоли желудка: промежуточные результаты проспективного исследования**	**1116**	Rozhkov I.A., Besova N.S., Kalinin A.E., Chernykh M.V., Stilidi I.S. **Hemostatic radiotherapy for primary gastric tumour bleeding: Interim results of a prospective study**
Королев И.С., Колесников Д.С., Стаценко А.А., Попов С.А., Павловский А.В., Моисеенко В.Е., Козлов А.В., Мешечкин А.В., Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В., Гранов Д.А. **Первый опыт применения неоадъювантной внутриартериальной химиоэмболизации и химиоинфузии препаратами схемы FOLFIRINOX в сочетании с конформной лучевой терапией у больных резектабельным раком головки поджелудочной железы**	**1124**	Korolev I.S., Kolesnikov D.S., Statsenko A.A., Popov S.A., Moiseenko V.E., Pavlovskii A.V., Kozlov A.V., Meshechkin A.V., Vinogradova J.N., Ilyin N.V., Granov D.A. **First experience of neoadjuvant intra-arterial chemoembolization and chemoinfusion with FOLFIRINOX regimen combined with conformal radiotherapy in patients with resectable pancreatic head cancer**
Бутримова А.С., Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В. **Оптимизация лучевого компонента в химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком поджелудочной железы**	**1135**	Butrimova A.S., Vinogradova J.N., Korytova L.I., Meshechkin A.V., Korytov O.V., Ilyin N.V. **Optimization of radiotherapy in chemoradiation treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer**
Иванникова О.А., Черных М.В., Мамедли З.З., Рыбаков Е.Г., Александров Е.Д., Мармазеева О.А. **Ультрагипофракционная лучевая терапия с симультанным интегрированным бустом при местнораспространенном раке прямой кишки: промежуточные результаты проспективного исследования II фазы**	**1144**	Ivannikova O.A., Chernykh M.V., Mamedli Z.Z., Rybakov E.V., Aleksandrov E.D., Marmazeeva O.A. **Ultra-hypofractionated radiotherapy with a simultaneous integrated boost for locally advanced rectal cancer: interim results of a prospective phase II study**

Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Власов О.А., Алиев В.А., Байчоров А.Б., Дудаев З.А.
Оценка эффективности сфинктеросохраняющих операций у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки после предоперационной термохимиолучевой терапии **1154**

Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z., Vlasov O.A., Aliyev V.A., Baichorov A.B., Dudayev Z.A.
Evaluation of the effectiveness of sphincter-preserving surgery in patients with lower rectal cancer after preoperative thermochemoradiotherapy

Василенко В.В., Новиков С.Н., Гандыбина Е.Н., Каргополова М.В., Матвеева Н.С., Берлев И.В., Канаев С.В.
Возможности химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки IIIC-стадии с точки зрения локорегионарного контроля **1164**

Vasilenko V.V., Novikov S.N., Gandybina E.N., Kargopolova M.V., Matveeva N.S., Berlev I.V., Kanaev S.V.
Locoregional control outcomes with chemoradiotherapy in patients with locally advanced stage IIIC cervical cancer

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES
Experimental research

Гордон К.Б., Соболева А.Г., Вишнякова П.А., Арутюнян И.В., Ганцова Е.А., Киселева В.В., Макаров А.В., Мельникова А.А., Джуманиязова Э.Д., Ельчанинов А.В., Гулидов И.А., Каприн А.Д., Фатхудинов Т.Х.
Разработка мультиплексного ПЦР-теста для определения экспрессии генов кератинов-предикторов ответа на лучевую терапию при плоскоклеточном раке головы и шеи **1173**

Gordon K.B., Soboleva A.G., Vishnyakova P.A., Arutyunyan I.V., Gantsova E.A., Kiseleva V.V., Makarov A.V., Melnikova A.A., Jumaniyazova E.D., Elchaninov A.V., Gulidov I.A., Kaprin A.D., Fatkhudinov T.Kh.
Development of a multiplex PCR assay for measuring keratin gene expression to predict response to radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Медведева А.А., Высоцкая В.В., Гольдберг В.Е., Хиневич Д.М., Чернов В.И.
Первый опыт клинического применения ОФЭКТ/КТ с отечественным радиофармацевтическим препаратом 99mTc-HYNIC-FAPI04 **1182**

Zeltchan R.V., Rybina A.N., Medvedeva A.A., Vysockaja V.V., Goldberg V.E., Khinevich D.M., Chernov V.I.
First clinical experience of SPECT/CT with the domestic radiopharmaceutical 99mTc-HYNIC-FAPI04

Самарцева Е.Е.., Новиков С.Н., Щекутеев Н.А., Носов А.К., Беркут М.В.
Стереотаксическая лучевая терапия при первичном раке почки: опыт одного учреждения и описание клинического случая **1191**

Samartseva E.E., Novikov S.N, Shchekuteev N.A., Nosov A.K., Berkut M.V.
Stereotactic body radiation therapy for primary renal cancer: single-institution experience and clinical case report

Сарычева М.М., Важенин А.В., Доможирова А.С., Сабельникова Ж.Е., Ложков А.А.
Возможности стереотаксической лучевой терапии в лечении пациентов с T1b-опухолью почки. Собственный опыт **1201**

Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Sabelnikova Zh.E., Lozhkov A.A.
Possibilities of stereotactic radiotherapy in the treatment of patients with T1b kidney tumors: A single-center experience

Мошуров И.П., Мошуров Р.И., Каменев Д.Ю., Коротких Н.В., Знаткова Н.А., Богомолова А.Ю., Каприн Д.А.
Анализ эффективности и переносимости лучевой терапии локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы неблагоприятного прогноза **1209**

Moshurov I.P., Moshurov R.I., Kamenev D.Yu., Korotkikh N.V., Znatkova N.A., Bogomolova A.Yu., Kaprin D.A.
Analysis of the efficacy and tolerability of radiation therapy in patients with localized and locally advanced prostate cancer at high and very high risk of progression

Паньшин Г.А., Кандакова Е.Ю., Мельник С.Ю. **Отдаленные результаты лечения медуллобластомы головного мозга у взрослых пациентов, получавших радиотерапию на фоне комплексного лечения: современный опыт работы в крупном федеральном онкологическом центре**	**1219**	Pan'shin G.A., Kandakova E.Yu., Melnik S.Yu. **Long-term outcomes of brain medulloblastoma treatment in adult patients receiving radiation therapy as part of comprehensive treatment: Current experience at a major Federal cancer center**
ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ		**EXPERT OPINION**
Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В., Артемьева А.С., Багрова С.Г., Бит-Сава Е.М., Божок А.А., Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Гекчян-Кждрян А.К., Деньгина Н.В., Жигулев А.Н., Жукова Л.Г., Зикиряходжаев А.Д., Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А., Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Родионов В.В., Савелов Н.А., Савоневич Е.Л., Семиглазов В.В., Смагулова К.К., Строяковский Д.Л., Трофимова О.П., Фролова М.А., Хмелевский Е.В., Ходорович О.С., Черных М.В., Шатова Ю.С. **III Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2026»**	**1227**	Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., Artamonova E.V., Artemyeva A.S., Bagrova S.G., Bit-Sava E.M., Bozhok A.A., Bolotina L.V., Vladimirova L.Yu., Geokchyan-Kzhdryan H.K., Dengina N.V., Zhigulev A.N., Zhukova L.G., Zikiryakhodzhaev A.D., Imyanitov E.N., Kolyadina I.V., Koroleva I.A., Kudaybergenova A.G., Manikhas A.G., Novikov S.N., Paltuev R.M., Parokonnaya A.A., Petrovsky A.V., Protasova A.E., Raskin G.A., Rodionov V.V., Savelov N.A., Savonevich E.L., Semiglazov V.V., Smagulova K.K., Stroyakovskiy D.L., Trofimova O.P., Frolova M.A., Khmelevskiy E.V., Khodorovich O.S., Chernykh M.V., Shatova Yu.S. **III St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer «White Nights 2026»**
Банов С.М., Ильялов С.Р., Иванов П.И., Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Файзуллин Р.Р. **Терминология стереотаксического облучения**	**1252**	Banov S.M., Ilyalov S.R., Ivanov P.I., Vetlova E.R., Antipina N.A., Fayzulin R.R. **Terminology of stereotactic irradiation**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		**CLINICAL CASE**
Медведев С.В., Хмелевский Е.В., Мнацаканян М.К., Маслов Е.Д., Лапина С.А., Топоров П.С. **Адаптивная лучевая терапия при уникальном заболевании — первичной мультифокальной гистиоцитарной саркоме головного мозга**	**1262**	Medvedev S.V., Khmelevskiy E.V., Mnatsakanyan M.K., Maslov E.D., Lapina S.A. **Adaptive radiation therapy for a unique disease — primary multifocal histiocytic sarcoma of the brain**
ЮБИЛЕИ		**ANNIVERSARIES**
Профессор Мерабишвили Вахтанг Михайлович (к 85-летию со дня рождения)	**1268**	**Professor Vakhtang Mikhailovich Merabishvili (on the occasion of his 85th birthday)**
Профессор Черенков Вячеслав Григорьевич (к 85-летию со дня рождения)	**1270**	**Professor Vyacheslav Grigorievich Cherenkov (on the occasion of his 85th birthday)**

Приветственное слово доктора медицинских наук, профессора С.Н. Новикова

Introductory Remarks, Doctor of Medical Sciences, Professor S.N. Novikov



Дорогие коллеги!

Поздравляю вас с выходом второго тематического выпуска журнала «Вопросы онкологии», посвященного радиационной онкологии и ядерной медицине. Можно сказать, что подобные специализированные номера становятся приятной традицией. Прежде всего, хотелось бы поблагодарить всех авторов, которые нашли возможность поделиться результатами своих фундаментальных и клинических исследований, накопленным практическим опытом, редкими клиническими случаями. Надеемся, что материалы этого номера снова вызовут интерес у широкого круга читателей и, конечно, у специалистов в области лучевой терапии и ядерной медицины. До новых встреч!

Сердечно Ваш, Сергей Николаевич Новиков

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 615.5-006.81:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2794

© *А.А. Яровой[1], А.В. Голанов[2,3], А.Г. Галбацова[1], В.В. Костюченко[2,4], Д.П. Володин[1], В.А. Яровая[1]*

Сравнительный анализ результатов лечения увеальной меланомы больших размеров с использованием стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож», брахитерапии и энуклеации

[1]Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Центр «Гамма-нож» Москва АО «Деловой центр нейрохирургии», Москва, Российская Федерация

© *Andrey A. Yarovoy[1], Andrey V. Golanov[2,3], Aiza G. Galbatsova[1], Valery V. Kostjuchenko[2,4], Denis P. Volodin[1], Vera A. Yarovaya[1]*

Comparative Analysis of Outcomes for Large Uveal Melanomas Treated with Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery, Brachytherapy, and Enucleation

[1]S.N. Fedorov National Medical Research Center «Eye Microsurgery», Moscow, the Russian Federation
[2]N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, the Russian Federation
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[4]Moscow Gamma Knife Center, Neurosurgery Business Center JSC, Moscow, the Russian Federation

Введение. Увеальная меланома (УМ) — наиболее распространенная первичная внутриглазная злокачественная опухоль, составляющая до 5 % всех меланом. При опухолях больших размеров возможности органосохраняющего лечения ограничены. Стереотаксическая радиохирургия на установке «Гамма-нож» (СРХГН) позволяет проводить высокоточное облучение с уменьшением дозовой нагрузки на окружающие ткани.

Цель. Сравнить локальную эффективность и безопасность СРХГН при УМ больших размеров с результатами брахитерапии (БТ) с Ru-106, а также выживаемость без метастазов после СРХГН и энуклеации в сопоставимых группах.

Материалы и методы. В ретроспективное сравнительное исследование включены пациенты, лечившиеся в 2012–2026 гг. СРХГН выполнена 113 пациентам. После подбора сопоставимых групп методом *propensity score matching* сравнили СРХГН и БТ у 48 и 135 человек соответственно, а СРХГН и энуклеацию — у 52 и 44. Оценивали локальный контроль опухоли, осложнения, сохранность глаза и выживаемость без метастазов.

Результаты. Локальный контроль после СРХГН и БТ достигнут в 96 (46/48) и 95 % (128/135) случаев соответственно (p = 0,68); сохранность глаз составила 94 и 95 % (p = 0,94). Лучевая ретинопатия чаще развивалась после СРХГН: 56 (27/48) против 17 % (23/135; p < 0,0001). После СРХГН также чаще наблюдались отслойка сетчатки — 12,5 против 4 % (p = 0,04), и катаракта — 10 против 1,5 % (p = 0,01). Выживаемость без метастазов после СРХГН и энуклеации статистически значимо не различалась

Introduction. Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignancy and accounts for up to 5 % of all melanomas. Eye-preserving treatment options are limited for large tumors. Gamma Knife stereotactic radiosurgery (GKRS) enables high-precision irradiation while reducing the dose to surrounding tissues.

Aim. To compare the local efficacy and safety of GKRS with Ru-106 brachytherapy (BT) for large UM, and to compare metastasis-free survival after GKRS and enucleation in matched groups.

Materials and Methods. This retrospective comparative study included patients treated between 2012 and 2026. GKRS was performed in 113 patients. After propensity score matching, GKRS and BT were compared in 48 and 135 patients, respectively, and GKRS and enucleation in 52 and 44 patients. Outcomes included local tumor control, complications, eye preservation, and metastasis-free survival.

Results. Local tumor control after GKRS and BT was achieved in 96 (46/48) and 95 % (128/135) of cases, respectively (p = 0.68); eye preservation rates were 94 and 95 % (p = 0.94). Radiation retinopathy was more frequent after GKRS: 56 (27/48) versus 17 % (23/135; p < 0.0001). Retinal detachment (12.5 vs 4 %; p = 0.04) and cataract (10 vs 1.5 %; p = 0.01) were also more frequent after GKRS. Metastasis-free survival did not differ significantly after GKRS and enucleation

(p = 0,19): трехлетняя выживаемость составила 94 и 79 %, пятилетняя — 85 и 71 % соответственно.

Выводы. СРХГН и БТ обеспечивают сопоставимый локальный контроль, сохранность глаз и выживаемость без метастазов при УМ больших размеров, однако СРХГН сопровождается более высокой частотой отдельных лучевых осложнений. При невозможности БТ СРХГН может рассматриваться как органосохраняющая альтернатива энуклеации у тщательно отобранных пациентов.

Ключевые слова: увеальная меланома; стереотаксическая радиохирургия; лучевая терапия; энуклеация; брахитерапия

Для цитирования: Яровой А.А., Голанов А.В., Галбацова А.Г., Костюченко В.В., Володин Д.П., Яровая В.А. Сравнительный анализ результатов лечения увеальной меланомы больших размеров с использованием стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож», брахитерапии и энуклеации. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1020–1029.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2794

(p = 0.19): 3-year survival was 94 and 79 %, and 5-year survival was 85 and 71 %, respectively.

Conclusion. GKRS and BT provide comparable local tumor control, eye preservation, and metastasis-free survival for large UM, although GKRS is associated with a higher frequency of selected radiation-related complications. When BT is not feasible, GKRS may be considered an eye-preserving alternative to enucleation in carefully selected patients.

Keywords: uveal melanoma; Gamma Knife radiosurgery; radiation therapy; enucleation; brachytherapy

For Citation: Andrey A. Yarovoy, Andrey V. Golanov, Aiza G. Galbatsova, Valery V. Kostjuchenko, Denis P. Volodin, Vera A. Yarovaya. Comparative analysis of outcomes for large uveal melanomas treated with Gamma Knife stereotactic radiosurgery, brachytherapy, and enucleation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1020–1029.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2794

✉ Контакты: Галбацова Айза Газимагомедовна, galbatsova.aiza@mail.ru

Введение

Увеальная меланома (УМ) — наиболее распространенная первичная внутриглазная злокачественная опухоль, на долю которой приходится до 5 % всех меланом различной локализации [1]. Заболевание характеризуется агрессивным течением и высоким риском метастазирования [2].

Долгие годы энуклеация оставалась основным методом лечения УМ, особенно опухолей больших размеров. Однако удаление первичного очага не устраняет риск отдаленного метастазирования, который в значительной степени определяется биологическими характеристиками опухоли [3].

В настоящее время органосохраняющие методы лечения УМ включают различные виды лучевой терапии, лазерные методы (транспупиллярную термотерапию и фотодинамическую терапию), а также хирургические вмешательства (транссклеральное и трансвитреальное удаление опухоли).

Среди методов лучевой терапии ведущую роль играет брахитерапия (БТ) с использованием офтальмоаппликаторов (ОА), в том числе с Ru-106/Rh-106. Лечение опухолей больших размеров (высотой более 6 мм и протяженностью более 15–16 мм) затруднено из-за быстрого снижения дозы по глубине и необходимости обеспечить терапевтическую дозу на вершине опухоли при приемлемой нагрузке на окружающие ткани. Возможности БТ расширяются благодаря комбинированным, в т. ч. бинуклидным ОА, позволяющим улучшить распределение дозы в поверхностных и глубоких отделах опухоли [5, 13].

Стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» (СРХГН) благодаря прецизионности, высокому градиенту дозы, конформности и селективности позволяет облучать опухоль, минимизируя воздействие ионизирующего излучения на окружающие ткани. Несмотря на широкое применение метода за рубежом [6, 7] и обнадеживающие результаты собственных исследований [8], сравнительных работ по СРХГН и БТ в аспекте локального контроля, осложнений, сохранности глаз и выживаемости, а также по СРХГН и энуклеации в аспекте выживаемости немного.

Цель исследования — сравнить локальную эффективность и безопасность СРХГН при УМ больших размеров с результатами БТ с Ru-106, а также выживаемость без метастазов после СРХГН и энуклеации в сопоставимых группах.

Материалы и методы

С 2012 по 2026 г. методом СРХГН пролечены 113 пациентов с клинически и инструментально подтвержденным диагнозом УМ. Лечение проводили в Центре «Гамма-нож». В 99 % случаев это был первичный и единственный метод лечения. Медиана возраста составила 49 лет (диапазон — 13–80 лет); трое пациентов были младше 18 лет. По классификации TNM опухоли стадии T3 выявлены у 82 % пациентов, T4 — у 6 %, T2 — у 9 %, и T1 — у 3 %. Юкстапапиллярная локализация отмечена у девяти пациентов, вовлечение цилиарного тела — у 14. Медиана высоты опухоли составила 8,2 мм (диапазон — 2,6–11,9 мм), медиана протяженности — 13,8 мм (диапазон — 8,4–20 мм). Средняя предписанная доза облучения составила 30 Гр по 50 % изодозе.

Методом БТ пролечены 689 пациентов: 60,5 (n = 416) женщин и 39,5 % (n = 273) мужчин. Медиана возраста составила 62 года (диапазон — 19–87 лет). Опухоль локализовалась в хориоидее у 78,5 % (n = 541) пациентов; вов-

лечение цилиарного тела выявлено у 12,6 % (n = 87), радужки — у 5,2 % (n = 36). Юкстапапиллярная локализация отмечена у 7,5 % (n = 52). Медиана высоты опухоли составила 6,3 мм (диапазон — 2,3–12,13 мм), протяженности — 10,9 мм (диапазон — 5,6–17,8 мм). По классификации TNM опухоль стадии T1 имели 32,5 % (n = 224) пациентов, T2 — 39,8 % (n = 274), T3 — 27,7 % (n = 191). БТ проводилась с индивидуальным планированием дозы. Средняя доза на вершину опухоли составила 138 Гр (100–301 Гр), средняя склеральная доза составила 790 Гр (103–1872 Гр).

Энуклеация глазного яблока проведена 84 пациентам: 52 % (n = 44) мужчин и 48 % (n = 40) женщин. Медиана возраста составила 55 лет (диапазон — 29–69 лет). Медиана высоты опухоли составила 8,7 мм (диапазон — 3,6–11,3 мм), протяженности — 14,8 мм (диапазон — 8,5–20,6 мм). Юкстапапиллярная локализация отмечена в 27 % (n = 23). По классификации TNM опухоль стадии T1 имели 8 % (n = 7) пациентов, T2 — 18 % (n = 15), T3 — 50 % (n = 42), T4 — 24 % (n = 20).

Сравнительный анализ СРХГН и БТ проводили в двух независимых группах, которые были приведены к статистической однородности по основным клиническим характеристикам: возраст пациента на момент лечения, максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ), высота и протяженность опухоли, вторичная отслойка сетчатки, вовлечение цилиарного тела, юкстапапиллярная локализация опухоли и срок наблюдения. В исследование включены пациенты со сроком наблюдения не менее 12 мес. при отсутствии события — энуклеации и развившихся метастазов. Приведение групп к статистической однородности осуществлялось после оценки систематических различий в исходных выборках методом ковариационного анализа ANCOVA и методом Propensity score matching (PSM) с последующим использованием функции Nearest Neighbor Matching (NNM) в программной среде R для подбора сопоставимых пациентов в основной и контрольных группах.

В группу СРХГН вошли 48 пациентов (48 глаз), в группу БТ — 135 пациентов (135 глаз). При СРХГН предписанная краевая доза 30 Гр охватывала 99–100 % объема опухоли.

Основные клинические характеристики пациентов в группах сравнения представлены в табл. 1.

Таблица 1. Основные клинические показатели в сопоставимых группах СРХГН и БТ

Критерий	СРХГН (n = 48)	БТ (n = 135)	p
Возраст на момент лечения, лет (среднее ± стандартное отклонение)	48 ± 13,3	52 ± 13,4	0,11*
Высота опухоли, мм, Me (Q1–Q3)	7,1 (6,3–8,1)	6,8 (5,9–7,7)	0,16**
Протяженность опухоли, мм, Me (Q1–Q3)	14,1 (11,5–16,3)	13,1 (11,8–14,6)	0,13**
Высота вторичной отслойки сетчатки, мм, Me (Q1–Q3)	2,5 (1,1–3,5)	2,3 (1,4–3,5)	0,87**
МКОЗ до лечения, Me (Q1–Q3)	0,6 (0,15–0,9)	0,4 (0,2–0,8)	0,56**
Вовлечение цилиарного тела	8,3 % (n = 4)	6,7 % (n = 9)	0,74***
Юкстапапиллярная локализация	8,3 % (n = 4)	14,1 % (n = 19)	0,45***
Срок наблюдения, мес., Me (Q1–Q3)	36 (2–128)	39 (1–95)	0,8**

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или Me (Q1–Q3); Me — медиана; Q1–Q3 — межквартильный размах; n — число пациентов; * — значение p рассчитано по критерию Стьюдента; ** — значение p рассчитано по критерию Манна — Уитни; *** — значение p рассчитано по точному критерию Фишера.

Table 1. Baseline clinical characteristics in the matched GKRS and BT groups

Variable	GKRS (n = 48)	BT (n = 135)	p
Age at treatment, years, mean ± SD	48 ± 13.3	52 ± 13.4	0.11*
Tumor height, mm, Me (Q1–Q3)	7.1 (6.3–8.1)	6.8 (5.9–7.7)	0.16**
Largest basal tumor diameter, mm, Me (Q1–Q3)	14.1 (11.5–16.3)	13.1 (11.8–14.6)	0.13**
Height of secondary retinal detachment, mm, Me (Q1–Q3)	2.5 (1.1–3.5)	2.3 (1.4–3.5)	0.87**
BCVA before treatment, Me (Q1–Q3)	0.6 (0.15–0.9)	0.4 (0.2–0.8)	0.56**
Ciliary body involvement, n (%)	8.3 % (n = 4)	6.7 % (n = 9)	0.74***
Juxtapapillary location, n (%)	8.3 % (n = 4)	14.1 % (n = 19)	0.45***
Follow-up, months, Me (Q1–Q3)	36 (2–128)	39 (1–95)	0.8**

Data are presented as mean ± SD or Me (Q1–Q3). SD, standard deviation; Me, median; Q1–Q3, interquartile range; n, number of patients; BCVA, best-corrected visual acuity; GKRS, Gamma Knife radiosurgery; BT, brachytherapy; * — p value calculated using Student's t-test; ** — p value calculated using the Mann–Whitney U test; *** — p value calculated using Fisher's exact test.

Сравнительный анализ СРХГН и энуклеации также проводили в двух группах, которые были приведены к статистической однородности по следующим характеристикам: возраст пациента на момент лечения, высота и протяженность опухоли, вовлечение цилиарного тела, юкстапапиллярная локализация опухоли и срок наблюдения.

В группу СРХГН вошли 52 пациента (52 глаза), в группу энуклеации — 44 пациента (44 глаза). Основные клинические характеристики групп представлены в табл. 2.

При сравнении БТ и СРХГН оценивали локальный контроль опухоли, частоту и виды осложнений, сохранность глаз и выживаемость без метастазов; при сравнении СРХГН и энуклеации — выживаемость без метастазов.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Google Sheets (Google LLC), MedCalc 19.5.3 (MedCalc Software Ltd, Бельгия), Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США), а также программной среды R (с пакетом MatchIt). Данные описательной статистики представлены в виде среднего (ср) ± среднего квадратического отклонения (σ) при нормальном распределении и в виде медианы и межквартильного размаха: Me (Q1–Q3) при его отсутствии. Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для сравнения количественных признаков использовали параметрический t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий Манна — Уитни при его отсутствии. Для сравнения качественных признаков между группами использовали точный критерий Фишера. Оценка сохранности глаз и выживаемости пациентов без метастазов проводилась с использованием метода Каплана — Мейера с оценкой различий по критерию *log-rank*.

Результаты

Сравнительный анализ результатов СРХГН и БТ. Локальный контроль опухоли после СРХГН и БТ статистически значимо не различался (p = 0,68) и был достигнут соответственно в 96 % (46/48) и 95 % (128/135) случаев. После СРХГН клинически полная регрессия отмечена в 17 % случаев, частичная — в 79 %, продолженный рост — в 4 %.

Сравнительный анализ осложнений представлен в табл. 3. Лучевая ретинопатия развилась у 56 % (27/48) пациентов после СРХГН и у 17 % (23/135) после БТ (p < 0,0001). Отслойка сетчатки также чаще возникала после СРХГН: 12,5 (6/48) против 4 % (5/135; p = 0,04), как и катаракта: 10 (5/48) против 1,5 % (2/135; p = 0,01). Статистически значимых различий в частоте нейропатии (p = 0,56), гемофтальма (p = 0,69) и вторичной глаукомы (p = 0,69) не выявлено.

Таблица 2. Основные клинические показатели в сопоставимых группах СРХГН и энуклеации

Критерий	СРХГН (n = 52)	Энуклеация (n = 44)	p
Возраст на момент лечения, лет (среднее ± стандартное отклонение)	53 ± 12	57 ± 8	0,07*
Высота опухоли, мм, Me (Q1–Q3)	8,9 (7,4–9,6)	6,8 (5,9–7,7)	0,15**
Протяженность опухоли, мм	14,1 ± 2,9	13,1 (11,8–14,6)	0,14*
Вовлечение цилиарного тела	15,4 % (n = 8)	13,6 % (n = 6)	1,0***
Юкстапапиллярная локализация	7,7 % (n = 4)	9,1 % (n = 4)	1,0***
Срок наблюдения, мес., Me (Q1–Q3)	38 (31–54)	50 (25–69)	0,24**

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или Me (Q1–Q3); Me — медиана; Q1–Q3 — межквартильный размах; n — число пациентов; * — значение p рассчитано по критерию Стьюдента; ** — значение p рассчитано по критерию Манна — Уитни; *** — значение p рассчитано по точному критерию Фишера.

Table 2. Baseline clinical characteristics in the matched GKRS and enucleation groups

Variable	GKRS (n = 52)	Enucleation (n = 44)	p
Age at treatment, years, mean ± SD	53 ± 12	57 ± 8	0.07*
Tumor height, mm, Me (Q1–Q3)	8.9 (7.4–9.6)	6.8 (5.9–7.7)	0.15**
Largest basal tumor diameter, mm	14.1 ± 2.9	13.1 (11.8–14.6)	0.14*
Ciliary body involvement, n (%)	15.4 % (n = 8)	13.6 % (n = 6)	1.0***
Juxtapapillary location, n (%)	7.7 % (n = 4)	9.1 % (n = 4)	1.0***
Follow-up, months, Me (Q1–Q3)	38 (31–54)	50 (25–69)	0.24**

Data are presented as mean ± SD or Me (Q1–Q3). SD, standard deviation; Q1–Q3, interquartile range; n, number of patients; GKRS, Gamma Knife radiosurgery; * — p value calculated using Student's t-test; ** — p value calculated using the Mann — Whitney U test; *** — p value calculated using Fisher's exact test.

Таблица 3. Сравнительный анализ осложнений и функциональных результатов в группах СРХГН и БТ

Осложнение	СРХГН (n = 48)	БТ (n = 135)	p
Ретинопатия	56 % (n = 27)	17 % (n = 23)	< 0,0001
Нейропатия	6 % (n = 3)	9,5 % (n = 13)	0,56
Отслойка сетчатки	12,5 % (n = 6)	4 % (n = 5)	0,04
Гемофтальм	6 % (n = 3)	4,5 % (n = 6)	0,69
Катаракта	10 % (n = 5)	1,5 % (n = 2)	0,01
Вторичная глаукома	6 % (n = 3)	4,5 % (n = 6)	0,69
МКОЗ после лечения, Me (Q1–Q3)	0,1 (0,02–0,3)	0,08 (0,01–0,4)	0,97****

Значения p для осложнений рассчитаны по точному критерию Фишера; **** — значение p для МКОЗ рассчитано по критерию Манна — Уитни.

Table 3. Comparison of complications and functional outcomes in the GKRS and BT groups

Complication or outcome	GKRS (n = 48)	BT (n = 135)	p
Radiation retinopathy	56 % (n = 27)	17 % (n = 23)	< 0.0001
Radiation optic neuropathy	6 % (n = 3)	9.5 % (n = 13)	0.56
Retinal detachment	12.5 % (n = 6)	4 % (n = 5)	0.04
Vitreous hemorrhage	6 % (n = 3)	4.5 % (n = 6)	0.69
Cataract	10 % (n = 5)	1.5 % (n = 2)	0.01
Secondary glaucoma	6 % (n = 3)	4.5 % (n = 6)	0.69
BCVA after treatment, Me (Q1–Q3)	0.1 (0.02–0.3)	0.08 (0.01–0.4)	0.97****

p values for complications were calculated using Fisher's exact test; **** — p value for BCVA was calculated using the Mann — Whitney U test. BCVA, best-corrected visual acuity; GKRS, Gamma Knife radiosurgery; BT, brachytherapy.

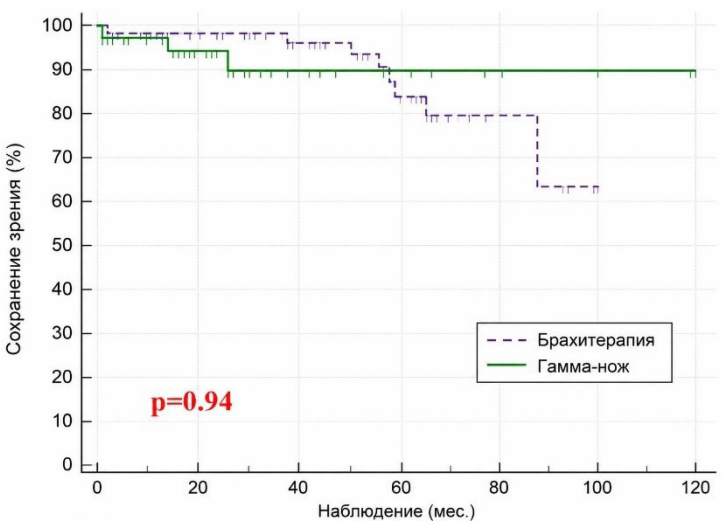


Рис. 1. Сохранность глаз после СРХГН и БТ (метод Каплана — Майера; p = 0,94)
Fig. 1. Eye preservation after GKRS and BT (Kaplan — Meier method; p = 0.94)

При оценке функциональных результатов статистически значимых различий между группами СРХГН и БТ не выявлено (p = 0,97, критерий Манна — Уитни): медиана МКОЗ после СРХГН составила 0,1 (Q1–Q3: 0,02–0,3), после БТ — 0,08 (Q1–Q3: 0,01–0,4).

После СРХГН удалось сохранить 94 % глаз (45/48); 4 % (2/48) были энуклеированы из-за рецидива опухоли и 2 % (1/48) — из-за неоваскулярной глаукомы. После БТ сохранены 95 % глаз (128/135); 5 % (7/135) были энуклеированы из-за осложнений, включая неоваскулярную глаукому, тотальный гемофтальм и тотальную отслойку сетчатки. Статистически значимых различий в сохранности глаз не выявлено (p = 0,94; рис. 1).

Выживаемость без метастазов после СРХГН и БТ статистически значимо не различалась (p = 0,97): трехлетняя выживаемость составила, соответственно, 90 и 93 %, пятилетняя — 82 и 80 % (рис. 2). Метастазы выявлены у 12,5 % (6/48) пациентов после СРХГН и у 11 % (15/135) после БТ.

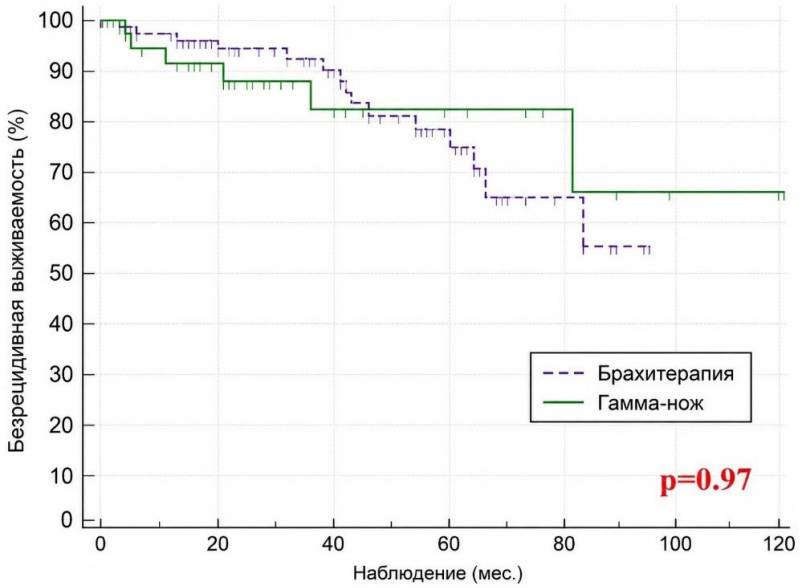


Рис. 2. Выживаемость без метастазов после СРХГН и БТ (метод Каплана — Майера; p = 0,97)
Fig. 2. Metastasis-free survival after GKRS and BT (Kaplan — Meier method; p = 0.97)

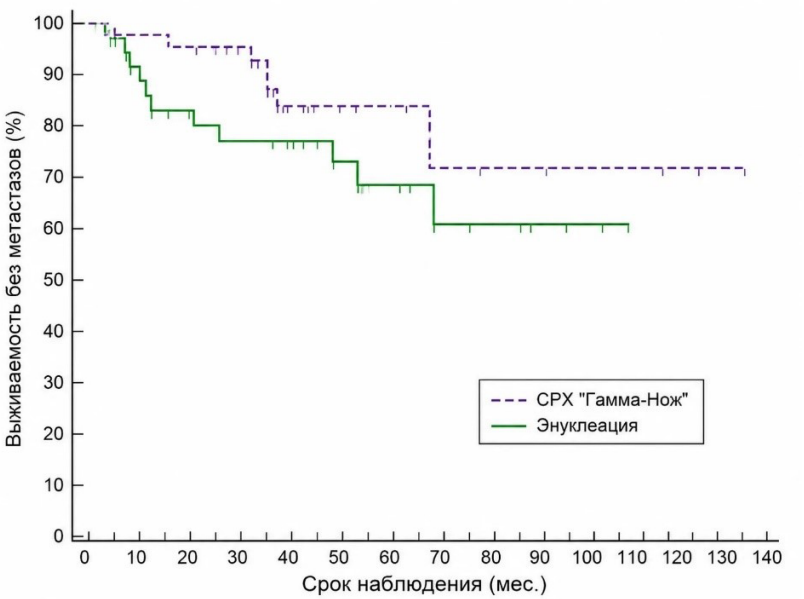


Рис. 3. Выживаемость без метастазов после СРХГН и энуклеации (метод Каплана — Майера; p = 0,19)
Fig. 3. Metastasis-free survival after GKRS and enucleation (Kaplan — Meier method; p = 0.19)

Сравнительный анализ результатов СРХГН и энуклеации. Выживаемость без метастазов после СРХГН и энуклеации статистически значимо не различалась (p = 0,19): трехлетняя выживаемость составила, соответственно, 94 и 79 %, пятилетняя — 85 и 71 % (рис. 3). Метастазы выявлены у 13 % (7/52) пациентов после СРХГН и у 25 % (11/44) после энуклеации.

Обсуждение

В немногочисленных сравнительных исследованиях показано, что СРХГН и БТ с использованием ОА I-125 обеспечивают сопоставимые показатели общей выживаемости и метастазирования. В исследовании U. Guleser и соавт. [21], включавшем 253 пациента, статистически значимых различий между методами по пятилетней общей выживаемости (p = 0,983), частоте метастазирования (p = 0,981) и локальному контролю опухоли (p = 0,773) не выявлено. Лучевая макулопатия, катаракта и снижение МКОЗ чаще наблюдались после СРХГН. Сохранность глаза составила 96,2 % после БТ и 91,3 % после СРХГН, однако различие не было статистически значимым (p = 0,310). В нашем исследовании сохранность глаз также статистически значимо не различалась (p = 0,94); различий в частоте нейропатии, гемофтальма и вторичной глаукомы не выявлено.

Сходные данные представлены C. Mazzini и соавт. [22] в небольшой ретроспективной серии из 48 пациентов: общая выживаемость составила 96,7 % после БТ и 94,4 % после СРХГН, а локальный контроль — 100 и 77,8 % соответственно. В группе СРХГН исходные размеры опухолей были статистически значимо больше, что ограничивает прямое сравнение методов. В нашей работе сравниваемые группы были сопоставимы по основным клиническим показателям, включая размеры опухоли: различий в локальном контроле и частоте вторичной глаукомы не выявлено, однако лучевая ретинопатия статистически значимо чаще развивалась после СРХГН.

Еще одним важным аспектом является снижение зрительных функций. В исследовании U. Guleser и соавт. [21] ухудшение МКОЗ чаще наблюдалось после СРХГН (60 %), чем после БТ с ОА I-125 (44 %; p = 0,048). На функциональный исход, помимо метода лечения, могут влиять локализация опухоли и дозовая нагрузка на макулу. В нашем исследовании статистически значимых различий функциональных результатов не выявлено (p = 0,97).

БТ традиционно рассматривается как стандарт органосохраняющего лечения внутриглазных злокачественных опухолей и демонстрирует высокие показатели выживаемости. По современным данным, пятилетняя общая выживаемость после БТ составляет 80–98 %, десятилетняя — 65–92 % в зависимости от характеристик опухоли и исследуемой когорты [9, 10]. СРХГН используют как альтернативный метод, в частности при УМ больших размеров и невозможности проведения БТ с Ru-106. В систематическом обзоре и метаанализе 2020 г. трехлетняя выживаемость после СРХГН составила около 92 %, пятилетняя — 73–76 % [11]. В работе G. Modorati и соавт. пятилетняя выживаемость достигала 81,9 %, а частота метастазирования — 16 % [6]. Современные исследования оптимизированных протоколов СРХГН демонстрируют улучшение краткосрочных результатов [12]. При краевой дозе 24 Гр выживаемость в первые два года достигала 95–100 %; однако медиана наблюдения составляла 28,5 мес., что ограничивает оценку долгосрочных исходов.

Отдельные публикации демонстрируют высокую выживаемость и локальный контроль при БТ опухолей больших размеров. N. Kaiserman и соавт. сравнили БТ с ОА Ru-106 и энуклеацию у пациентов с УМ высотой более 8 мм: пяти- и десятилетняя выживаемость статистически не различалась (p > 0,05), сохранность глаза составила 71,4 %, частота локального рецидива — 10–15 % [13]. В метаанализе 21 исследования локальный контроль после БТ варьировал от 59 до 98 %, а увеличение высоты опухоли было связано со снижением эффективности лечения (p = 0,024) [14]. Применение усовершенствованных подходов, включая комбинированные аппликаторы, может повысить эффективность: использование бинуклидных ОА Ru-106/I-125 обеспечило локальный контроль в 91,5 % и сохранность глаза в 86,5 % случаев [5].

СРХГН демонстрирует сопоставимые с БТ показатели сохранности глаза при лечении УМ. По данным систематических обзоров и метаанализов, этот показатель варьирует от 75 до 94 % [11]. В исследованиях с оптимизированными дозовыми режимами он достигал 83,3 % [6]. По данным A. Sarici и соавт., при длительном наблюдении сохранность глаза составила 82 % [15].

Осложнения требуют особого внимания, поскольку являются существенным риском лучевой терапии. Наиболее частые осложнения БТ — лучевая ретинопатия (20–53 %) и лучевая катаракта (4–53,8 %) [16]. По данным обзоров, частота ретинопатии в первые два-три года после БТ варьирует от 4,6 до 66 % [17], макулопатии — от 25 до 38 % после Ru-106 и от 24 до 38 % после I-125. При опухолях толщиной более 7–8 мм осложнения встречаются чаще: L. Jabbarli и соавт. сообщают о ретинопатии в 20–74 % и макулопатии более чем в 30 % случаев [5]. Частота лучевой оптической нейропатии может достигать 20 % [17]. Частота неоваскулярной глаукомы составляет 3–11 % [16].

По данным метаанализов и ретроспективных исследований, осложнения после СРХГН регистрируют в 43–74,7 % случаев [4, 11]. Наиболее распространены лучевая ретинопатия и макулопатия (25–35 %) [4, 16]; риск возрастает при расположении опухоли вблизи диска зрительного нерва [6]. Кровоизлияние в стекловидное тело встречается в 11–14 % [11], заднекапсулярная лучевая катаракта — до 40 % [6], неоваскулярная глаукома — в 15–27 % случаев [11, 16]. Реже наблюдаются фтизис глазного яблока (7–8 %), гифема и некроз склеры (< 1 %) [6]. В нашей группе СРХГН частота лучевой ретинопатии составила 56 %, что выше большинства опубликованных оценок, тогда как частота нейропатии и вторичной глаукомы составила по 6 %, гемофтальма — 6 %, катаракты — 10 %, отслойки сетчатки — 12,5 %.

Поскольку лечение УМ больших размеров часто сопровождается снижением зрительных функций, анализ функциональных результатов остается важной задачей. По данным крупных ретроспективных исследований, после БТ острота зрения ниже 20/200 отмечается у 64 % пациентов через пять лет и у 68 % через 10 лет [18]. При использовании бинуклидных ОА

острота зрения сохраняется примерно у 50 % пациентов [5]. Данные о функциональных результатах СРХГН при опухолях больших размеров ограниченны. A. Mueller и соавт. сообщили о локальном контроле в 97 % случаев и снижении медианы остроты зрения в течение первого года с 20/60 до 20/200 (p = 0,001) [19]. Низкая итоговая острота зрения связана с развитием лучевой нейро- и ретинопатии, заднекапсулярной катаракты и неоваскулярной глаукомы [6, 20, 21]. В нашей работе статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,97): медиана МКОЗ после СРХГН составила 0,1 (Q1–Q3: 0,02–0,3), после БТ — 0,08 (Q1–Q3: 0,01–0,4).

Сравнение СРХГН и энуклеации. При невозможности органосохраняющего лечения энуклеация остается стандартным методом лечения УМ. Несмотря на радикальное удаление первичной опухоли, долгосрочная общая выживаемость остается ограниченной. В серии более чем из 1 000 пациентов пяти- и десятилетняя выживаемость составила 68 и 59 % соответственно [23]. По данным G. Negretti и соавт., 56,8 % пациентов умерли в среднем через три года после энуклеации, в том числе 33,5 % — от метастатической УМ [24].

Сравнительных исследований СРХГН и энуклеации при УМ немного [4, 25]. V. Cohen и соавт. [25] проанализировали 196 пациентов: 118 после энуклеации и 78 после СРХГН. После многофакторного анализа статистически значимых различий выживаемости между методами не выявлено (p = 0,56). Авторы пришли к выводу, что риск метастазирования преимущественно определяется исходными характеристиками опухоли, а не способом локального лечения.

E. Dinca и соавт. [4] представили двадцатилетний опыт лечения 790 пациентов: 170 после СРХГН и 620 после первичной энуклеации. Различий выживаемости между СРХГН и энуклеацией не выявлено (p = 0,454). В группе СРХГН на выживаемость влияли объем опухоли (p = 0,014) и ее локализация (p = 0,001). Выживаемость также не зависела от предписанной дозы СРХГН 35, 45 или 50–70 Гр (p = 0,168): пятилетняя выживаемость составила 64,0, 62,7 и 63,6 % соответственно.

В нашей работе статистически значимых различий выживаемости без метастазов после СРХГН и энуклеации не выявлено (p = 0,19): трехлетняя выживаемость составила соответственно 94 и 79 %, пятилетняя — 85 и 71 %. Эти данные согласуются с представлением о том, что при сопоставимых характеристиках опухоли и пациента системное течение заболевания в большей степени определяется биологией опухоли, чем методом локального лечения.

Заключение

СРХГН и БТ обеспечивают сопоставимые показатели локального контроля, сохранности глаз и выживаемости без метастазов у пациентов с УМ больших размеров. Вместе с тем СРХГН может сопровождаться более высокой частотой осложнений, прежде всего лучевой ретинопатии. СРХГН может рассматриваться как альтернатива при неблагоприятной локализации опухоли или невозможности проведения БТ.

Актуальной задачей остается оптимизация параметров СРХГН, включая предписанную дозу и дозовые ограничения для критических структур, с целью снижения частоты осложнений.

Статистически значимых различий выживаемости без метастазов после СРХГН и энуклеации не выявлено. При невозможности БТ СРХГН может рассматриваться как органосохраняющая альтернатива энуклеации у тщательно отобранных пациентов.

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.
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 (2013).

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.
Яровой А.А. — введение и оперативное лечение пациентов, идея публикации, обработка материала, оценка результатов, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Голанов А.В. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Галбацова А.Г. — написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Костюченко В.В. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии;
Володин Д.П. — статистический анализ, научное редактирование;
Яровая В.А. — разработка дизайна исследования;
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 contributed equally to the preparation of the publication: development of the study concept, acquisition and analysis of data, drafting and editing of the manuscript, and review and approval of the final text.
Yarovoy A.A. — patient enrollment and surgical treatment, conception of the publication, data processing, assessment of the results, manuscript preparation, data analysis and interpretation;
Golanov A.V. — conception of the publication, data processing, assessment of the results, manuscript preparation, data analysis and interpretation;
Galbatsova A.G. — manuscript preparation, data analysis and interpretation;
Kostyuchenko V.V. — literature review, technical editing, preparation and formatting of the references;
Volodin D.P. — statistical analysis and scientific editing;
Yarovaya V.A. — study design development.
All authors 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. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118(9): 1881-1885.-DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
2. AlBarakat M.M., Wadaa-Allah A., Altawalbeh R.B., et al. Efficacy and safety of tebentafusp in uveal melanoma: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2025; 26(7): 2267-2275.-DOI: 10.31557/APJCP.2025.26.7.2267.
3. Margo C.E. The collaborative ocular melanoma study: An overview. *Cancer Control*. 2004; 11(5): 304-309.-DOI: 10.1177/107327480401100504.
4. Dinca E.B., Yianni J., Rowe J., et al. Survival and complications following Gamma Knife radiosurgery or enucleation for ocular melanoma: a 20-year experience. *Acta Neurochir* (Wien). 2012; 154(4): 605-610.-DOI: 10.1007/s00701-011-1252-6.
5. Jabbarli L., Fiorentzis M., Rating P., et al. Functional outcome after brachytherapy with bi-nuclide (Ru-106/Iodine-125) plaques in large uveal melanomas. *Radiat Oncol*. 2025; 20(1): 22.-DOI: 10.1186/s13014-024-02576-6.
6. Modorati G.M., Dagan R., Mikkelsen L.H., et al. Gamma Knife radiosurgery for uveal melanoma: a retrospective review of clinical complications in a tertiary referral center. *Ocul Oncol Pathol*. 2020; 6(2): 115-122.-DOI: 10.1159/000501971.
7. Sorour O.A., Mignano J.E., Duker J.S. Gamma Knife radiosurgery for locally recurrent choroidal melanoma following plaque radiotherapy. *Int J Retina Vitreous*. 2018; 4: 23.-DOI: 10.1186/s40942-018-0123-1.
8. Яровой А.А., Голанов А.В., Галбацова А.Г., et al. Лечение увеальной меланомы методом стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»: результаты 10-летнего опыта. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 661-668.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-661-668. [Yarovoy A.A., Golanov A.V., Galbatsova A.G., et al. Stereotactic Gamma Knife radiosurgery for uveal melanoma: 10-year experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 661-668.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-661-668 (In Rus)].
9. Stålhammar G., See T.R., Filì M., Seregard S. No gender differences in long-term survival after brachytherapy of 1,541 patients with uveal melanoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2019; 5(6): 432-439.-DOI: 10.1159/000497186.
10. Gill V., Herrspiegel C., Sabazade S., et al. Trends in uveal melanoma presentation and survival during five decades: a nationwide survey of 3898 Swedish patients. *Front Med* (Lausanne). 2022; 9: 926034.-DOI: 10.3389/fmed.2022.926034.
11. Parker T., Rigney G., Kallos J., et al. Gamma Knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2020; 21(11): 1526-1536.-DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30459-9.
12. Kollitz L., Mishra S., Gao A., et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery with a reduced peripheral dose: outcomes in uveal melanoma patients. *Adv Radiat Oncol.* 2026; 11(5): 102009.-DOI: 10.1016/j.adro.2026.102009.
13. Kaiserman N., Kaiserman I., Hendler K., et al. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for thick posterior uveal melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(9): 1167-1171.-DOI: 10.1136/bjo.2009.157701.
14. Karimi S., Arabi A., Siavashpour Z., et al. Efficacy and complications of ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2021; 13(3): 358-364.-DOI: 10.5114/jcb.2021.106191.
15. Sarici A.M., Pazarli H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251(1): 285-294.-DOI: 10.1007/s00417-012-2144-z.
16. Banou L., Tsani Z., Arvanitogiannis K., et al. Radiotherapy in uveal melanoma: a review of ocular complications. *Curr Oncol*. 2023; 30(7): 6374-6396.-DOI: 10.3390/curroncol30070470.
17. Hasegawa N., Teh B.S., Tran K., et al. Retrospective analysis of radiation-induced complications of uveal melanoma patients treated with brachytherapy in the era of anti-VEGF. *Am J Ophthalmol*. 2024; 260: 49-59.-DOI: 10.1016/j.ajo.2023.12.005.
18. Shields C.L., Welch R.J., Malik K., et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118(9): 1219-1228.-DOI: 10.1001/archopht.118.9.1219.
19. Mueller A.J., Talies S., Schaller U.C., et al. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife. *Ophthalmology*. 2000; 107(7): 1381-1387.-DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00150-0.
20. Cicinelli M.V., Di Nicola M., Gigliotti C.R., et al. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing Gamma Knife radiosurgery for uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99(8): e1458-e1466.-DOI: 10.1111/aos.14814.
21. Guleser U.Y., Sarici A.M., Ucar D., et al. Comparison of iodine-125 plaque brachytherapy and Gamma Knife stereotactic radiosurgery treatment outcomes for uveal melanoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 260(4): 1337-1343.-DOI: 10.1007/s00417-021-05472-x.
22. Mazzini C., Pieretti G., Vicini G., et al. Clinical outcomes and secondary glaucoma after Gamma Knife radiosurgery and ruthenium-106 brachytherapy for uveal melanoma: a single institution experience. *Melanoma Res*. 2021; 31(1): 38-48.-DOI: 10.1097/CMR.0000000000000689.
23. Roelofsen C.D.M., Wierenga A.P.A., van Duinen S., et al. Five decades of enucleations for uveal melanoma in one center: more tumors with high risk factors, no improvement in survival over time. *Ocul Oncol Pathol*. 2021; 7(2): 133-141.-DOI: 10.1159/000509918.

24. Negretti G.S., Gurudas S., Gallo B., et al. Survival analysis following enucleation for uveal melanoma. *Eye* (Lond). 2022; 36(8): 1669-1674.-DOI: 10.1038/s41433-021-01710-y.
25. Cohen V.M., Carter M.J., Kemeny A., et al. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81(4): 383-388.-DOI: 10.1034/j.1600-0420.2003.00101.x.

Поступила в редакцию / Received / 30.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 08.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Андрей Александрович Яровой / Andrey A. Yarovoy / ORCID ID: 0000-0003-2219-7054.
Андрей Владимирович Голанов / Andrey V. Golanov / ORCID ID: 0000-0002-0976-4547.
Айза Газимагомедовна Галбацова / Aiza G. Galbatsova / ORCID ID: 0009-0008-2624-6689.
Валерий Валерьевич Костюченко / Valery V. Kostjuchenko / ORCID ID: 0000-0002-7806-5774.
Денис Павлович Володин / Denis P. Volodin / ORCID ID: 0000-0002-9489-6746.
Вера Андреевна Яровая / Vera A. Yarovaya / ORCID ID: 0000-0001-8937-7450.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2679

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2679

© *А.И. Лестровая[1], Н.А. Коновалов[1,2], И.Н. Пронин[1,2], А.С. Кузнецова[1], Ю.В. Струнина[1], Г.В. Данилов[1], А.В. Голанов[1,2]*

Стереотаксическая лучевая терапия гемангиобластом центральной нервной системы: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

[1]Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© *Arina I. Lestrovaya[1], Nikolay A. Konovalov[1,2], Igor N. Pronin[2], Anastasiia S. Kuznetsova[1], Uliya V. Strunina[1], Gleb V. Danilov[1], Andrey V. Golanov[1,2]*

Stereotactic Radiotherapy for Central Nervous System Hemangioblastomas: Results of a Single-Center Retrospective Study

[1]N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, the Russian Federation
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

Введение. Гемангиобластомы (ГАБ) — редкие доброкачественные васкуляризированные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), возникающие спорадически или в рамках болезни Гиппеля — Линдау (БГЛ). Хирургическая резекция остается «золотым стандартом» лечения симптоматических узлов, однако при множественном характере роста, труднодоступной локализации и/или высоком риске оперативного вмешательства в настоящее время предпочтение отдается стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ).

Цель. Оценка эффективности и безопасности различных режимов СТЛТ, а также анализ прогностических факторов, влияющих на результаты лечения, прежде всего на локальный контроль опухолевого роста и бессобытийную выживаемость.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 135 пациентов с 798 ГАБ, получивших лечение в период с 2005 по 2023 гг. Медиана объема опухоли составила 0,1 см³ (0,0002–79,62 см³), медиана периода наблюдения — 48,2 мес. (от 24 до 221 мес.). Применялись следующие режимы фракционирования облучения: радиохирургия (одна фракция, 77,4 % опухолей), гипофракционирование (три-пять фракций, 20,8 %) и стандартное фракционирование (25–30 фракций, 1,8 %).

Результаты. Локальный контроль (стабилизация + частичный регресс) достигнут в 98,7 % случаев. Пяти- и десятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 98 и 92 % соответственно. Постлучевые реакции (отек/некроз) зафиксированы в 12,1 % случаев, большинство из которых протекали бессимптомно. Факторами, ассоциированными с худшим прогнозом, явились больший объем опухоли ($p < 0,001$), наличие кистозного компонента (повышение риска прогрессии кисты в 42 раза, $p < 0,001$) и спорадический характер заболевания ($p = 0,001$). Осложнений при облучении спинальных ГАБ ($n = 210$) не зафиксировано.

Заключение. СТЛТ является эффективным и безопасным методом лечения ГАБ, обеспечивающим высокий уровень локального контроля. Наличие БГЛ является

Introduction. Hemangioblastomas (HBs) are rare benign vascular tumors of the central nervous system (CNS) that arise sporadically or in the context of von Hippel — Lindau disease (VHL). Surgical resection remains the gold standard for symptomatic lesions; however, in cases of multiple tumors, difficult-to-access locations, and/or high surgical risk, stereotactic radiotherapy (SRT) is currently the preferred treatment option.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of SRT regimens and to identify prognostic factors affecting treatment outcomes, particularly local tumor control and event-free survival.

Materials and methods. This retrospective study included 135 patients with 798 HBs treated between 2005 and 2023. The median tumor volume was 0.1 cm³ (range, 0.0002–79.62 cm³), and the median follow-up period was 48.2 months (range, 24–221 months). The following fractionation regimens were used: radiosurgery (single fraction, 77.4 % of tumors), hypofractionated radiotherapy (3–5 fractions, 20.8 %), and conventionally fractionated radiotherapy (25–30 fractions, 1.8 %).

Results. Local control (stabilization plus partial regression) was achieved in 98.7 % of cases. The 5- and 10-year recurrence-free survival (RFS) rates were 98 and 92 %, respectively. Adverse radiation effects (edema/necrosis) were observed in 12.1 % of cases, most of which were asymptomatic. Factors associated with worse prognosis included larger tumor volume ($p < 0.001$), the presence of a cystic component (42-fold increased risk of cyst progression, $p < 0.001$), and sporadic disease ($p = 0.001$). No complications were recorded after irradiation of spinal HBs ($n = 210$).

Conclusion. SRT is an effective and safe treatment modality for HBs, providing high rates of local control. VHL-associated disease is a favorable prognostic factor. Patients with

прогностически благоприятным фактором. Пациенты с кистозными опухолями требуют особого подхода ввиду низкой эффективности облучения в отношении кистозного компонента и последующего риска его последующего увеличения. Полученные результаты сопоставимы с данными ведущих международных исследований и дополняют их новыми количественными критериями отбора пациентов.

Ключевые слова: гемангиобластома; стереотаксическая лучевая терапия; болезнь Гиппеля — Линдау; радиохирургия

Для цитирования: Лестровая А.И., Коновалов Н.А., Пронин И.Н., Кузнецова А.С., Струнина Ю.В., Данилов Г.В., Голанов А.В. Стереотаксическая лучевая терапия гемангиобластом центральной нервной системы: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1030–1038.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2679

cystic tumors require a tailored approach due to the limited efficacy of irradiation on the cystic component and the subsequent risk of its enlargement. The results are comparable to those of leading international studies and are further complemented by new quantitative criteria for patient selection.

Keywords: hemangioblastoma; stereotactic radiotherapy; von Hippel–Lindau disease; radiosurgery

For Citation: Arina I. Lestrovaya, Nikolay A. Konovalov, Igor N. Pronin, Anastasiia S. Kuznetsova, Uliya V. Strunina, Gleb V. Danilov, Andrey V. Golanov. Stereotactic Radiotherapy for Central Nervous System Hemangioblastomas: Results of a Single-Center Retrospective Study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1030–1038.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2679

✉ Контакты: Голанов Андрей Владимирович, Golanov@nsi.ru

Введение

Гемангиобластомы (ГАБ) представляют собой медленно растущие доброкачественные (Grade I по классификации ВОЗ) васкуляризированные опухоли, составляющие 1–2,5 % всех новообразований центральной нервной системы (ЦНС) и до 8–12 % опухолей задней черепной ямки [1]. Примерно в 25–30 % случаев ГАБ являются одним из ключевых проявлений болезни Гиппеля — Линдау (БГЛ) — аутосомно-доминантного наследственного онкологического синдрома, связанного с мутацией в гене-супрессоре *VHL* [2].

Радикальное хирургическое удаление доступных опухолей, прежде всего, проявляющихся соответствующей клинической картиной, остается методом выбора, обеспечивающим длительный контроль заболевания [3]. Однако у пациентов с БГЛ часто наблюдаются множественные синхронные и метахронные опухоли различной локализации, что ограничивает целесообразность проведения оперативных вмешательств, с повышением их рисков. В таких случаях при субтотальной резекции, рецидивах, труднодоступном расположении или малых размерах узлов и множественном их характере все более широкое применение находит стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) [4–6].

Современные данные, включая крупный метаанализ A. Zare и соавт. (2025), подтверждают высокую эффективность стереотаксической радиохирургии (РХ) с уровнем пятилетнего локального контроля около 87–89 % [7]. Тем не менее, вопросы влияния кистозного компонента, оптимального объема опухоли для выбора метода лечения и долгосрочной безопасности остаются предметом обсуждения.

Целью данного одноцентрового ретроспективного исследования явилась оценка отдаленных результатов и безопасности различных режимов СТЛТ у пациентов с ГАБ ЦНС, а также выявление прогностических факторов, влияющих на эффективность лучевого лечения.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 135 пациентов, прошедших курс СТЛТ по поводу 798 ГАБ в отделении радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в период с 2005 по 2023 гг. Соотношение женщин и мужчин составило 1,45:1. Медиана возраста на момент лечения — 37 лет (от 13 до 76). Пациенты с БГЛ (n = 102, 75,6 %) были значимо моложе пациентов со спорадическими опухолями (медиана — 29 и 46 лет соответственно, $p < 0,05$). Множественный характер поражения выявлен у 103 (76,3 %) пациентов. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Характеристика опухолей. Из 798 опухолей 588 (73,7 %) имели интракраниальную локализацию (из них 97,3 % — субтенториальную), 210 (26,3 %) располагались на различных уровнях спинного мозга. Кистозный компонент до лечения выявлен в 7,1 % случаев, перифокальный отек — в 6,4 %. Медиана объема мишени составила 0,1 см³ [ИР 0,03; 0,4].

Методика лечения. Терапия проводилась на установках КиберНож, ГаммаНож, TrueBeam STx и Новалис. Выбор режима фракционирования зависел от объема опухоли, ее близости к критическим структурам (стволу мозга, зрительным путям, спинному мозгу) и наличия перифокального отека. В 77,4 % случаев (n = 618) применена РХ (одна фракция, средняя доза — 18,3 Гр), в 20,8 % (n = 166) — гипофракционирование (три-пять фракций, СОД 22,7–27,8 Гр), в 1,8 % (n = 14) — стандартное фракционирование (25–30 фракций, СОД 45–60 Гр). Параметры лечения представлены в табл. 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Значение (n = 135)
Пол (жен./муж.)	80 / 55
Медиана возраста, лет (диапазон)	37 (13–76)
Пациенты с БГЛ, n (%)	102 (75,6 %)
Спорадические ГАБ, n (%)	33 (24,4 %)
Множественные ГАБ (≥ 2), n (%)	103 (76,3 %)
Верификация диагноза (морфологически), n (%)	104 (77 %)
Медиана количества опухолей на одного пациента [IQR*]	4 [1; 8]

* МКР — межквартильный размах.

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients

Variable	Value (n = 135)
Sex (female/male)	80 / 55
Median age, years (range)	37 (13–76)
Patients with VHL, n (%)	102 (75.6 %)
Sporadic HBs, n (%)	33 (24.4 %)
Multiple HBs (≥ 2), n (%)	103 (76.3 %)
Morphological verification of diagnosis, n (%)	104 (77 %)
Median number of tumors per patient [IQR*]	4 [1; 8]

* IQR — Interquartile Range.

Таблица 2. Параметры лучевого лечения в зависимости от режима фракционирования

Режим фракционирования	Число опухолей, n (%)	Медиана объема, см³ [МКР]	Средняя предписанная доза, Гр (диапазон)
Радиохирургия (одна фракция)	618 (77,4 %)	0,06 [0,025; 0,2]	18,3 (14,2–22)
Гипофракционирование (три-пять фракций)	166 (20,8 %)	0,41 [0,1; 2,33]	22,7 / 27,8
Стандартный режим (25–30 фракций)	14 (1,8 %)	11,4 [1,62; 16,72]	53,9 (45–60)

* МКР — межквартильный размах.

Table 2. Radiation therapy parameters by fractionation regimen

Fractionation regimen	Number of tumors, n (%)	Median volume, cm³ [IQR*]	Mean prescribed dose, Gy (range)
Radiosurgery (1 fr.)	618 (77.4 %)	0.06 [0.025; 0.2]	18.3 (14.2–22)
Hypofractionation (3–5 fr.)	166 (20.8 %)	0.41 [0.1; 2.33]	22.7 / 27.8
Standard regimen (25–30 fr.)	14 (1.8 %)	11.4 [1.62; 16.72]	53.9 (45–60)

* IQR — Interquartile Range.

Оценка эффективности. Контрольная МРТ с контрастным усилением проводилась каждые 6 мес. в первый год, затем ежегодно. Ответ оценивался как: полный регресс, частичный регресс (> 1 мм), стабилизация или продолженный рост (> 1 мм). Анализ выживаемости проведен методом Каплана — Майера, прогностические факторы оценивались с помощью регрессионной модели Кокса. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты

Локальный контроль и выживаемость. При медиане наблюдения 48,2 мес. локальный контроль опухолевого роста достигнут в 98,7 % случаев (частичный регресс — 46,2 %, стабилизация — 51,6 %). Полного регресса не зафиксировано. Продолженный рост отмечен для 14 опухолей (1,98 %). Пяти- и десятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 98 и 92 % соответственно (рис. 1, А).

Бессобытийная выживаемость (контроль кист). Под «бессобытийной выживаемостью» (БСВ) понималось отсутствие роста существующих или появления новых кист. Пяти- и десятилетняя БСВ составили 95 и 89 % соответственно (рис. 2). Наличие кисты до лечения являлось критическим фактором, повышая риск прогрессии кисты после облучения в 42 раза ($p < 0,001$) (рис. 1, В).

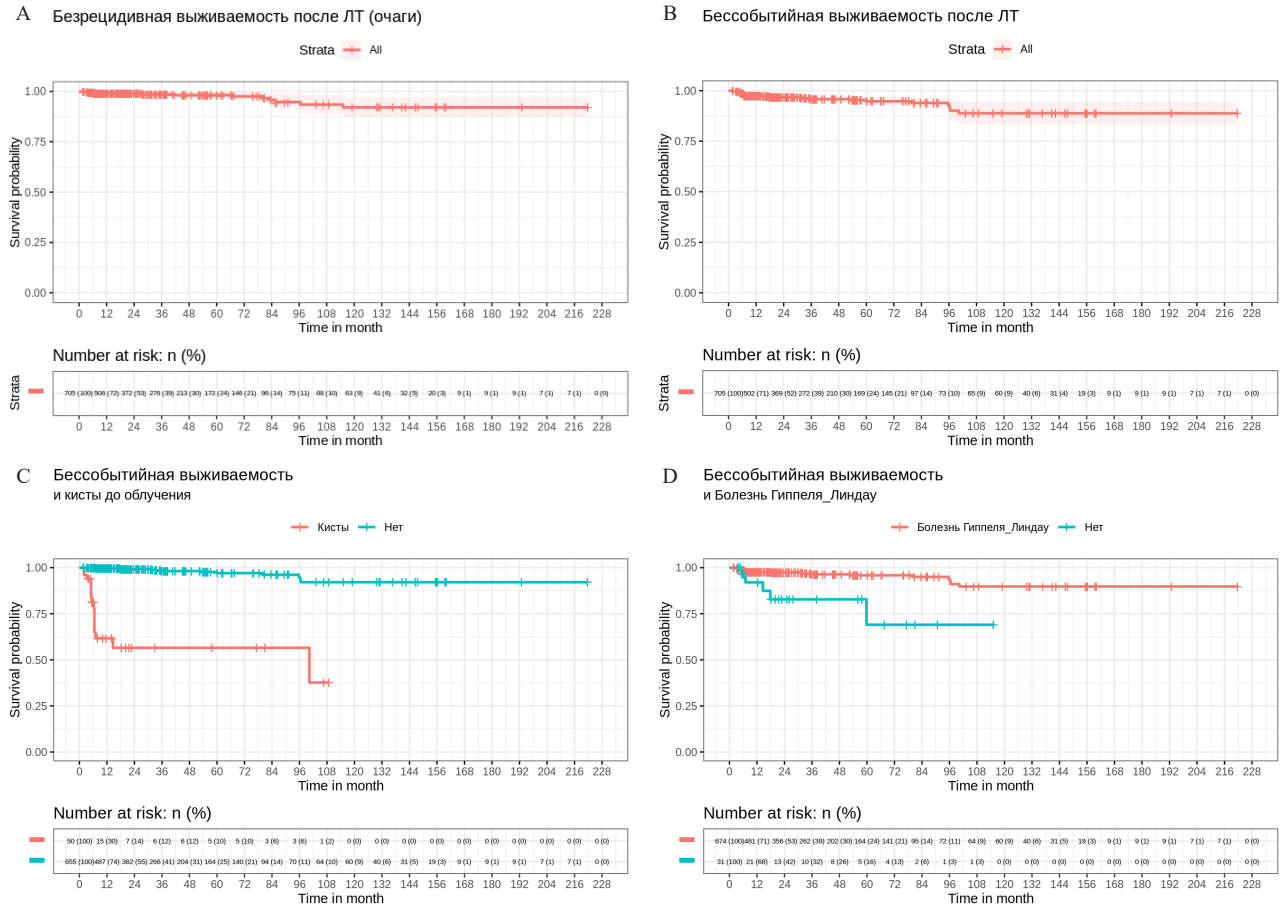


Рис. 1. Графическое представление результатов анализа выживаемости. А — Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов после стереотаксической лучевой терапии гемангиобластом ЦНС (метод Каплана — Майера). По оси абсцисс — время наблюдения (месяцы), по оси ординат — вероятность дожития. Пунктирными линиями обозначен 95 %-ный доверительный интервал. Медиана наблюдения — 48,2 мес. Пятилетняя БРВ составила 98 %, десятилетняя — 92 %; В — Бессобытийная выживаемость (БСВ) всей когорты пациентов после стереотаксической лучевой терапии (метод Каплана — Майера). Под бессобытийной выживаемостью понимается отсутствие роста существующих или появления новых кист. Пятилетняя БСВ составила 95 %, десятилетняя — 89 %; С — БСВ после стереотаксической лучевой терапии в зависимости от наличия кистозного компонента до лечения. Кривая 1 — опухоли без кист до облучения (n = (741), кривая 2 — новообразования с наличием кист до облучения (n = 57). Различия статистически значимы (p < 0,001, логранговый тест). Наличие кисты до лечения повышает риск прогрессии кисты после облучения в 42 раза (отношение рисков — 42,0; 95 %-ный ДИ: 18,6–96,8; p < 0,001); D — Бессобытийная выживаемость в зависимости от ассоциации опухоли с болезнью Гиппеля — Линдау. Различия статистически значимы p < 0,001. Прогностически благоприятным фактором является ассоциация опухоли с болезнью Гиппеля — Линдау

Fig. 1. Graphical representation of survival analysis results. A — Recurrence-free survival (RFS) of patients with CNS hemangioblastomas following stereotactic radiotherapy (Kaplan–Meier method). The x-axis represents follow-up time (months), and the y-axis represents survival probability. Dashed lines indicate the 95 % confidence interval. Median follow-up was 48.2 months. The 5- and 10-year RFS rates were 98 and 92 %, respectively; B — Event-free survival (EFS) for the entire patient cohort following stereotactic radiotherapy (Kaplan — Meier method). Event-free survival was defined as the absence of growth of existing cysts or the appearance of new cysts. The 5- and 10-year EFS rates were 95 and 89 %, respectively; C — EFS following stereotactic radiotherapy according to the presence of a cystic component before treatment. Curve 1: tumors without pre-treatment cysts (n = 741); Curve 2: tumors with pre-treatment cysts (n = 57). The difference was statistically significant (p < 0.001, log-rank test). The presence of a pre-treatment cyst increased the risk of post-irradiation cyst progression 42-fold (hazard ratio, 42.0; 95 % CI: 18.6–96.8; p < 0.001); D — EFS according to tumor association with von Hippel–Lindau disease. The difference was statistically significant (p < 0.001). Association with von Hippel–Lindau disease was identified as a favorable prognostic factor

Прогностические факторы. При многофакторном анализе, проведенном с помощью регрессии Кокса, выявлены следующие независимые факторы, ассоциированные с большой вероятностью и скоростью рецидива опухоли:

1. Больший объем опухоли (ОР = 1,05; p < 0,001).
2. Спорадический характер — отсутствие связи с БГЛ (отношение рисков (ОР) — 7,59; p = 0,001).
3. Локализация — интракраниальное расположение (ОР = 10,0; p = 0,035).
4. Старший возраст пациента (ОР = 1,04; p = 0,017) (как косвенный признак преобладания спорадических форм).

Ассоциация с БГЛ прогностически являлась более благоприятным фактором, чем спорадический характер заболевания.

Токсичность. Нежелательные постлучевые реакции (перифокальный отек/некроз) зафиксированы в 12,1 % случаев (n = 96 опухолей), преимущественно при интракраниальном расположении. Большинство реакций протекали бессимптомно и были выявлены только на МРТ.

Таблица 3. Результаты стереотаксического облучения гемангиобластом по данным различных авторов

Автор	Год	Локализация (Кр/Сп)	Аппарат (ГН/КН/ЛУ/	Количество пациентов/ опухолей	Период наблюдения (мес.)	Средний объем опухоли, см³	Краевая доза, Гр	Пятилетняя БРВ
Patrice и соавт. [4]	1996	Кр	ГН	22/38	24,5	0,95 cc	15,5	86 %
Wang и соавт. [5]	2005	Кр	ГН	35/93	66	1,3	17,2	82,9 %
Tago и соавт. [6]	2005	Кр	ГН	13/38	36	0,23	20	96,2 %
Kano и соавт. [8]	2008	Кр	ГН	32/74	61,4	0,72	16	89,9 %
Sayer и соавт. [9]	2011	Кр	ГН	14/26	55,4	1,65	18	74 %
Selch с соавт. [10]	2012	Сп	ЛУ	5/16	51	0,72	12	95 %
Kano и соавт. [11]	2015	Кр	ГН	186/517	66	1,74	16,7	89 %
Pan и соавт. [12]	2017	Сп	СК	28/46	54,3	0,264	21,6	92,3 %
Liebenow и соавт. [13]	2019	Кр	ГН	15/101	65*	28*	17,8	95 %
Zibly и соавт. [14]	2020	Кр	ЛУ	14/23	89	1,06*	15,5	87 %
Yoo и соавт. [15]	2024	Кр + Сп	КН	35/135	57	0,4 cc	18	91,3 (Кр) 97,4 (Сп)
Tos и соавт. [16]	2025	Кр	ГН	82	51,5**	1,8**	16	75 %
Zare и соавт. (meta) [7]	2025	Кр + Сп	ГН + КН + ЛУ	627/1761	Различный	Различный	*18,2	92 % (Кр) 85 % (Сп) 87 % (Кр + Сп)
Taori и соавт. [17]	2025	Сп	КН + ЛУ	184/207 (БГЛ — 15п)	63	5,4	14	92 %
Golanov и соавт., [18]	2025	Кр + Сп	ГН + КН + ЛУ	135/798	48,2	0,1*	РХ = 18,3/ Гф = 22,7/ СТ = 53,9	98 %

Гр — Грей, БРВ — безрецидивная выживаемость (локальный контроль), ГН — Гамма-нож, КН — КиберНож, ЛУ — линейный ускоритель, * медиана, ** среднее; Кр — интракраниальная локализация; Сп — спинальная локализация, РХ — радиохирургический режим фракционирования (одна фракция); Гф — гипофракционирование; СТ — стандартный режим фракционирования.

Table 3. Results of stereotactic irradiation of hemangioblastomas reported in the literature

Author	Year	Location (Cranial/ Spinal)	Device (GK/CK/ Linac)/	Patients/ tumors, n	Follow-up, months	Tumor volume, cm³	Marginal dose, Gy	5-year PFS, %
Patrice et al. [4]	1996	Cranial	GK	22/38	24.5	0.95	15.5	86 %
Wang et al. [5]	2005	Cranial	GK	35/93	66	1.3	17.2	82.9 %
Tago et al. [6]	2005	Cranial	GK	13/38	36	0.23	20	96.2 %
Kano et al. [8]	2008	Cranial	GK	32/74	61.4	0.72	16	89.9 %
Sayer et al. [9]	2011	Cranial	GK	14/26	55.4	1.65	18	74 %
Selch et al. [10]	2012	Spinal	Linac	5/16	51	0.72	12	95 %
Kano et al. [11]	2015	Cranial	GK	186/517	66	1.74	16.7	89 %
Pan et al. [12]	2017	Spinal	CK	28/46	54.3	0.264	21.6	92.3 %
Liebenow et al. [13]	2019	Cranial	GK	15/101	65 *	28 *	17.8	95 %
Zibly et al. [14]	2020	Cranial	Linac	14/23	89	1.06*	15.5	87 %
Yoo et al. [15]	2024	Cranial + Spinal	CK	35/135	57	0.4 cc	18	91.3 (Cranial) 97.4 (Spinal)
Tos et al. [16]	2025	Cranial	GK	82	51.5 **	1.8**	16	75 %
Zare et al. (meta-analysis) [7]	2025	Cranial + Spinal	GK + CK + Linac	627/1761	Varied	Varied	*18.2	92 (Cranial) 85 (Spinal) 87 (Cranial + Spinal)
Taori et al. [17]	2025	Spinal	CK + Linac	184/207 (VHL — 15)	63	5.4	14	92 %
Golanov et al. [18]	2025	Cranial + Spinal	GK + CK + Linac	135/798	48.2	0.1*	RS = 18.3 HF = 22.7 ST = 53.9	98 %

Gy — Gray; PFS — progression-free survival (local control); GK — Gamma Knife; CK — CyberKnife; Linac — linear accelerator; * — median; ** — mean; RS — radiosurgery (1 fraction); HF — hypofractionation; ST — standard fractionation.

2024-11-08

ROC-анализ — прогноз роста очага в зависимости от объема

optimal_cutpoint	acc	sensitivity	specificity	AUC
4.672	0.9574468	0.5333333	0.9666667	0.7661836

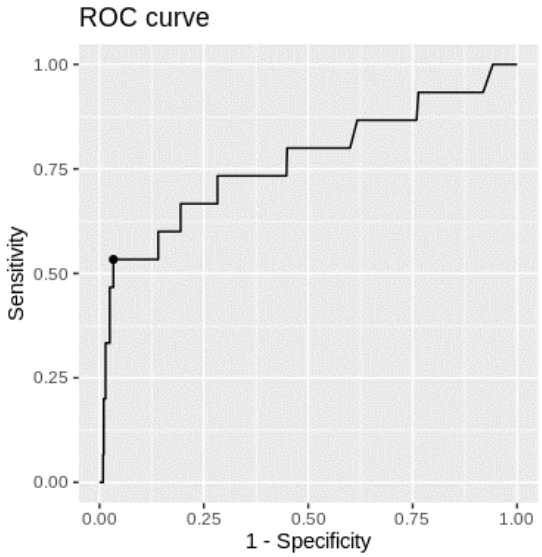


Рис. 2. ROC-кривая для прогнозирования рецидива опухоли в послеоперационном периоде по величине ее исходного объема. Оптимальным порогом для прогнозирования роста очага является объем опухоли 4,672. При использовании этого значения чувствительность прогноза составляет 53,3 %, специфичность — 96,7 %, точность — 95,7 %. Площадь под ROC-кривой равна 0,77

Fig. 2. ROC curve for predicting tumor recurrence in the postoperative period based on initial tumor volume. The optimal threshold for predicting lesion growth was a tumor volume of 4.67 cm³. At this threshold, sensitivity was 53.3 %, specificity was 96.7 %, and accuracy was 95.7 %. The area under the ROC curve (AUC) was 0.77

Симптоматические реакции, потребовавшие назначения стероидов (n = 7) или бевацизумаба (n = 2), наблюдались у девяти пациентов. При облучении спинальных гемангиобластом (n = 210) постлучевых реакций не зафиксировано. Факторами риска осложнений стали больший объем опухоли и наличие перифокального отека до лечения.

Обсуждение

Представленные результаты подтверждают высокую эффективность СТЛТ в лечении ГАБ. Достигнутый уровень локального контроля (98,7 %) и пятилетней БРВ (98 %) сопоставим с данными ведущих мировых центров [4–22; 24–25] и превосходит объединенные показатели недавнего метаанализа A. Zare и соавт. (2025), где пятилетний локальный контроль составил 87 % (95 %-ный ДИ: 82–91 %) [7]. Это объясняется особенностями нашей когорты, в которой преобладали пациенты с БГЛ (75,6 %), а опухоли имели малый объем (медиана — 0,1 см³), что является идеальными условиями для применения радиохирургии.

Прогностическая роль кистозного компонента. Риск прогрессии кисты после облучения, несмотря на эффективный контроль солидного узла, остается крайне высоким. В нашем исследовании наличие кисты до лечения повышало риск ее роста или появления новых кист в 42 раза ($p < 0,001$, рис. 1, C). Это согласуется с наблюдениями H. Kano и соавт. и других исследователей, которые отмечают, что СТЛТ значительно менее эффективна в отношении кист, требующих хирургического дренирования или резекции при наличии масс-эффекта [12, 13, 15]. Таким образом, наличие симптомной кисты является аргументом в пользу хирургии, а не лучевой терапии.

Роль диагноза БГЛ как фактора, ассоциированного с лучшей выживаемостью, подтверждена в нашем исследовании ($p < 0,001$, рис. 1, D) и полностью соответствует выводам метаанализа A. Zare и соавт., показавшего пятилетний контроль 94 % для VHL-ассоциированных опухолей против 82 % для спорадических ($p < 0,001$) [7], и других авторов [17–20]. Это, вероятно, связано с более молодым возрастом пациентов с БГЛ и ранним выявлением опухолей в рамках скрининговых программ, что позволяет лечить их на стадии малого объема. При этом достоверной разницы в эффективности стереотаксического облучения спорадических и ассоциированных с болезнью Гиппеля — Линдау не выявлено.

Роль объема опухоли. Больший объем опухоли ассоциирован с большим риском раннего рецидива (ОР = 1,05). По результатам ROC-анализа, был определен порог объема опухоли (4,7 см³), оптимальный для прогнозирования

ее продолженного роста (рис. 2). Эта величина может служить практическим ориентиром для выбора тактики. При объеме > 4,7 см³ прогноз рецидива после облучения становится более надежным, что требует рассмотрения либо гипофракционирования, либо хирургического подхода. Метарегрессионный анализ A. Zare и соавт. также показал, что больший объем опухоли является негативным фактором для выживаемости пациентов, хотя не продемонстрировал статистически значимого влияния на локальный контроль, что может быть связано с гетерогенностью включенных исследований [7].

Безопасность метода. Частота осложнений (12,1 %) находится в пределах значений, опубликованных в мировой литературе (11–15 %) [7, 21–23]. Выявленная прямая связь осложнений с большим объемом и существующим перед назначением лучевого лечения отеком указывает на необходимость более осторожного выбора метода лечения у этой группы пациентов. Крайне важным представляется факт отсутствия осложнений при лечении спинальных ГАБ (0 % из 210), что стало возможным благодаря использованию современных линейных ускорителей для стереотаксического облучения (КиберНож, TrueBeam STx) и строгому соблюдению дозовых ограничений на спинной мозг и свидетельствует о высокой прецизионности СТЛТ.

Сравнение спинальных и интракраниальных опухолей. В нашем исследовании пятилетняя БРВ для спинальных ГАБ составила 99 %, что превышает показатели для интракраниальных опухолей. Тенденция согласуется с данными как A. Zare и соавт., где пятилетний контроль для спинальных ГАБ составил 92 против 85 % для интракраниальных, хотя разница и не достигла статистической значимости (p = 0,08) [7], так и других авторов [10, 15–17, 22–25]. СТЛТ может рассматриваться как безопасная и эффективная альтернатива хирургии при спинальной локализации.

Ограничения исследования. Работа имеет ограничения, связанные с ретроспективным дизайном, гетерогенностью групп по режимам фракционирования и длительным периодом включения в исследование, за который техника облучения значительно эволюционировала. Тем не менее, большой размер выборки и длительный период наблюдения свидетельствуют о достоверности полученных выводов.

Заключение

Стереотаксическая лучевая терапия является высокоэффективным и безопасным методом лечения гемангиобластом ЦНС, обеспечивающим долгосрочный локальный контроль у 98 % пациентов. Наличие болезни Гиппеля — Линдау и малый объем опухоли становятся наиболее значимыми благоприятными прогностическими факторами. Пациенты с кистозным компонентом опухоли составляют группу риска по прогрессированию кисты после облучения и требуют индивидуализированного подхода с предпочтением хирургического лечения при наличии симптомов. Оптимальным пороговым объемом солидного компонента опухоли для прогнозирования ее роста является 4,7 см³. Полученные результаты позволяют рассматривать СТЛТ как метод выбора при множественных, резидуальных и труднодоступных ГАБ малого и среднего объема.

Дополнительная информация

При подготовке рукописи авторы использовали языковую модель DeepSeek исключительно для стилистического редактирования текста. Технологии искусственного интеллекта не применялись для генерации первичных данных, статистического анализа, интерпретации результатов или формулирования научных выводов. Авторы полностью проверили и утвердили окончательный текст рукописи и несут ответственность за его точность, оригинальность и научное содержание.

Acknowledgments

The authors used the DeepSeek large language model solely for stylistic language editing. Artificial intelligence technologies were not used to generate primary data, perform statistical analysis, interpret results, or formulate scientific conclusions. The authors have thoroughly reviewed and approved the final manuscript and accept full responsibility for its accuracy, originality, and scientific content.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2025-559 от 11.06.2025).

Funding

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2025-559 dated June 11, 2025).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека. Выполнение данной работы одобрено этическим комитетом НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, протокол № 4 от 23.04.2020. Все пациенты 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. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal State Autonomous Institution “N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery” (Protocol No. 4 dated April 23, 2020). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Лестровая А.И. — введение и оперативное лечение пациентов, сбор материала исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; оформление статьи;
Коновалов Н.А. — анализ литературы, правка и редакция статьи;
Пронин И.Н. — получение данных для анализа, интерпретации данных, правка и редакция статьи;
Кузнецова А.С. — получение и обработка данных;
Струнина Ю.В. — статистическая обработка полученных данных, редакция статьи;
Данилов Г.В. — анализ полученных данных, оформление и редакция статьи;
Голанов А.В. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, оформление статьи, написание текста рукописи, редакция текста.
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's contributions
The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.
Lestrova A.I. — patient management and surgical treatment, study material collection, manuscript writing, data analysis and interpretation, literature review, article formatting;
Konovalov N.A. — literature analysis, article revision and editing;
Pronin I.N. — data acquisition for analysis, data interpretation, article revision and editing;
Kuznetsova A.S. — data acquisition and processing;
Strunina Yu.V. — statistical data processing, article editing;
Danilov G.V. — data analysis, article formatting and editing;
Golanov A.V. — study design, data analysis, article formatting, manuscript writing and 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. Daniels A.B., Tirosh A., Huntoon K., et al. Guidelines for surveillance of patients with von Hippel-Lindau disease: Consensus statement of the International VHL Surveillance Guidelines Consortium and VHL Alliance. *Cancer*. 2023; 129(19): 2927-40.-DOI: https: 10.1002/cncr.34896.
2. Leeuwaarde R.S., Ahmad S., van Nesselrooij B., et al. Von Hippel-Lindau Syndrome. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M., et al, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000; last revision 2025.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1463/.
3. Chen L., Xiong Z., Zhou Y., et al. Clinical characteristics, surgical management, and prognostic factors for supratentorial hemangioblastoma: A retrospective study. *Front Surg*. 2022; 9: 1092140.-DOI: https: 10.3389/fsurg.2022.1092140.
4. Patrice S.J., Sneed P.K., Flickinger J.C., et al. Radiosurgery for hemangioblastoma: results of a multiinstitutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 35(3): 493-9.-DOI: https: 10.1016/s0360-3016(96)80011-3.
5. Wang E.M., Pan L., Wang B.J., et al. The long-term results of gamma knife radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg*. 2005; 102 Suppl: 225-9.-DOI: https: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0225.
6. Tago M., Terahara A., Shin M., et al. Gamma knife surgery for hemangioblastomas. *J Neurosurg*. 2005; 102 Suppl: 171-4.-DOI: https: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0171.
7. Zare A., Zare A., Khaboushan A.S., et al. Stereotactic radiosurgery in the management of central nervous system hemangioblastomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2025; 48(1): 303.-DOI: https: 10.1007/s10143-025-03454-9.
8. Kano H., Niranjan A., Mongia S., et al. The role of stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neurosurgery*. 2008; 63(3): 443-50.-DOI: https: 10.1227/01.NEU.0000313120.81565.D7.
9. Sayer F.T., Nguyen J., Starke R.M., et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial hemangioblastomas--outcome at 3 years. *World Neurosurg*. 2011; 75(1): 99-105.-DOI: https: 10.1016/j.wneu.2010.09.032.
10. Selch M.T., Tenn S., Agazaryan N., et al. Image-guided linear accelerator-based spinal radiosurgery for hemangioblastoma. *Surg Neurol Int*. 2012; 3: 73.-DOI: https: 10.4103/2152-7806.98386.
11. Kano H., Shuto T., Iwai Y., et al. Stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastomas: a retrospective international outcome study. *J Neurosurg*. 2015; 122(6): 1469-78.-DOI: https: 10.3171/2014.10.JNS131602.
12. Pan J., Ho A.L., D'Astous M., et al. Image-guided stereotactic radiosurgery for treatment of spinal hemangioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2017; 42(1): E12.-DOI: https: 10.3171/2016.10.FOCUS16361.
13. Liebenow B., Tatter A., Dezarn W.A., et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery favorably changes the clinical course of hemangioblastoma growth in von Hippel-Lindau and sporadic patients. *J Neurooncol*. 2019; 142(3): 471-8.-DOI: https: 10.1007/s11060-019-03118-x.
14. Zibly Z., Cohen Z.R., Peled A., et al. Linear accelerator stereotactic radiosurgery can modulate the clinical course of Hemangioblastoma: Case series and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2020; 82(Pt A): 162-5.-DOI: https: 10.1016/j.jocn.2020.09.026.
15. Yoo K.H., Park D.J., Marianayagam N.J., et al. Stereotactic radiosurgery for cranial and spinal hemangioblastomas: A single-institution retrospective series. *Neurosurgery*. 2024; 94(3): 630-42.-DOI: https: 10.21203/rs.3.rs-2784616/v1.
16. Tos S.M., Hajikarimloo B., Mantziaris G., et al. Comparative analysis of stereotactic radiosurgery outcomes for supratentorial hemangioblastomas in von hippel-lindau disease and sporadic cases: A multi-center international study. *J Clin Neurosci*. 2024; 129: 110879.-DOI: https: 10.1016/j.jocn.2024.110879.
17. Taori S., Adida S., Kann M.R., et al. Spine stereotactic radiosurgery provides long-term local control and overall survival for benign intradural tumors. *Neurosurgery*. 2024; 96(5): 1113–1123.-DOI: https: 10.1227/neu.0000000000003219.
18. Golanov A., Lestrovaya A., Konovalov N., et al. Stereotactic radiotherapy for intracranial and intramedullary hemangioblastomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025; 123(1): e265.-DOI: https: 10.1016/j.ijrobp.2025.06.2117.
19. Shaaban A., Tos S.M., Mantziaris G., et al. Outcomes after stereotactic radiosurgery for intracranial hemangioblastoma in von hippel-lindau disease and sporadic cases: An international

multicenter study. *Neurosurgery*. 2026; 98(2): 412-22.-DOI: https: 10.1227/neu.0000000000003579.

20. Tos S.M., Maroufi S.F., Hajikarimloo B., et al. Stereotactic radiosurgery as adjuvant or salvage treatment for sporadic hemangioblastomas: A multi-center international study. *J Neurol Sci*. 2025; 479: 125656.-DOI: https: 10.1016/j.jns.2025.125656.
21. Лестровая А.И., Голанов А.В., Коновалов Н.А., et al. Стереотаксическое облучение спинальных гемангиобластом. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2024; 88(6): 63-70.-DOI: 10.17116/neiro20248806163. [Lestrovaya A.I., Golanov A.V., Konovalov N.A., et al. Stereotactic radiotherapy of spinal hemangioblastoma. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2024; 88(6): 63-70.-DOI: 10.17116/neiro20248806163 (In Rus)].
22. Hanakita S., Koga T., Shin M., et al. The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neuro Oncol*. 2014; 16(3): 429-33.-DOI: https: 10.1093/neuonc/not201.
23. Pan J., Jabarkheel R., Huang Y., et al. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma: systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2018; 137(1): 11-22.-DOI: https: 10.1007/s11060-017-2697-0.
24. Qiu J., Cai D., Yang F., et al. Stereotactic radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma in von Hippel-Lindau disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020; 195: 105912.-DOI: https: 10.1016/j.clineuro.2020.105912.
25. Cvek J., Knybel L., Reguli S., et al. Stereotactic radiotherapy for spinal hemangioblastoma — disease control and volume analysis in long-term follow up. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022; 27(1): 134-41.-DOI: https: 10.5603/RPOR.a2022.0003.

Поступила в редакцию / Received / 21.04.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 07.08.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Арина Игоревна Лестровая / Arina I. Lestrovaya / ORCID ID: 0009-0005-1143-2030; Author ID (Scopus): 58657373200.

Андрей Владимирович Голанов / Andrey V. Golanov / ORCID ID: 0000-0002-0976-4547; eLibrary SPIN: 1100-9829; Researcher ID (WOS): AAO-6527-2020; Author ID (Scopus): 7004089940.

Николай Александрович Коновалов / Nikolay A. Konovalov / ORCID ID: 0000-0002-9976-948X; eLibrary SPIN: 9436-3719; Researcher ID (WOS): AAO-7364-2020; Author ID (Scopus): 7003385215.

Игорь Николаевич Пронин / Igor N. Pronin / ORCID ID: 0000-0002-4480-0275; eLibrary SPIN: 9223-9217; Researcher ID (WOS): HSB-2675-2023; Author ID (Scopus): 7006011755.

Юлия Викторовна Струнина / Uliya V. Strunina / ORCID ID: 0000-0001-5010-6661; eLibrary SPIN: 9799-5066; Author ID (Scopus): 56771318400.

Анастасия Сергеевна Кузнецова / Anastasiia S. Kuznetsova / ORCID ID: 0009-0007-1614-3208; eLibrary SPIN: 7641-4776.

Глеб Валерьевич Данилов / Gleb V. Danilov / ORCID ID: 0000-0003-1442-5993; eLibrary SPIN: 4140-8998; Researcher ID (WOS): P-6080-2016; Author ID (Scopus): 56042615200.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.36-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2787

© *А.Н. Москаленко[1], М.В. Черных[2], Д.Г. Ищанов[2], К.А. Малинина[3], М.М. Долов[4], В.К. Лядов[1,5,6], А.С. Невров[5]*

Стереотаксическая радиотерапия как метод локального контроля олигометастазов колоректального рака в печени*

[1]Онкологический центр № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Общество с ограниченной ответственностью «ПЭТ-Технолоджи Подольск», Москва, Российская Федерация
[4]Акционерное общество «Европейский медицинский центр», Москва, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и паллиативной медицины имени академика И.А. Савицкого, Москва, Российская Федерация
[6]Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Российская Федерация

© *Alexey N. Moskalenko[1], Marina V. Chernykh[4], Damir G. Ichshanov[4], Ksenia A. Malinina[4], Magomed M. Dolov[5], Vladimir K. Lyadov[1,5,6], Andrey S. Nevrov[5]*

Stereotactic Radiotherapy as a Method of Local Control of Oligometastases of Colorectal Cancer in the Liver**

[1]Oncology Center No. 1, S.S. Yudin Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[3]LLC “PET-Technology Podolsk”, Podolsk, Moscow Region, the Russian Federation
[4]JSC “European Medical Center”, Moscow, the Russian Federation
[5]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician I.A. Savitsky, Moscow, the Russian Federation
[6]Novokuznetsk State Medical Institute for Advanced Training of Physicians — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, the Russian Federation

Введение. Комбинированное лечение в виде лекарственной терапии и резекции печени остается стандартным методом лечения метастазов колоректального рака (КРР) в печени, в то время как стереотаксическая радиотерапия (СРТ) представляет собой альтернативу для пациентов с неоперабельными метастазами.

Цель. Представить результаты применения СРТ в составе комбинированного лечения метастазов КРР в печени.

Материалы и методы. В многоцентровое исследование был включено 145 пациентов из проспективной базы данных. Медиана времени наблюдения составила 28,2 мес. СРТ проводилась с достижением суммарной дозы от 27 до 60 Гр на очаг за три-пять фракций, медиана дозы составила 50 Гр за пять фракций.

Результаты. Постлучевые реакции 1–2-й степени тяжести зафиксированы у 22 (15,4 %). Показатели локального контроля (ЛК) через один и три года составили 67,4 (95 %-ный ДИ: 59,5–76,5 %) и 46,5 % (95 %-ный ДИ:

Introduction. Combined treatment with drug therapy and liver resection remains the standard treatment for colorectal cancer (CRC) liver metastases, while stereotactic radiotherapy (SRT) represents an alternative for patients with unresectable metastases.

Aim. To present the results of SRT as part of a combined treatment regimen for CRC liver metastases.

Materials and Methods. A total of 145 patients from a prospective database were included in this multicentre study. The median follow-up was 28.2 months. SRT was delivered at a total dose of 27–60 Gy per lesion in 3–5 fractions; the median dose was 50 Gy in 5 fractions.

Results. Grade 1–2 post-radiation reactions were observed in 22 patients (15.4 %). The 1- and 3-year local control (LC) rates were 67.4 (95 % CI 59.5–76.5 %) and 46.5 % (95 % CI 36.7–58.8 %), respectively. Risk factors for reduced

*Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы
**The article contains an online application that contains additional materials

36,7–58,8 %) соответственно. Факторами риска снижения ЛК были были: ≥ 3 метастазов (отношение рисков (ОР) = 2,51; 95 %-ный ДИ: 1,33–4,76; p = 0,002), размер метастаза > 3 см (ОР = 2,32; 95 %-ный ДИ: 1,33–4,04; p = 0,004) и наличие мутации RAS (ОР = 2,18; 95 %-ный ДИ: 1,26–3,76; p = 0,0025). Биологически эффективная доза (БЭД) > 150 Гр являлась защитным фактором (ОР = 0,337; 95 %-ный ДИ: 0,170–0,579; p = 0,0004). У пациентов с солитарными метастазами размером < 3 см, получивших BED > 150 Гр, трехлетний ЛК составил 100 %. Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 44,6 % (95 %-ный ДИ: 36,2–54,9 %). Факторами риска для ОВ были: количество метастазов (ОР = 1,336; 95 %-ный ДИ: 1,08–1,719; p = 0,007) и мутация в генах системы RAS (ОР = 1,58; 95 %-ный ДИ: 1,010–2,49; p = 0,015).

Выводы. Оптимальными показаниями для стереотаксической лучевой терапии являются солитарные метастазы в печени размером ≤ 3 см при условии доставки к целевой области биологически эффективной дозы не менее 150 Гр.

Ключевые слова: СРТ; стереотактическая радиотерапия тела; колоректальный рак; олигометастазы; лучевая терапия

Для цитирования: Москаленко А.Н., Черных М.В., Ищанов Д.Г., Малинина К.А., Долов М.М., Лядов В.К., Невров А.С. Стереотаксическая радиотерапия как метод локального контроля олигометастазов колоректального рака в печени. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1039–1047.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2787

LC were: ≥ 3 metastases (HR = 2.51; 95 % CI 1.33–4.76; p = 0.002), lesion size > 3 cm (HR = 2.32; 95 % CI 1.33–4.04; p = 0.004), and RAS mutation (HR = 2.18; 95 % CI 1.26–3.76; p = 0.0025). A biologically effective dose (BED) > 150 Gy was a protective factor (HR = 0.337; 95 % CI 0.170–0.579; p = 0.0004). In patients with solitary metastases < 3 cm who received BED > 150 Gy, the 3-year LC rate was 100 %. The 3-year overall survival (OS) rate was 44.6 % (95 % CI 36.2–54.9 %). Risk factors for OS were: number of metastases (HR = 1.336; 95 % CI 1.08–1.719; p = 0.007) and RAS gene mutation (HR = 1.58; 95 % CI 1.010–2.49; p = 0.015).

Conclusion. Optimal indications for stereotactic radiotherapy are solitary liver metastases ≤ 3 cm, provided that a biologically effective dose of at least 150 Gy is delivered to the target volume.

Keywords: SRT; stereotactic body radiotherapy; colorectal cancer; oligometastases; radiation therapy

For Citation: Alexey N. Moskalenko, Marina V. Chernykh, Damir G. Ichshanov, Ksenia A. Malinina, Magomed M. Dolov, Vladimir K. Lyadov, Andrey S. Nevrov. Stereotactic radiotherapy as a method of local control of oligometastases of colorectal cancer in the liver. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1039–1047.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2787

✉ Контакты: Москаленко Алексей Николаевич, mansurgkokod@gmail.com

Введение

В настоящее время комбинация резекции печени и системной полихимиотерапии (ПХТ) является наиболее эффективной методикой лечения больных колоректальным раком (КРР) с олигометастазами в печени и позволяет достичь пятилетней общей выживаемости (ОВ), превышающей 40 % [1, 2]. Однако резекция печени выполнима только у 10–25 % пациентов на момент постановки диагноза из-за локализации метастазов и/или тяжелой сопутствующей патологии больного [3].

Для больных, которым не может быть выполнена хирургическая резекция печени, были разработаны различные методики локального контроля (ЛК) метастазов КРР, такие как радиочастотная абляция, микроволновая абляция, стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и т.д. [4]. Среди прочих методик СРТ выделяется благодаря своей неинвазивности, удовлетворительной переносимости и высоким показателям ЛК [5].

Несмотря на увеличение числа исследований, посвященных СРТ при олигометастазах КРР в печени, отсутствует единый подход к определению показаний к ее применению, не определены оптимальные дозы и схемы облучения. Многие исследователи до сих пор включают в единые протоколы больных с метастазами различного гистологического строения как в печени, так и в других органах [6].

Например, в последнем метаанализе от 2025 г., посвященном применению СРТ при метастазах в печени, оценка отдаленных результатов (ОВ и ЛК) проводится вне зависимости от гистологического строения опухоли [7].

Доза облучения является еще одним неоднозначным фактором: M. Scorsetti и соавт. [8] проводили СРТ с достижением суммарной очаговой дозы (СОД) в 75 Гр за три фракции, в то время как T. Voglhuber и соавт. [9] применяли режим 35 Гр за пять фракций. F. Petrelli и соавт. [5] в своем метаанализе, включающем 18 исследований и 656 пациентов, смогли показать, что биологически эффективная доза (БЭД), превышающая 100 Гр, связана с лучшим локальным контролем опухоли.

Включение больных с различным количеством и размером метастазов также является фактором, затрудняющим оценку эффективности СРТ [10].

В отечественной практике наибольшие серии наблюдений опубликованы коллективом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [11] и нашим коллективом авторов [12]. Настоящая публикация посвящена обобщению клинического опыта применения СРТ при олигометастатическом поражении печени у больных раком толстой кишки, с итоговой выработкой оптимальных показаний к использованию данной технологии.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования

В данное исследование были включены 145 больных из проспективной базы данных,

которым была выполнена СРТ по поводу олигометастазов КРР в печени. СРТ проводилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (n = 40), клинике «ПЭТ-Технолоджи Подольск» (n = 77) и клинике ООО «Европейский медицинский центр» (n = 28) в период с 2020 по 2024 гг.

Критерии включения: от одного до пяти метастазов КРР в печени, отсутствие неконтролируемых внепеченочных метастазов, статус по ECOG 0–2, возраст пациента не менее 18 лет, письменное информированное согласие.

Все больные были обсуждены на онкологическом консилиуме с участием онколога-химиотерапевта, онколога-радиолога и онколога-хирурга и признаны неподходящими для хирургического лечения.

Причинами отказа от хирургического лечения являлись особенности расположения метастатических очагов и нерезектабельный характер поражения у 106 (73,1 %) пациентов, а также тяжелая сопутствующая соматическая патология у 39 (26,9 %) пациентов.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Следует отметить, что в нашей выборке было 83 (57,2 %) больных с синхронными

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	СРТ (n = 145)
Пол (жен), n (%)	69 (47,6)
Возраст (лет), медиана (min–max)	65 (27–88)
ECOG, n (%):	
0–1	95 (65,5)
2	50 (34,5)
pT, n (%):	
2	12 (8,3)
3	84 (57,9)
4	49 (33,8)
pN, n (%):	
0	45 (31)
1	67 (46,2)
2	33 (22,8)
RAS-мутация , n (%)	45 (31)
Синхронные метастазы, n (%)	25 (17,2)
Число метастазов, n (%):	
1	87 (60)
2	38 (26,2)
≥ 3	20 (13,8)
Размер метастазов (см), медиана (мин–макс)	2,2 (0,8–12,5)
Резекции печени ранее, n (%)	94 (65)
Резекции печени ранее	
0	51(35,2)
1	73 (50,3)
2	15 (10,3)
3	4 (2,8)
4	2 (1,4)
ПХТ ранее (линий), медиана (мин–макс)	2(0–4)
ПХТ ранее (линий)	
0	10 (6,9)
1	53 (36,5)
2	53 (36,5)
≥ 3	29 (20,1)
Внепеченочные метастазы, n (%)	34 (23,4)

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	SBRT (n = 145)
Sex (female), n (%)	69 (47.6)
Age (years), median (min–max)	65 (27–88)
ECOG, *n* (%):	
0–1	95 (65.5)
2	50 (34.5)
pT, *n* (%):	
2	12 (8.3)
3	84 (57.9)
4	49 (33.8)
pN, *n* (%):	
0	45 (31)
1	67 (46.2)
2	33 (22.8)
RAS mutation, *n* (%)	45 (31)
Synchronous metastasis, *n* (%)	25 (17.2)
Number of metastases, *n* (%):	
1	87 (60)
2	38 (26.2)
≥ 3	20 (13.8)
Metastasis size (cm), median (min–max)	2.2 (0.8–12.5)
History of liver resection, *n* (%)	94 (65)
Number of prior liver resections:	
0	51(35.2)
1	73 (50.3)
2	15 (10.3)
3	4 (2.8)
4	2 (1.4)
Prior chemotherapy (lines) — median (min–max)	2(0–4)
Number of prior chemotherapy lines:	
0	10 (6.9)
1	53 (36.5)
2	53 (36.5)
≥ 3	29 (20.1)
Extrahepatic metastasis, *n* (%)	34 (23.4)

метастазами КРР в печени на момент установки диагноза, при этом только у 25 (17,2 %) СРТ был первым методом обеспечения ЛК опухоли.

Отличительной особенностью данной группы также является наличие в анамнезе внепеченочных метастазов у 34 (23,4 %) больных. У 16 больных ранее имели место метастазы в легкие, у 11 больных — метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, у трех — метастазы в яичники, еще у трех — в кости скелета, у двух — метастазы в мягкие ткани, и у двух — в селезенку. Все внепеченочные метастазы были либо удалены, либо подвергнуты СРТ и были стабильны на момент проведения СРТ на очаги в печени.

Мутации в генах системы RAS были обнаружены у 45 (31 %) пациентов, мутации в гене *RAF* — у двух (1,4 %), мутация в гене *APC* — у одного (0,7 %). Микросателлитной нестабильности у больных в данной группе отмечено не было.

В анамнезе у 93 (64,1 %) пациентов были задокументированы от одной до четырех резекций печени, 135 (93,1 %) человек получили до проведения СРТ как минимум одну линию ПХТ.

Таким образом, больные в группе исследования преимущественно имели метахронные единичные метастазы в печени размером менее 3 см и перенесли две линии ПХТ и одну резекцию печени по поводу метастазов КРР.

Мы распределили больных в нашей выборке согласно типу олигометастазирования по классификации ESTRO [13] (табл. 2).

Обращает на себя внимание наличие 37 (25,5 %) больных с индуцированными олигометастазами [13]. Среди них у 12 больных была применена методика «ключевого метастаза» [14], заключающаяся в хирургическом удалении метастазов КРР из печени и применении СРТ на остающийся нерезектабельный очаг.

Методика проведения СРТ

Лучевую терапию проводили на линейных ускорителях Varian: Clinac 2300 iX и True Beam. За макроскопический объем опухоли (GTV) принимали визуализируемые границы метастаза в печени; при высоко- и умеренно дифференцированной аденокарциноме GTV приравнивали к клиническому объему мишени (CTV), а при низкодифференцированных формах CTV расширяли на 5–10 мм. Планируемый объем (PTV) генерировался автоматически с добавлением отступов, величина которых зависела от метода респираторного контроля.

При использовании системы контроля положением тела в реальном времени (RPM) краниокаудальный отступ составлял 10 мм, радиальный — 5 мм; при абдоминальной компрессии — 10–15 и 5–10 мм соответственно. Облучение выполняли в гипофракционированном режиме фотонами 6 МэВ, суммарная очаговая доза варьировала от 24 до 60 Гр за три-пять фракций.

При проведении СРТ была достигнута БЭД от 37,5 до 180 Гр с медианой 112,5 Гр. Распределение больных в зависимости от полученной БЭД представлено в табл. 2.

Таблица 2. Распределение больных по типу олигометастазирования

Вид олигометастазов	n, пациентов (%)
Синхронные олигометастазы	25 (17,2)
Метахронный олигорецидив	31 (21,4)
Метахронная олигопрогрессия	2 (1,4)
Повторный олигорецидив	33 (22,8)
Повторная олигопрогрессия	10 (6,9)
Повторная олигоперсистенция	7 (4,8)
Индуцированный олигорецидив	5 (3,5)
Индуцированная олигоперсистенция	23 (15,8)
Индуцированная олигопрогрессия	9 (6,2)

Table 2. Distribution of patients by type of oligometastatic disease

Type of oligometastatic disease	n of patients (%)
Synchronous oligometastatic disease	25 (17.2)
Metachronous oligorecurrence	31 (21.4)
Metachronous oligoprogression	2 (1.4)
Repeat oligorecurrence	33 (22.8)
Repeat oligoprogression	10 (6.9)
Repeat oligopersistence	7 (4.8)
Induced oligorecurrence	5 (3.5)
Induced oligopersistence	23 (15.8)
Induced oligoprogression	9 (6.2)

Таблица 3. Распределение пациентов по полученной БЭД при проведении СРТ

Подведенная доза	Число пациентов (%)	Число метастазов (%)
$БЭД_{10}$ < 100 Гр	30 (20,7)	48 (21,1)
$БЭД_{10}$ = 100–150 Гр	61 (42)	100 (43,8)
$БЭД_{10}$ > 150 Гр	54 (37,3)	80 (35,1)

Table 3. Distribution of patients according to BED received during SRT

Delivered dose	Number of patients (%)	Number of metastasis (%)
BED_{10} < 100 Gr	30 (20.7)	48 (21.1)
BED_{10} = 100–150 Gr	61 (42)	100 (43.8)
BED_{10} > 150 Gr	54 (37.3)	80 (35.1)

Конечные точки и методы оценки

Основными конечными точками исследования служили ЛК и ОВ. Локальный статус очагов в печени оценивался при помощи КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием каждые три месяца.

Оценку ЛК проводили по критериям EORTC–RECIST 1.1 [14], а токсичность регистрировали согласно Общей терминологической шкале нежелательных явлений (CTCAE) версии 5.0 [15].

Статистическую обработку и визуализацию выполняли в среде R 4.3.3 (R Foundation, Вена, Австрия) с использованием пакетов «survival», «survminer», «twang», «ggsurvfit» и «ggplot2». Порог статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$. Для сравнения категориальных переменных применяли двусторонний точный тест Фишера, непрерывных — критерий Манна — Уитни. Кривые локального контроля, общей и без прогрессивной выживаемости строились методом Каплана — Майера, межгрупповые различия оценивались логранговым тестом. Влияние факторов на отдаленные результаты изучали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса: сначала в однофакторном анализе, затем предикторы с $p < 0,05$ включали в многофакторную модель. Для упрощения интерпретации количественных признаков группы разделяли по пороговым значениям, определенным функцией «surv_cutpoint» из пакета «survminer».

Оценка ЛК проводилась с применением метода Файна — Грея для исключения ОВ как конкурирующего события.

Результаты

Непосредственные результаты

Сеансы СРТ проводились амбулаторно. Все пациенты прошли полный курс лечения. Токсичность 1–2-й степени, проявляющаяся в виде тошноты, субфебрильной температуры, боли, диареи и общего недомогания, наблюдалась у 22 (15,2 %) пациентов. Указанные состояния в большинстве случаев купировались самостоятельно или после приема соответствующих лекарственных препаратов. Случаев токсичности 3-й степени и выше, включая радиационно-индуцированную печеночную недостаточность, не наблюдалось.

Отдаленные результаты

Медиана наблюдения для всей группы составила 28,2 мес.

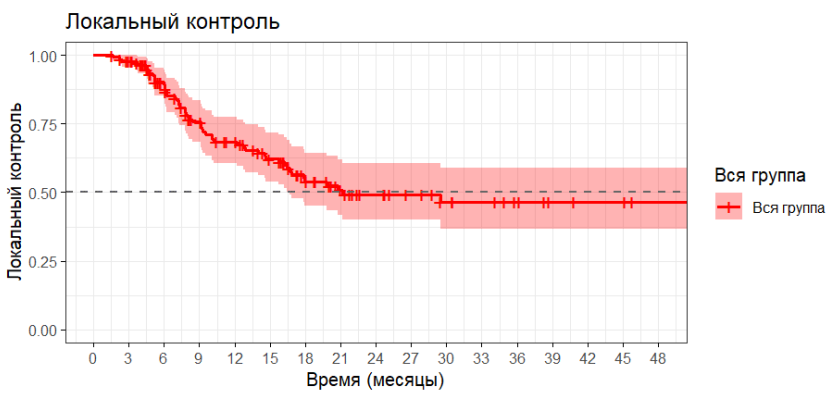


Рис. 1. Локальный контроль опухоли для всей группы
Fig. 1. Local tumor control in the entire cohort

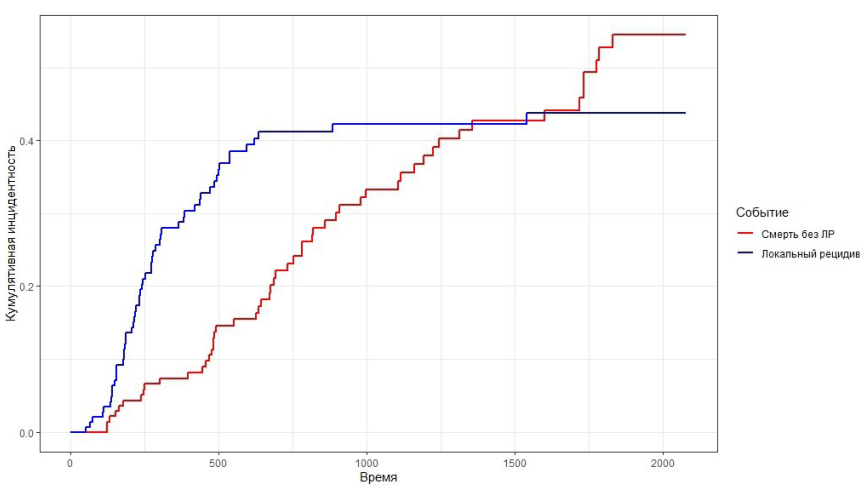


Рис. 2. Кумулятивная инцидентность: локальный контроль опухоли и смерть как конкурирующие события
Fig. 2. Cumulative incidence of local tumor control and death as competing events

Показатели ЛК при использовании метода Каплана — Майера через один и три года составили 67,4 (95 %-ный ДИ: 59,5–76,5 %) и 46,5 % (95 %-ный ДИ: 36,7–58,8 %) соответственно (рис. 1).

У пациентов с солитарными метастазами размером < 3 см, получивших BED > 150 Гр, трехлетний ЛК составил 100 %.

Для исключения смерти больных как конкурирующего события нами был проведен анализ уровня ЛК и ОВ методом Файна — Грея. Соотношение риска развития локального рецидива и смерти продемонстрировано на рис. 2.

Таким образом, после произведения расчет уровня ЛК с учетом ОВ как конкурирующего события по методу Файна — Грея однолетний ЛК для всей группы больных составил 72,0 % (95 %-ный ДИ: 64,3–79,3 %), двухлетний — 58,8 % (95 %-ный ДИ: 50,4–67,4 %), и трехлетний — 57,7 % (95 %-ный ДИ: 49,3–66,5 %) (рис. 3).

Для определения факторов риска локального рецидива нами был проведен регрессионный анализ методом пропорциональных рисков Кокса с пошаговым отбором предикторов.

На первом этапе проведен однофакторный анализ. Для непрерывных величин нами были определены соответствующие пороговые значения. Результаты представлены в табл. 4 (см. приложение онлайн).

Для проведения многофакторного анализа были отобраны предикторы, показавшие значимость в однофакторном анализе (p < 0,05).

После проведения многофакторного анализа, факторами риска для ЛК были: ≥ 3 метастазов (ОР = 2,51; 95 %-ный ДИ: 1,33–4,76; p = 0,002),

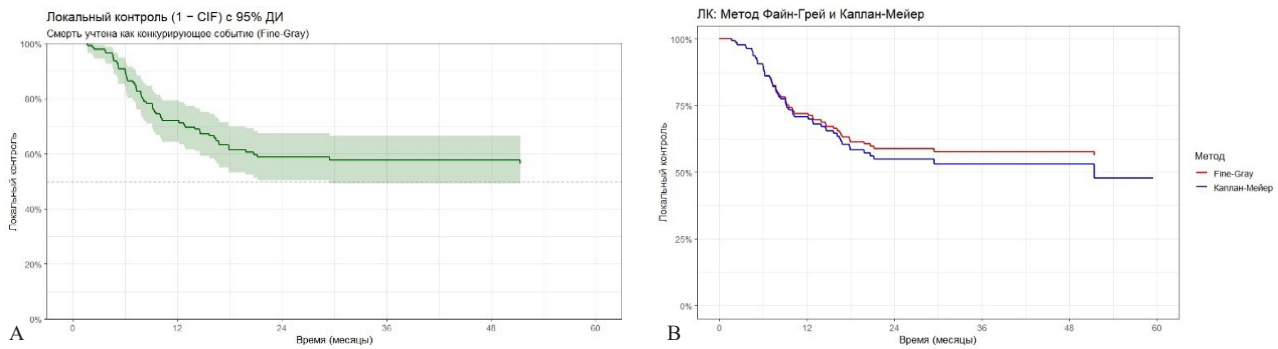


Рис. 3. Локальный контроль опухоли после перерасчета по Файну — Грею. A — Уровень ЛК при учете смерти как конкурирующего события; B — уровень ЛК, рассчитанный по Файну — Грею и по Каплану — Майеру

Fig. 3. Local tumor control after recalculation by the Fine – Gray method. A — LC rate accounting for death as a competing event; B — LC rate estimated by the Fine – Gray method and by the Kaplan — Meier method

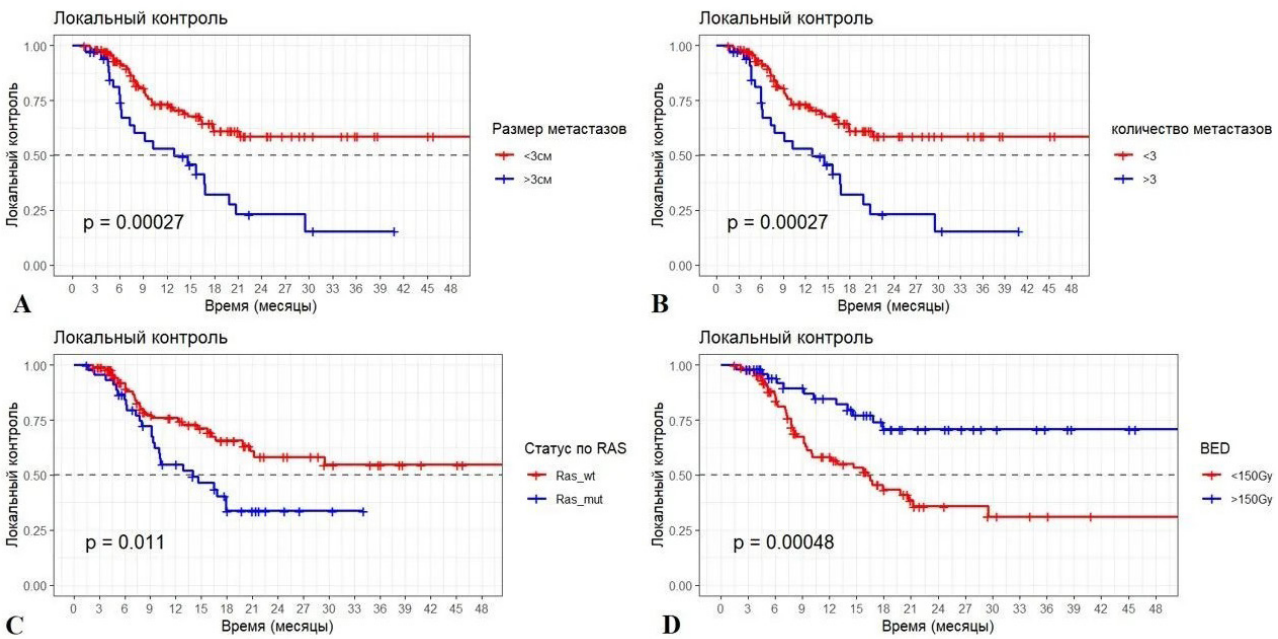


Рис. 4. Локальный контроль опухоли в зависимости от факторов риска. A — зависимость от размера метастаза; B — зависимость от количества метастазов; C — зависимость от мутационного статуса по RAS; D — зависимость от BED. BED — биологически эффективная доза

Fig. 4. Local tumor control according to risk factors. A — by metastasis size; B — by number of metastases; C — by RAS mutation status; D — by BED. BED, biologically effective dose

размер метастаза > 3 см (ОР = 2,32; 95 %-ный ДИ: 1,33–4,04; p = 0,004) и наличие мутации RAS (ОР = 2,18; 95 %-ный ДИ: 1,26–3,76; p = 0,0025). БЭД > 150 Гр являлась защитным фактором (ОР = 0,337; 95 %-ный ДИ: 0,170–0,579; p = 0,0004).

Для данных факторов риска были построены кривые выживаемости методом Каплана — Майера (рис. 4).

Таким образом, для больных с метастазами размером более 3 см, трехлетний ЛК составил лишь 20 % (95 %-ный ДИ: 8–45,1 %), для больных с метастазами размером 3 см и менее — 59,6 % (95 %-ный ДИ: 49,1–72,5 %). Для больных с числом метастазов три и более трехлетний ЛК составил 19,4 % (95 %-ный ДИ: 8–33,1 %) и 50,5 % (95 %-ный ДИ: 39,6–64,4) для больных с одним-двумя метастазами. Для больных с мутациями в генах системы RAS трехлетний ЛК составил 34,6 (95 %-ный ДИ: 21,8–54,7 %) и 53,9 % (95 %-ный ДИ: 41,8–69,5 %) для больных без такового. У больных с БЭД > 150 Гр трехлетний ЛК составил 70,8 % (95 %-ный ДИ: 57,9–86,7 %), для больных с меньшей БЭД — 31,3 % (95 %-ный ДИ: 20–48,9 %). У пациентов с солитарными метастазами размером < 3 см, получивших BED > 150 Гр, трехлетний ЛК составил 100 %.

Трехлетняя ОВ составила 44,6 % (95 %-ный ДИ: 36,2–54,9 %). Для определения предикторов ОВ нами был проведен регрессионный анализ методом пропорциональных рисков Кокса с пошаговым отбором предикторов.

На первом этапе выполнен однофакторный анализ. Для непрерывных величин нами были определены соответствующие пороговые значения. Результаты представлены в табл. 5 (см. приложение онлайн).

Для многофакторного анализа были отобраны предикторы, показавшие значимость в однофакторном анализе (p < 0,05).

После проведения многофакторного анализа факторами риска для ОВ были: количество метастазов (ОР = 1,336; 95 %-ный ДИ: 1,08–1,719; p = 0,007) и мутация в генах системы RAS (ОР = 1,58; 95 %-ный ДИ: 1,010–2,49; p = 0,015), синхронный характер метастазирования утратил свою значимость для ОВ (ОР = 1,476; 95 %-ный ДИ: 0,950–2,291).

У пациентов с солитарными метастазами размером менее 3 см без мутаций RAS трехлетняя ОВ составила 58,2 % (95 %-ный ДИ: 42,15–80 %).

Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 4,4 % (95 %-ный ДИ: 1,8–10,6 %).

Для определения предикторов ВБП нами был проведен регрессионный анализ методом пропорциональных рисков Кокса с пошаговым отбором предикторов.

На первом этапе проведен однофакторный анализ. Результаты представлены в табл. 6 (см. приложение онлайн).

Для многофакторного анализа были отобраны предикторы, показавшие значимость в однофакторном анализе (p < 0,05).

После проведения многофакторного анализа факторами риска для ВБП были: метастазы в регионарные лимфатические узлы (ОР = 1,609; 95 %-ный ДИ: 1,04–2,47; p = 0,03), размер метастазов (ОР = 1,148; 95 %-ный ДИ: 1,027–1,283; p = 0,015), число метастазов при многофакторном анализе приобрело пограничный уровень значимости (ОР = 1,215; 95 %-ный ДИ: 0,990–1,498; p = 0,065).

Обсуждение

Основной целью СРТ является достижение максимального ЛК, что потенциально может трансформироваться в улучшение ОВ. Ключевыми достоинствами метода остаются неинвазивность и крайне низкая частота тяжелых осложнений [6, 17]: в нашей работе не зафиксировано ни одного случая токсичности ≥ 3-й степени, что согласуется с данными литературы, где подобные явления встречаются не более чем в 1–5 % наблюдений [5, 10, 18, 19].

Благоприятный профиль переносимости создает предпосылки для эскалации дозы, что особенно важно при лечении метастазов КРР, признанных относительно радиорезистентными по сравнению с очагами иного генеза [20]. В ряде исследований, включая наше, подтверждена прямая корреляция между повышением БЭД и улучшением локального контроля: трехлетний ЛК в группе с БЭД ≥ 150 Гр составил 72,9 % против 27,8 % при БЭД ≤ 100 Гр. Эти данные согласуются с метаанализом F. Petrelli и соавт. [5], показавшим значимую связь БЭД > 100 Гр с лучшим ЛК (p = 0,001), а также с работой Scorsetti [8], где применение высокой дозы (75 Гр за три фракции, БЭД 262,5 Гр) обеспечило двухлетний ЛК 91 % без токсичности 3-й степени. Таким образом, индивидуализированное дозовое планирование с использованием максимально переносимых значений представляется вполне обоснованным.

Влияние дозы на ОВ трактуется менее однозначно. В нашем материале значимых различий ОВ в зависимости от БЭД не выявлено, хотя метаанализ F. Petrelli [5] (p = 0,001; R = 0,29) и некоторые другие работы [21, 22] указывают на слабую, но статистически достоверную связь между БЭД > 100 Гр и улучшением ОВ. Для окончательного решения этого вопроса требу-

ются проспективные исследования с тщательной гомогенизацией групп по размеру и числу очагов, а также по объему системной терапии.

Вторым значимым предиктором в нашем анализе стал размер метастаза: крупные очаги ассоциировались с худшим прогнозом как по ЛК. Определенное нами пороговое значение диаметра (3 см) коррелирует с литературными данными, где аналогичные оценки варьируют от 2,45 до 3 см [9, 22]. Близкие результаты получены и в работах, использующих объем опухоли (GTV) в качестве прогностического фактора [23].

Роль количества метастазов в прогнозе освещена в литературе преимущественно в отношении ОВ, тогда как для ЛК этот фактор изучен меньше [24]. Несмотря на отдельные сообщения об отсутствии связи между числом очагов и исходами, наши данные позволяют предположить, что наличие трех и более метастазов является неблагоприятным фактором как для ЛК, так и для ОВ. Вероятно, это объясняется техническими сложностями планирования при множественных внутрипеченочных очагах, когда жесткие ограничения на дозы на печень и соседние органы риска вынуждают снижать нагрузку на каждый из них.

Среди прочих факторов, учтенных в многофакторном анализе ОВ, мы использовали синхронность метастазирования и мутации в генах системы RAS, прогностическая значимость которых известна [25]. На основании совокупности полученных данных мы предлагаем оптимальный профиль кандидата для СРТ: пациент с одним-двумя метахронными метастазами диаметром ≤ 3 см, без мутаций RAS, с возможностью подведения БЭД не менее 150 Гр на очаг.

При интерпретации результатов необходимо учитывать ограничения исследования — мультицентровый дизайн и гетерогенность когорты, а также тот факт, что СРТ в большинстве случаев применялась после исчерпания других методов лечения, что заведомо ухудшает выживаемость. На сегодня отсутствуют общепринятые клинические рекомендации по отбору пациентов на данный вид терапии, и мы полагаем, что внедрение более жестких критериев, основанных на упомянутых биомаркерах, в будущих проспективных работах позволит добиться существенного прогресса.

Заключение

СРТ — эффективный и безопасный метод обеспечения ЛК метастазов КРР в печени.

Оптимальными показаниями для выполнения СРТ в данной группе больных мы считаем единичные метастазы размером менее ≤ 3 см, с условием подведения БЭД не менее 150 Гр на очаг.

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. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Протокол № 1.2025 от 17.01.2025.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The study protocol was approved by the local ethics committee (protocol No. 1.2025 dated 17 January 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.
Authors' contributions
All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published. All authors agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., et al. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Malignant tumours*. 2025; 15(3s2-1.1): 310-372.-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-14. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Malignant Tumours.* 2025; 15(3s2-1.1): 310-372.-DOI: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-14 (In Rus)].
2. Hsu Y.J., Chern Y.J., Wu Z.E., et al. The oncologic outcome and prognostic factors for solitary colorectal liver metastasis after liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2024; 28(3): 267-275.-DOI: 10.1016/j.gassur.2024.01.003.
3. Gold J.S., Are C., Kornprat P., et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg*. 2008; 247(1): 109-117.-DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181557e47.
4. Ruers T., Van Coevorden F., Punt C.J., et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: Results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(9): djx015.-DOI: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5408999.
5. Petrelli F., Coinu A., Zaniboni A., et al. Prognostic factors after R0 resection of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and pooled-analysis. *Rev Recent Clin Trials*. 2016; 11(1): 56-62.-DOI: 10.2174/1574887110666151006093403.
6. Goodman B.D., Mannina E.M., Althouse S.K., et al. Long-term safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for hepatic oligometastases. *Pract Radiat Oncol*. 2016; 6(2): 86-95.-DOI: 10.1016/j.prro.2015.10.011.
7. Franzese C., Louie A.V., Kotecha R., et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases: Systematic review and

meta-analysis with International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guidelines. *Pract Radiat Oncol*. 2025; 15(2): e172-e188.-DOI: 10.1016/j.prro.2024.09.011.

8. Scorsetti M., Comito T., Tozzi A., et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015; 141(3): 543-553.-DOI: 10.1007/s00432-014-1833-x.
9. Voglhuber T., Eitz K.A., Oechsner M., et al. Analysis of using high-precision radiotherapy in the treatment of liver metastases regarding toxicity and survival. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 780.-DOI: 10.1186/s12885-021-08488-y.
10. McPartlin A., Swaminath A., Wang R., et al. Long-term outcomes of phase 1 and 2 studies of SBRT for hepatic colorectal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(2): 388-395.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.010.
11. Ткачев С.И., Алиева С.Б., Медведев С.В., et al. Стереотаксическая радиотерапия метастазов колоректального рака в печени. *Злокачественные опухоли*. 2020; 10(3S1): 82-83. [Tkachev S.I., Alieva S.B., Medvedev S.V., et al. Stereotactic radiotherapy of colorectal cancer metastases in the liver. *Malignant Tumours*. 2020; 10(3S1): 82-83 (In Rus)].
12. Moskalenko A., Chernykh M., Ichshanov D., et al. Stereotactic body radiotherapy of colorectal cancer oligometastases to the liver: three years follow up. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(17): 2823.-DOI: 10.3390/cancers17172823.
13. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): e18-e28.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
14. Сагайдак И.В., Назаренко А.В., Ткачев С.И., et al. Введение термина «ключевой узел» в области комбинированного лечения больных колоректальным раком с метастазами в печени. Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017». Санкт-Петербург: АННМО «Вопросы онкологии». 2017: 92. [Sagaidak I.V., Nazarenko A.V., Tkachev S.I., et al. Introduction of the term “key node” in the field of combined treatment of colorectal cancer patients with liver metastases. Proceedings of the III St. Petersburg International Oncology Forum “White Nights 2017”. St. Petersburg: ANNMO «Voprosy Onkologii». 2017: 92 (In Rus)].
15. Guenther L.M., Rowe R.G., Acharya P.T., et al. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) following neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(4): e26927.-DOI: 10.1002/pbc.26896.
16. Freites-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE — Version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021; 112(1): 90-92.-DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
17. Rodríguez M.R., Chen-Zhao X., Hernando O., et al. SBRT-SG-01: final results of a prospective multicenter study on stereotactic body radiotherapy for liver metastases. *Clin Transl Oncol*. 2024; 26(7): 1790-1797.-DOI: 10.1007/s12094-024-03403-w.
18. Poon I., Erler D., Dagan R., et al. Evaluation of definitive stereotactic body radiotherapy and outcomes in adults with extracranial oligometastasis. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(11): e2026312.-DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.26312.
19. Alongi F., Nicosia L., Ricardi U., et al. Acute toxicity in patients with oligometastatic cancer following metastasis-directed stereotactic body radiotherapy: An interim analysis of the E2-RADIatE OligoCare cohort. *Radiother Oncol*. 2024; 199: 110466.-DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110466.
20. Ahmed K.A., Caudell J.J., El-Haddad G., et al. Radiosensitivity differences between liver metastases based on primary histology suggest implications for clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 1;95(5): 1399-1404.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.050.
21. Guler O.C., Hurmuz P., Atalar B., et al. Multi-institutional analysis of extracranial oligometastatic colorectal cancer patients treated with stereotactic body radiation therapy: TROD 02-008 study. *Strahlenther Onkol*. 2024; 200(11): 958-966.-DOI: 10.1007/s00066-024-02291-x.
22. Kok E.N.D., Jansen E.P.M., Heeres B.C., et al. High versus low dose Stereotactic Body Radiation Therapy for hepatic metastases. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019; 20: 45-50.-DOI: 10.1016/j.ctro.2019.11.004.
23. Leite P.D., Gaya A.M., Lanciano R.M., et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for colorectal liver metastasis: Clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch Patient Registry. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl): e15050.-DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15040.
24. Scorsetti M., Comito T., Clerici E., et al. Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiat Oncol*. 2018; 13(1): 234.-DOI: 10.1186/s13014-018-1185-9.
25. Zhu G., Pei L., Xia H., et al. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2021; 20(1): 143.-DOI: 10.1186/s12943-021-01441-4.

Поступила в редакцию / Received / 05.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 15.10.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Николаевич Москаленко / Alexey N. Moskalenko / ORCID ID: 0000-0002-2499-6637; eLibrary SPIN: 8087-1930.

Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: 0000-0003-4944-4035; eLibrary SPIN: 4152-3432.

Дамир Галимжанович Ищанов / Damir G. Ichshanov / ORCID ID: 0009-0008-4671-8532; eLibrary SPIN: 4339-0970.

Ксения Александровна Малинина / Ksenia A. Malinina / ORCID ID: 0009-0007-9940-6885.

Магомед Мустапович Долов / Magomed M. Dolov / ORCID ID: 0009-0004-5039-7875.

Владимир Константинович Лядов / Vladimir K. Lyadov / ORCID ID: 0000-0002-7281-3591; eLibrary SPIN: 5385-7889.

Андрей Сергеевич Невров / Andrey S. Nevrov / ORCID ID: 0009-0001-7054-9440; eLibrary SPIN: 9220-3697.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2687

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 615.849+616-08-06
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2687

© *Т.С. Белышева[1,2], В.А. Григоренко[1,3], Ю.Ю. Клишина[8], Н.П. Баранова[4], Е.С. Раннев[1], Е.И. Шириков[1], М.С. Незнахина[5], И.Л. Шливко[5], Л.С. Круглова[2], Т.Т. Валиев[1,7], В.Г. Поляков[1,6,8], К.И. Киргизов[1], С.Р. Варфоломеева[1,6]*

Поражение кожи при проведении лучевой терапии у детей с онкологическими заболеваниями: диагностика, профилактика и сопроводительное лечение

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Центр лучевой терапии «ОнкоСтоп», Москва, Российская Федерация
[4]Автономная научная некоммерческая организация высшего образования «Научно-исследовательский центр “Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии”», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация
[6]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[7]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
[8]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© *Tatyana S. Belysheva[1,2], Vasiliy A. Grigorenko[1,3], Yulia Yu. Klishina[8], Nadezhda P. Baranova[4], Evgeny S. Rannev[1], Evgeny I. Shirikov[1], Maria S. Neznakhina[5], Irena L. Shlivko[5], Larisa S. Kruglova[2], Timur T. Valiev[1,7], Vladimir G. Polyakov[1,6,8], Kirill I. Kirgizov[1], Svetlana R. Varfolomeeva[1,6]*

Radiation-Induced Skin Toxicity in Paediatric Oncology Patients: Assessment, Prevention and Supportive Care

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[2]Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[3]OncoStop Radiotherapy Centre, Moscow, the Russian Federation
[4]Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, the Russian Federation
[5]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, the Russian Federation
[6]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation
[7]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation
[8]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Введение. Радиационно-индуцированный дерматит (РД) — одно из наиболее частых осложнений лучевой терапии (ЛТ), тяжелее протекающее у детей, нежели у взрослых. Доказательная база по его профилактике и лечению в педиатрической когорте ограничена.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность дерматопротекторной терапии постбиотическими средствами и стандартного применения топических глюкокортикостероидов (тГКС) при лучевом дерматите I–II степени у детей.

Материалы и методы. Проспективное одноцентровое когортное исследование проведено в январе–декабре 2024 г. на базе НИИ ДОГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова

Introduction. Radiation-induced dermatitis (RID) is one of the most frequent adverse events of radiotherapy (RT) and has a more severe course in children than in adults. Paediatric evidence on its prevention and treatment is limited.

Aim. To compare the efficacy and safety of dermatoprotective therapy with postbiotic products versus standard topical corticosteroids (TCS) in paediatric patients with grade I–II RID.

Materials and Methods. A prospective single-centre observational cohort study was conducted between January and December 2024 at the L.A. Durnov Research Institute of Pae-

XERACALM A.D

EAU THERMALE Avène
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

БАЛЬЗАМ

На **60%** снижение зуда*

Инновационный компонент



после **7** дней применения[1]

I-Modulia оказывает прямое противозудное, противовоспалительное действие, укрепляет иммунитет кожи, поддерживает ее микробиом.

*Зуда, вызванного сухостью кожи.
[1]Клиническое исследование: 5910 участников из 33 стран.

Cicalfate+

восстанавливающий защитный крем

Восстановление кожи

от **48** часов*

Инновационная формула

[C+– Restore]™

Сульфаты цинка и меди

Термальная вода Avène

Уверенность в здоровье кожи



*Реэпитализация через 48 часов после применения Cicalfate или Cicalfate+, модель ex-vivo.



НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). Включены 119 детей со злокачественными новообразованиями, получавших дистанционную ЛТ (СОД 41,4–60 Гр; РОД 1,8–2,4 Гр) с развитием РД I–II степени по RTOG. Для лечения РД группа сравнения (n = 50) получала тГКС умеренной активности (бетаметазон 0,1 % или мометазон 0,1 %) дважды в сутки; основная группа (n = 69) — дерматопротекторы (эмолент-бальзам XeraCalm A.D. при I степени, крем Cicalfate+ при II степени). Основная конечная точка — динамика трансэпидермальной потери воды (TEWL); дополнительные — индексы эритемы и пигментации, уровень гидратации, тяжесть РД по RTOG и CTCAE v6.0, удовлетворенность пациентов эффектом лечения по пятибалльной шкале Лайкерта и частота нежелательных явлений (НЯ). Биофизические параметры кожи измеряли прибором Multi Skin Test Center (*tpm taberna promedicum* GmbH, Германия) в трех временных точках: при появлении первых симптомов (визит 1), на 21-й день терапии (визит 2) и на 40-й день (визит 3). Обработка данных — GraphPad Prism 9.0 (t-критерий Стьюдента, ANOVA, коэффициент Спирмена); $p < 0,05$.

Результаты. Включены 119 пациентов (62 мальчика (52,1 %), 57 девочек (47,9 %); медиана возраста — 11 (1–17) и 10 (1–17) лет в группах сравнения и основной соответственно. Дозовый порог РД не зависел от пола ($t = 1,23$; $p = 0,22$ и $t = 0,87$; $p = 0,39$ соответственно), но достоверно различался по локализации облучения (ANOVA: $F = 3,45$; $p = 0,012$ и $F = 2,87$; $p = 0,025$): наиболее ранние реакции регистрировались в подмышечных зонах и на конечностях. К 40-му дню от начала лечения в основной группе отмечена тенденция к более выраженному снижению TEWL в сравнении с группой контроля ($p = 0,18$); различия по эритеме и пигментации незначимы ($p > 0,05$ и $p = 0,32$). Удовлетворенность лечением ≥ 3 баллов по шкале Лайкерта была выше в основной группе: 88,4 против 80,0 % в группе сравнения ($p = 0,18$). НЯ, связанных с дерматопротекторами, не зарегистрировано.

Выводы. Дерматопротекторная терапия постбиотическими средствами обеспечивает контроль над РД I–II степени, клинически сопоставимый с тГКС, при более высокой субъективной удовлетворенности пациентов и отсутствии нежелательных явлений, что обосновывает ее включение в базисную терапию легких форм РД у детей.

Ключевые слова: радиационно-индуцированный дерматит; лучевой дерматит; кожная токсичность; педиатрическая онкология; дерматопротекторы; постбиотики

Для цитирования: Белышева Т.С., Григоренко В.А., Клишина Ю.Ю., Баранова Н.П., Раннев Е.С., Шириков Е.И., Незнахина М.С., Шливко И.Л., Круглова Л.С., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Поражение кожи при проведении лучевой терапии у детей с онкологическими заболеваниями: диагностика, профилактика и сопроводительное лечение. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1048-1056.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2687

diatric Oncology and Haematology, N.N. Blokhin NMRC of Oncology (Moscow). A total of 119 children with malignancies who received external-beam RT (total dose 41.4–60 Gy; fraction 1.8–2.4 Gy) and developed RTOG grade I–II RID were enrolled. The comparison group (n = 50) received moderate-potency TCS (betamethasone 0.1 % or mometasone 0.1 %) twice daily; the intervention group (n = 69) received dermatoprotectors (XeraCalm A.D. emollient balm for grade I, Cicalfate+ cream for grade II). The primary endpoint was change in transepidermal water loss (TEWL); secondary endpoints were erythema and pigmentation indices, stratum corneum hydration, RID severity by RTOG and CTCAE v6.0, patient-reported satisfaction on a 5-point Likert scale, and adverse event (AE) rate. Biophysical skin parameters were measured with a Multi Skin Test Center device (tpm taberna promedicum GmbH, Germany) at three time points: at the onset of first symptoms (visit 1), day 21 of therapy (visit 2), and day 40 (visit 3). Data were analysed with GraphPad Prism 9.0 (Student's t-test, ANOVA, Spearman correlation); $p < 0.05$.

Results. The cohort comprised 119 patients (62 boys (52.1 %); 57 girls (47.9 %)); median age was 11 (1–17) years in the comparison group and 10 (1–17) years in the intervention group. The RID dose threshold was independent of sex ($t = 1.23$; $p = 0.22$ and $t = 0.87$; $p = 0.39$, respectively), but differed significantly by irradiated area (ANOVA: $F = 3.45$; $p = 0.012$ and $F = 2.87$; $p = 0.025$): the earliest reactions were observed at the axilla and on the extremities. By day 40, the intervention group showed a trend towards a greater decrease in TEWL than the TCS group, without reaching statistical significance ($p = 0.18$); between-group differences for erythema and pigmentation were non-significant ($p > 0.05$ and $p = 0.32$, respectively). Satisfaction scores ≥ 3 on the Likert scale were higher in the intervention group: 88.4% vs 80.0 % in the comparison group ($p = 0.18$). No dermatoprotector-related AEs were recorded.

Conclusion. Dermatoprotective therapy with postbiotic products provides control of grade I–II RID clinically comparable to TCS, with higher patient-reported satisfaction and no adverse events, supporting its inclusion into the basic management of mild RID in children.

Keywords: radiation-induced dermatitis; radiation dermatitis; skin toxicity; paediatric oncology; dermatoprotectors; postbiotics

For Citation: Tatyana S. Belysheva, Vasiliy A. Grigorenko, Yulia Yu. Klishina, Nadezhda P. Baranova, Evgeny S. Rannev, Evgeny I. Shirikov, Maria S. Neznakhina, Irena L. Shlivko, Larisa S. Kruglova, Timur T. Valiev, Vladimir G. Polyakov, Kirill I. Kirgizov, Svetlana R. Varfolomeeva. Radiation-induced skin toxicity in paediatric oncology patients: assessment, prevention and supportive care. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1048-1056.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2687

✉ Контакты: Клишина Юлия Юрьевна, yulia.klishina2015@yandex.ru

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) занимает важное место в лечении злокачественных новообразований детского возраста — как солидных опухолей, так и ряда гематологических патологий. По российским данным, ЛТ ежегодно проводится приблизительно 2000 детям, причем более чем у половины она является обязательным этапом терапии [1]. Ионизирующее излучение не обладает абсолютной тканевой избирательностью: кожный покров с его высоким темпом клеточного обновления неизбежно вовлекается в зону повреждения.

Радиационно-индуцированный дерматит (РД) — следствие подавления пролиферации базальных кератиноцитов, активации апоптоза, нарушения микрососудистого русла и индукции провоспалительного цитокинового ответа [2]. Истощение клеточного резерва эпидермиса ведет

к утрате барьерной функции кожи: клинически это проявляется покраснением, болезненностью, шелушением и, в тяжелых случаях, мокнущими эрозиями, что снижает качество жизни и нередко требует коррекции режима ЛТ [3].

РД у детей протекает тяжелее: кожа ребенка тоньше, ее барьерные структуры функционально незрелы, а высокая пролиферативная активность эпидермиса повышает радиочувствительность [8].

Цель работы — систематизировать данные об оценке, профилактике и терапии РД у детей и сопоставить эффективность дерматопротекторной терапии постбиотическими средствами со стандартным применением топических глюкокортикостероидов (тГКС) при РД I–II степени.

Инструменты оценки кожных токсических реакций

Стандартизированная оценка тяжести РД необходима для корректного сравнения результатов лечения в клинической практике и исследованиях. Наибольшее распространение получили две шкалы: CTCAE v6.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute, 2025) [4] и RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [5]. Их критерии представлены

Таблица 1. Критерии градации лучевого дерматита по шкале CTCAE v6.0 (National Cancer Institute, 2025)

Степень	Описание
1	Слабовыраженная гиперемия; сухое шелушение кожи
2	Умеренная или выраженная гиперемия; очаговая мокнущая десквамация преимущественно в интертригинозных зонах; умеренный отек; ограничение повседневной активности или умеренное отклонение в поведении ребенка (педиатрический критерий)
3	Мокнущая десквамация вне кожных складок; контактная кровоточивость; ограничение самообслуживания или выраженное отклонение в поведении ребенка
4	Полнослойный некроз дермы; язвенные дефекты; спонтанное кровотечение; жизнеугрожающее состояние с необходимостью экстренного вмешательства
5	Летальный исход

Table 1. Grading of radiation dermatitis according to CTCAE v6.0 (National Cancer Institute, 2025)

Grade	Description
1	Faint erythema; dry desquamation
2	Moderate to brisk erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds and creases; moderate oedema; limiting instrumental activities of daily living or moderate behavioural deviation in children (paediatric criterion)
3	Moist desquamation outside skin folds; bleeding induced by minor trauma or abrasion; limiting self-care ADL or pronounced behavioural deviation in children
4	Life-threatening consequences; skin necrosis or ulceration of full-thickness dermis; spontaneous bleeding; urgent intervention indicated
5	Death

Таблица 2. Классификация острых лучевых реакций кожи по шкале RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

Степень	Описание
0	Видимые изменения кожи отсутствуют
1	Легкая гиперемия; сухая десквамация; выпадение волос в зоне облучения; снижение потоотделения
2	Интенсивная гиперемия; очаговая мокнущая десквамация, преимущественно в складках кожи; умеренный отек
3	Сливная мокнущая десквамация за пределами кожных складок; нарастающий отек
4	Глубокие язвенно-некротические поражения; кровотечение

Table 2. Grading of acute radiation skin reactions according to the RTOG scale (Radiation Therapy Oncology Group)

Grade	Description
0	No visible changes
1	Follicular, faint or dull erythema; dry desquamation; epilation in the irradiated area; decreased sweating
2	Tender or bright erythema; patchy moist desquamation, mostly confined to skin folds; moderate oedema
3	Confluent moist desquamation outside skin folds; progressive oedema
4	Deep ulceration, haemorrhage or necrosis

в табл. 1 и 2. Обе системы опираются на визуальную экспертную оценку, что сопровождается межнаблюдательной вариабельностью [6]. Международный Дельфи-консенсус рекомендует параллельно применять RTOG, CTCAE v6.0, шкалу RISRAS и опросник Skindex-16, выделяя приоритетные исходы: мокнущую десквамацию, боль, зуд и качество жизни [5].

Объективизацию обеспечивают неинвазивные биофизические методы: хроматометрия (индексы эритемы и пигментации), корнеометрия (гидратация рогового слоя) и измерение трансэпидермальной потери воды (TEWL). TEWL отражает проницаемость эпидермального барьера и служит маркером его функциональной состоятельности [7]. Эти методы повышают воспроизводимость оценки и выявляют субклинические нарушения барьера до появления визуальных изменений.

Профилактика радиационно-индуцированного дерматита

Базовый уход за кожей. Гигиена и поддержание целостности кожи в зоне облучения — основа неспецифической профилактики РД. ESTRO (2025) рекомендует ежедневное очищение кожи теплой водой мягкими средствами без отдушек с нейтральным pH и бережное просушивание промакивающими движениями [9]. Водные процедуры не усугубляют кожные реакции и снижают бактериальную колонизацию. Гипоаллергенные увлажняющие средства (например, XeraCalm A.D. Avene) два-три раза в сутки замедляют испарение влаги и облегчают дискомфорт [10].

В педиатрии дополнительно требуются обучение родителей навыкам ухода, исключение синтетических тканей, тесных повязок и температурных воздействий, а также мониторинг ранних признаков воспаления [11].

Топические глюкокортикостероиды. При высоком риске выраженных реакций — больших полях облучения или чувствительных зонах (лицо, кисти, стопы, крупные складки, волосистая часть головы) — обосновано профилактическое назначение тГКС. Бетаметазон 0,1 %, мометазон 0,1 % и гидрокортизон 1 % эффективны в снижении прогрессирования лучевых реакций у взрослых [12–14]. Принятая схема — гидрокортизон 1 % при I степени по RTOG с отменой при мокнущей десквамации и переходом на атравматичные повязки [13]. Метаанализ подтвердил эффективность тГКС и у детей [14], однако применение требует осторожности из-за риска кожной атрофии и телеангиэктазий, особенно у пациентов младшего возраста [15, 16].

Барьерные пленчатые покрытия. Силиконовые и полиуретановые барьерные покрытия защищают кожу от трения, поддерживают гидратацию и создают условия для восстановления эпидермиса. По данным MASCC (2023), они достоверно снижают частоту и тяжесть РД, включая мокнущую десквамацию [3]. Сетевой метаанализ подтвердил ведущую роль барьерных покрытий в профилактике РД, тогда как полиуретановые повязки предпочтительнее при уже развившихся повреждениях [16–18]. Внедрение в педиатрию барьерных пленчатых покрытий ограничено сложностью позиционирования на малых участках, мацерацией и низкой комплаентностью у детей раннего возраста [17].

Фотобиомодуляционная терапия. Фотобиомодуляция — воздействие красным и ближним инфракрасным излучением (630–905 нм) — стимулирует клеточную репарацию, подавляет воспаление и нормализует микроциркуляцию [19]. По данным сетевого метаанализа, метод показал наивысшую эффективность среди профилактических подходов (SUCRA = 0,92) [18]. Однако протоколы варьируют, а данные для педиатрической онкологии и вовсе отсутствуют [19].

Дерматопротекторы с постбиотическими компонентами. Снижение зависимости от тГКС в педиатрии повышает интерес к мультикомпонентным дерматопротекторам. Эмолент-бальзам XeraCalm A.D. Avene содержит экстракт Aquaphilus dolomiae (стимулирует β-дефенсин-4, блокирует ИЛ-8, восстанавливает филаггрин) и липидный комплекс Cer-Omega с полиненасыщенными жирными кислотами для реконструкции гидролипидной мантии [20, 21]. Крем Cicalfate+ Avene сочетает постбиотический комплекс C-Restore (производный Aquaphilus dolomiae) с сульфатами меди и цинка, обеспечивающими антимикробный и репаративный эффект [22, 23]. Постбиотические компоненты модулируют локальный воспалительный ответ без системного действия, что особенно ценно в педиатрии.

По данным Дельфи-консенсуса MASCC (анализ 235 публикаций), методами с наивысшим уровнем доказательности у взрослых признаны: фотобиомодуляция, силиконовые и полиуретановые барьерные покрытия, тГКС (мометазон, бетаметазон) и оливковое масло [3, 5].

Материалы и методы

Дизайн исследования. Настоящее проспективное когортное наблюдательное исследование проведено в январе–декабре 2024 г. на базе НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва).

Критерии отбора. В исследование включались пациенты 1–17 лет с верифицированным злокачественным новообразованием, получавшие

дистанционную ЛТ суммарной очаговой дозой 41,4–60 Гр (разовая доза — 1,8–2,4 Гр) при условии развития РД I–II степени по шкале RTOG в первые восемь недель от начала ЛТ. Из исследования исключались пациенты с хроническими дерматозами в анамнезе, активной системной инфекцией или иммунодефицитным состоянием. Для перерасчета дозы на момент развития реакций применяли линейно-квадратичную модель (α/β = 10; EQD2 = 10). Письменное информированное согласие получено от законных представителей всех участников.

Группы лечения. Группа 1 (сравнения, n = 50): стандартная местная терапия — мазь с тГКС умеренной активности (бетаметазон 0,1 % или мометазон 0,1 %), наносимая дважды в сутки на пораженные участки до клинического разрешения с последующей постепенной отменой.

Группа 2 (основная, n = 69): дерматопротекторная терапия — при РД I степени назначали эмолент-бальзам XeraCalm A.D. Avene (четыре раза в сутки) (рис. 1); при РД II степени — крем Cicalfate + Avene (два раза в сутки). После достижения регресса симптомов пациентам рекомендовали базисный уход смягчающими средствами (рис. 2).

Методы оценки. Клиническую оценку проводили по шкалам RTOG и CTCAE v6.0. Биофизическое состояние кожи исследовали прибором Multi Skin Test Center (tpm taberna promedicum GmbH, Германия): индексы эритемы и пигментации, гидратацию и TEWL. Измерения выполняли в зоне РД и на интактном участке при первых симптомах (визит 1), на 21-й (визит 2) и 40-й день (визит 3). Субъективное самочувствие оценивали по шкале Лайкерта.



Рис. 1. Острая лучевая реакция. Эритема кожных покровов, отек мягких тканей лица, ксероз кожи. Лучевой дерматит I степени: применение аппликаций увлажняющего бальзама XeraCalm A.D. Avene на зону развития патологического процесса четыре раза в сутки. Развитие острой эритематозной реакции на третьей неделе от начала лучевой терапии при суммарной очаговой дозе 31,5 Гр; гиперпигментация, ксероз (21-й день от начала местной сопроводительной терапии)

Fig. 1. Acute radiation skin reaction: cutaneous erythema, facial soft-tissue oedema, and xerosis. Grade I radiation dermatitis treated with topical application of XeraCalm A.D. Avene emollient balm to the affected area four times daily. Acute erythematous reaction developed in the third week of radiotherapy at a total dose of 31.5 Gy; hyperpigmentation and xerosis were noted on day 21 of local supportive therapy

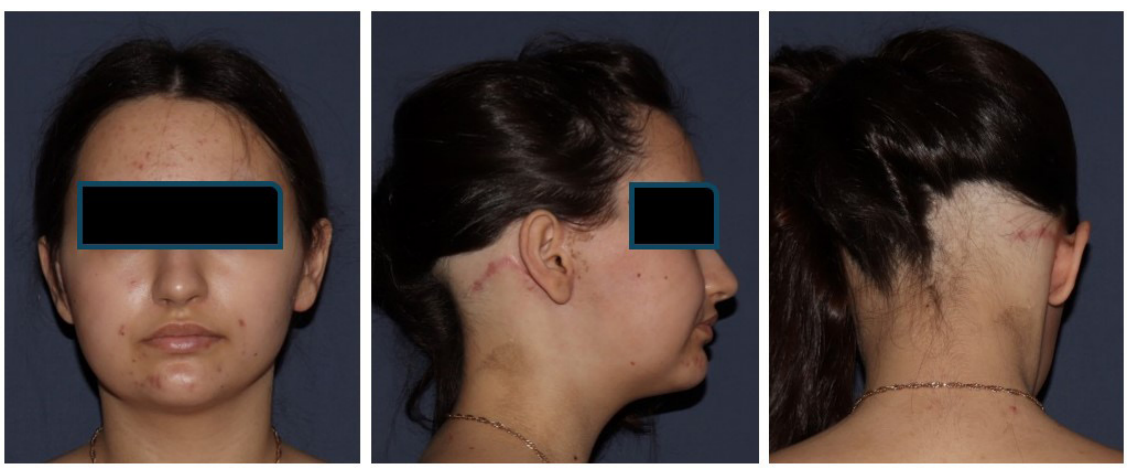


Рис. 2. Полное заживление постлучевых поражений кожи. Полное заживление через 1,5 мес. после окончания лучевой терапии. Пациентка продолжает применение аппликаций увлажняющего бальзама XeraCalm A.D. Avene на зону поствоспалительных изменений два раза в сутки

Fig. 2. Complete resolution of post-radiation skin lesions 1.5 months after the completion of radiotherapy. The patient continued applying XeraCalm A.D. Avene emollient balm to the area of post-inflammatory changes twice daily

Таблица 3. Демографические и клинические характеристики пациентов

Параметр	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 69)
Медиана возраста (диапазон), лет	11 (1–17)	10 (1–17)
Мужской пол, n (%)	23 (46,0)	39 (56,5)
Женский пол, n (%)	27 (54,0)	30 (43,5)
Область облучения: голова и шея, n (%)	19 (38,0)	32 (46,4)
Область облучения: туловище, n (%)	7 (14,0)	8 (11,6)
Область облучения: таз и паховая область, n (%)	14 (28,0)	21 (30,4)
Область облучения: подмышечная область, n (%)	5 (10,0)	2 (2,9)
Область облучения: конечности, n (%)	5 (10,0)	6 (8,7)

Группа 1 — тГКС; группа 2 — дерматопротекторная терапия.

Table 3. Demographic and clinical characteristics of the patients

Parameter	Group 1 (n = 50)	Group 2 (n = 69)
Median age (range), years	11 (1–17)	10 (1–17)
Male, n (%)	23 (46.0)	39 (56.5)
Female, n (%)	27 (54.0)	30 (43.5)
Irradiated area: head and neck, n (%)	19 (38.0)	32 (46.4)
Irradiated area: trunk, n (%)	7 (14.0)	8 (11.6)
Irradiated area: pelvis and groin, n (%)	14 (28.0)	21 (30.4)
Irradiated area: axilla, n (%)	5 (10.0)	2 (2.9)
Irradiated area: extremities, n (%)	5 (10.0)	6 (8.7)

Group 1 — topical corticosteroids (TCS); Group 2 — dermatoprotective therapy.

Таблица 4. Средняя доза ЛТ (M ± SD, Гр) до появления РД в зависимости от пола пациента и зоны облучения

Пол, зона облучения	Группа 1	Группа 2
Мальчики	34,5 ± 2,8	34,0 ± 2,9
Девочки	33,2 ± 3,1	33,5 ± 3,0
Область облучения: таз, промежность	34,5 ± 2,8	34,0 ± 2,9
Область облучения: голова и шея	33,2 ± 3,1	33,5 ± 3,0
Область облучения: конечности	32,8 ± 2,9	32,5 ± 2,8
Область облучения: подмышечная область	31,5 ± 3,0	31,0 ± 3,1
Область облучения: туловище	33,0 ± 3,2	32,8 ± 3,0

Влияние локализации лучевого воздействия статистически значимо — группа 1: F = 3,45; p = 0,012; группа 2: F = 2,87; p = 0,025. Влияние пола незначимо — группа 1: t = 1,23; p = 0,22; группа 2: t = 0,87; p = 0,39.

Table 4. Mean radiation dose (M ± SD, Gy) at the onset of RID by sex and irradiated area

Sex / irradiated area	Group 1	Group 2
Boys	34.5 ± 2.8	34.0 ± 2.9
Girls	33.2 ± 3.1	33.5 ± 3.0
Irradiated area: pelvis, perineum	34.5 ± 2.8	34.0 ± 2.9
Irradiated area: head and neck	33.2 ± 3.1	33.5 ± 3.0
Irradiated area: extremities	32.8 ± 2.9	32.5 ± 2.8
Irradiated area: axilla	31.5 ± 3.0	31.0 ± 3.1
Irradiated area: trunk	33.0 ± 3.2	32.8 ± 3.0

The effect of anatomical location was statistically significant — Group 1: F = 3.45; p = 0.012; Group 2: F = 2.87; p = 0.025. The effect of sex was not significant — Group 1: t = 1.23; p = 0.22; Group 2: t = 0.87; p = 0.39.

Статистический анализ. Обработка данных выполнена с использованием программы GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software, Бостон, США). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро — Уилка. Для попарных сравнений использовали t-критерий Стьюдента, для многогрупповых — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); корреляции оценивали методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика выборки. Всего проанализированы данные 119 пациентов: 62 мальчиков (52,1 %) и 57 девочек (47,9 %). Медиана возраста в группе 1 составила 11 лет (диапазон 1–17), в группе 2 — 10 лет (1–17). Полная демографическая характеристика и распределение РД по зонам представлены в табл. 3.

Пороговые дозы развития лучевых реакций. Пол не влиял на величину дозы развития РД (группа 1: $t = 1,23$; $p = 0,22$; группа 2: $t = 0,87$; $p = 0,39$). Анатомическая локализация оказывала достоверное влияние (группа 1: $F = 3,45$; $p = 0,012$; группа 2: $F = 2,87$; $p = 0,025$): наиболее ранние реакции — при облучении подмышечных впадин и конечностей, наиболее высокие пороги — при облучении таза и туловища (табл. 4).

Биофизические параметры кожи и субъективные оценки. Средние значения гидратации в зоне РД соответствовали категории умеренной дегидратации (35–80 условных единиц) в обеих группах. Пациенты основной группы субъективно чаще указывали на снижение интенсивности зуда, болевого синдрома и ощущение стянутости кожи. При сравнении динамики TEWL к 40-му дню наблюдения в группе 2 регистрировалось более выраженное снижение этого показателя, однако статистическая значимость различия достигнута не была ($p = 0,18$). Межгрупповые различия по индексам эритемы и пигментации также были статистически незначимы ($p > 0,05$ и $p = 0,32$ соответственно). По шкале Лайкерта доля пациентов с оценкой ≥ 3 баллов составила 80,0 % в группе 1 и 88,4 % в группе 2 ($p = 0,18$). На протяжении всего периода наблюдения ни одного нежелательного явления, связанного с применением дерматопротекторов, зарегистрировано не было.

Обсуждение

Исследование показало, что дерматопротекторная базисная терапия обеспечивает контроль РД I–II степени, сопоставимый со стандартным применением тГКС, при отсутствии нежелательных явлений. Это согласуется с опубликованными данными: при умеренных дозах облучения различные режимы сопроводительной терапии, как правило, не различаются по частоте дерматита умеренной и тяжелой степени, но отличаются по скорости восстановления барьерной функции и субъективной переносимости [24].

Особый интерес представляет положительная тенденция в динамике TEWL в группе 2 к 40-му дню наблюдения, что свидетельствует о восстановлении эпидермального барьера. У детей незрелый кожный барьер сам по себе является фактором риска тяжелого РД; даже статистически незначимые положительные сдвиги клинически значимы и обосновывают проведение исследований на больших выборках.

Дозовый порог развития РД зависит от анатомической локализации, что подтверждено в обеих группах: кожа подмышечных впадин и конечностей реагировала раньше, чем кожа туловища и таза. Эта закономерность обусловлена толщиной кожи, механическим трением и регионарным кровообращением, что подчеркивает необходимость дифференцированного профилактического подхода [8].

Безопасность базисной терапии дерматопротекторами у детей — принципиально важный критерий для клинической практики. Риск кортикостероид-индуцированной супрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси особенно высок при нанесении тГКС на обширные или тонкие участки кожи у детей раннего возраста [15, 16]: по данным метаанализа в Hormone Research in Paediatrics (2018), среди 522 детей супрессия ГГН-оси выявлена в 3,8–6,6 % случаев.

Отсутствие нежелательных явлений в основной группе подтверждает возможность использования дерматопротекторов в качестве первой линии при легких РД, оставляя тГКС в резерве для умеренно тяжелых форм.

Ограничения работы: нерандомизированный дизайн, одноцентровый набор, небольшая выборка и короткий интервал наблюдения. Данные применимы к легким формам РД (I–II степени) и не могут быть перенесены на тяжелые реакции. Достоинства: проспективный дизайн, сертифицированное оборудование для объективной оценки биофизических параметров и однородность педиатрической когорты — популяции, недостаточно представленной в профильных исследованиях.

Заключение

Острый радиационно-индуцированный дерматит является закономерным последствием лучевой терапии и особенно клинически значим в

педиатрической практике: анатомо-физиологические особенности детского организма предопределяют более низкий дозовый порог его развития и потенциально более тяжелое течение [1]. Используемые сегодня стандарты — тщательная гигиена кожи, эмоленты, барьерные покрытия и тГКС — сформированы на основе исследований у взрослых [3, 25], и их перенос в детскую онкологию требует учета специфических рисков, прежде всего системных эффектов глюкокортикостероидов.

В данном исследовании дерматопротекторы — эмолент-бальзам XeraCalm A.D. Avene и крем Cicalfate+ Avene — показали хорошую переносимость и сопоставимую с тГКС эффективность при РД I–II степени, тенденцию к более раннему восстановлению барьерной функции по TEWL и более высокую субъективную удовлетворенность результатом лечения.

Полученные данные обосновывают включение мультикомпонентных дерматопротекторов с эмолентными и постбиотическими компонентами в алгоритм терапии легких форм РД у детей. Для педиатрических протоколов профилактики и терапии тяжелых РД необходимы многоцентровые рандомизированные исследования с большей выборкой и более длительным наблюдением.

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, проведенные в рамках исследования с участием пациентов, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.). Законные представители всех пациентов подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию обезличенных данных и клинических фотографий.
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 (2013 revision). Written informed consent for participation in the study and for the publication of anonymized data and clinical photographs was obtained from the legal representatives of all patients.

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.
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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белышева Т.С., Валиев Т.Т., Шатохина Е.А., et al. Лучевой дерматит: современные представления о патогенезе, принципах профилактики и лечения. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022; 9(4): 81-87.-DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-81-87. [Belysheva T.S., Valiev T.T., Shatokhina E.A., et al. Radiation dermatitis: current view on pathogenesis, principles of profilaxis and treatment. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2022; 9(4): 81-87.-DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-81-87 (In Rus)].
2. Wei J., Meng L., Hou X., et al. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 167-177.-DOI: 10.2147/CMAR.S188655.
3. Behroozian T., Goldshtein D., Ryan Wolf J., et al. MASCC clinical practice guidelines for the prevention and management of acute radiation dermatitis: part 1) systematic review. *eClinicalMedicine*. 2023; 58: 101886.-DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101886.
4. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. 2025; 312.-URL: https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf.
5. Rahman S.M., Patel P., Finkelstein S.E., et al. Delphi consensus-based recommendations of tools and outcomes for the assessment of radiation dermatitis severity. *Radiother Oncol*. 2025; 206: 110846.-DOI: 10.1016/j.radonc.2025.110846.
6. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(5): 1341-1346.-DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
7. Sekine H., Kobayashi M., Honda C., et al. Non-invasive quantitative measures as indices of acute radiation dermatitis. *Breast Cancer*. 2020; 27(5): 861-870.-DOI: 10.1007/s12282-020-01082-3.
8. Liu Q., Zhang Y., Danby S.G., et al. Infant skin barrier, structure, and enzymatic activity differ from those of adult. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 1302465.-DOI: 10.1155/2018/1302465.
9. Forde E., Van den Berghe L., Buijs M., et al. Practical recommendations for the management of radiodermatitis: ESTRO RTT committee. *Radiat Oncol*. 2025; 20(1): 46.-DOI: 10.1186/s13014-025-02624-9.
10. Alberta Health Services. Radiation dermatitis clinical practice guideline: Chapter 1 — prevention. 2025.-URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp025-radiation-dermatitis.pdf.
11. The Royal College of Radiologists. Good Practice Guide for Paediatric Radiotherapy. 2nd ed. London: RCR. 2018; 52.-URL: https://www.rcr.ac.uk/media/vh1lpppj/rcr-publications_good-practice-guide-for-paediatric-radiotherapy-second-edition_august-2018.pdf.
12. Omidvari S., Saboori H., Mohammadianpanah M., et al. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007; 73(3): 209-213.-DOI: 10.4103/0378-6323.32755.
13. Ho A.Y., Olm-Shipman M., Zhang Z., et al. A randomized trial of mometasone furoate 0.1 % to reduce radiation dermatitis in postmastectomy irradiation. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys. 2018; 101(2): 325-333.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.006.

14. Tam S., Zhou G., Trombetta M., et al. Topical corticosteroids for prevention of severe radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2023; 31(7): 382.-DOI: 10.1007/s00520-023-07820-5.
15. Sharma R., Abrol S., Wani Z.A., Ashraf A. Systemic side-effects of topical corticosteroids. *Indian J Dermatol*. 2014; 59(5): 460-464.-DOI: 10.4103/0019-5154.139874.
16. Saraswat A. Topical corticosteroid use in children: adverse effects and how to minimize them. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76(3): 225-228.-DOI: 10.4103/0378-6323.62959.
17. Schmeel L.C., Koch D., Schmeel F.C., et al. Hydrofilm polyurethane films reduce radiation dermatitis in hypofractionated breast irradiation. *Polymers* (Basel). 2019; 11(12): 2112.-DOI: 10.3390/polym11122112.
18. Dejonckheere C., Schmitz A., Daisne J.F., et al. Barrier films for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2023; 71: 31-41.-DOI: 10.1016/j.breast.2023.07.001.
19. Pereira L., Lemos J., Monteiro S., et al. Photobiomodulation therapy for prevention of acute radiation dermatitis: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2023; 31(4): 227.-DOI: 10.1007/s00520-023-07673-y.
20. Martin H., Laborel-Preneron E., Sainte-Marie I., et al. Aquaphilus dolomiae extract counteracts Staphylococcus aureus secretome effects on CD4+ T cells. *Pharm Biol*. 2016; 54(11): 2782-2785.-DOI: 10.3109/13880209.2016.1173069.
21. Galliano M.F., Basler K., Caruana A., et al. Protective effect of Aquaphilus dolomiae extract on tight junction barrier in an atopic dermatitis model. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (Suppl 5): 30-38.-DOI: 10.1111/jdv.16758.
22. Misery L., Stander S., Szepietowski J.C., et al. Emollient with Aquaphilus dolomiae extract for xerosis and pruritus: an international real-world study. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2020; 10(5): 1003-1015.-DOI: 10.1007/s13555-020-00415-6.
23. Shi Y., Lain E., Frasson N., et al. Real-world effectiveness of a cream with postbiotic Aquaphilus dolomiae extract-G2 for skin healing. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2024; 14(3): 697-712.-DOI: 10.1007/s13555-024-01167-3.
24. Gamvroula A., Koutelekos I., Dafogianni C., et al. Investigation of radiodermatitis in children, adolescents and young adults with cancer: a systematic review. *Rostrum of Asclepius*. 2022; 21: 669-688.-URL: https://www.vima-asklipiou.gr/en/articles/772/.
25. Zasadziński K., Spałek M.J., Rutkowski P., et al. Modern dressings in prevention and therapy of radiation dermatitis. *Pharmaceutics*. 2022; 14(6): 1204.-DOI: 10.3390/pharmaceutics14061204.

Поступила в редакцию / Received / 24.04.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 15.06.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Татьяна Сергеевна Белышева / Tatiana S. Belysheva / ORCID ID: 0000-0001-5911-553X; eLibrary SPIN: 2645-4049.

Василий Александрович Григоренко / Vasiliy A. Grigorenko / ORCID ID: 0000-0002-2391-4142.

Юлия Юрьевна Клишина / Yulia Yu. Klishina / ORCID ID: 0009-0008-7086-0387.

Надежда Петровна Баранова / Nadezhda P. Baranova / ORCID ID: 0009-0000-5825-6170; eLibrary SPIN: 3267-1992.

Евгений Сергеевич Раннев / Evgeny S. Rannev / ORCID ID: 0009-0005-2950-4530.

Евгений Игоревич Шириков / Evgeny I. Shirikov / ORCID ID: 0000-0002-5663-4032.

Мария Сергеевна Незнахина / Marina S. Neznakhina / ORCID ID: 0000-0002-9034-5437; eLibrary SPIN: 9818-5564.

Ирена Леонидовна Шливко / Irena L. Shlivko / ORCID ID: 0000-0001-7253-7091.

Лариса Сергеевна Круглова / Larisa S. Kruglova / ORCID ID: 0000-0002-5044-5265; eLibrary SPIN: 1107-4372.

Тимур Теймуразович Валиев / Timur T. Valiev / ORCID ID: 0000-0002-1469-2365; eLibrary SPIN: 9802-8610.

Владимир Георгиевич Поляков / Vladimir G. Polyakov / ORCID ID: 0000-0002-8096-0874; eLibrary SPIN: 8606-3120.

Кирилл Игоревич Киргизов / Kirill I. Kirgizov / ORCID ID: 0000-0002-2945-284X.

Светлана Рафаэлевна Варфоломеева / Svetlana R. Varfolomeeva / ORCID ID: 0000-0001-6131-1783; eLibrary SPIN: 5177-1073.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 618.12:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2693

© Ж.В. Брянцева, С.Н. Новиков, И.А. Акулова, П.В. Криворотько, П.И. Кржвицкий, Н.С. Амиров, А.С. Емельянов, Е.А. Бусько, Н.С. Попова, А.А. Хорошавина, А.В. Чёрная, С.В. Канаев

Стратегия планирования лучевой терапии при деэскалации хирургического лечения у больных ранним раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом на неоадъювантную системную терапию

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

© Zhanna V. Bryantseva, Sergey N. Novikov, Irina A. Akulova, Petr V. Krivorotko, Pavel I. Krzhivitskiy, Nikolay S. Amirov, Alexander S. Emelyanov, Ekaterina A. Busko, Nadezhda S. Popova, Alina A. Khoroshavina, Antonina V. Chernaya, Sergey V. Kanaev

Radiotherapy Planning Strategies for Surgical De-escalation in Early Breast Cancer Patients with Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ) рассматривается как альтернатива хирургической верификации ответа на неоадъювантную системную терапию (НАСТ) при раннем раке молочной железы (РМЖ).

Цель. Оценить подходы к планированию дополнительного облучения объема первичной опухоли (ДООПО) у пациенток с полным патоморфологическим ответом (ППО) после НАСТ.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование (2019–2025) включены 42 больных РМЖ T1-2N0-1M0, получивших НАСТ. При достижении ППО по данным ВАБ и биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) выполнялось облучение молочной железы с ДООПО. Для ДООПО применяли внутритканевую брахитерапию источниками высокой мощности дозы (ВДБТ) или дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). Планирование основывалось на совмещении КТ-изображений, выполненных до НАСТ и перед облучением, с оценкой соответствия локализации исходного объема опухоли и установленных клипс (полное, частичное совпадение или полное несовпадение).

Результаты. У 30 (71,4 %) больных достигнут ППО, у 12 (28,6 %) выявлена остаточная опухоль — они исключены из анализа. Медиана наблюдения — 35,5 мес. Локальный рецидив зарегистрирован у двух из 30 (6,7 %) человек, одна пациентка исключена из-за облучения вне протокола. Всем оставшимся проведено ДООПО: 21 — ВДБТ, восьми — ДЛТ. Совмещение КТ-изображений показало полное совпадение клипс и опухолевого объема в 58,6 %, частичное — в 17,2 %, полное несовпадение — в 24,1 %. При полном совпадении основным ориентиром для определения ДООПО служили клипсы, при частичном — суммарный объем по клипсам и КТ-совмещению, при полном несовпадении — данные первичного КТ или анатомические ориентиры (фиброз).

Выводы. Стратегия деэскалации хирургического лечения с применением ВАБ и адъювантной лучевой терапии,

Introduction. Vacuum-assisted biopsy (VAB) has been proposed as an alternative to surgical verification of tumor response to neoadjuvant systemic therapy (NST) in patients with early-stage breast cancer (BC).

Aim. To evaluate approaches to tumor bed boost (TBB) planning in patients who achieved pathologic complete response (pCR) after NST.

Materials and Methods. This prospective single-centre study (2019–2025) included 42 early-stage BC patients (T1-2N0-1M0) treated with NST. Patients who achieved pCR confirmed by VAB and sentinel lymph node biopsy (SLNB) received whole-breast irradiation with TBB, delivered via high-dose-rate interstitial brachytherapy (HDR-BT) or external beam radiotherapy (EBRT). TBB planning relied on fusion of pre-NST and pre-radiotherapy CT images to assess concordance between the original tumor volume and clip location, classified as complete, partial, or no overlap.

Results. pCR was observed in 30 patients (71.4 %); 12 (28.6 %) with residual disease were excluded. At a median follow-up of 35.5 months, local recurrence was registered in 2 out of 30 patients (6.7 %). One patient was excluded due to radiotherapy delivered outside the protocol. TBB was administered via HDR-BT in 21 patients and EBRT in 8 patients. CT image fusion demonstrated complete overlap between clips and tumor volume in 58.6% of cases, partial overlap in 17.2%, and no overlap in 24.1%. Planning strategies for TBB delineation were: clips as primary guide (in cases of complete overlap), a composite volume based on clips and fused CT (in partial overlap), and reliance on primary CT or anatomical landmarks (fibrosis) in cases of no overlap.

Conclusion. The de-escalation strategy combining VAB with adjuvant radiotherapy including TBB yields high local

включая ДООПО, обеспечивает высокий уровень локального контроля (93,3 %) у пациенток с ППО после НАСТ. Совмещение КТ-изображений является важным инструментом для выбора оптимального метода и точного планирования ДООПО.

Ключевые слова: рак молочной железы; неоадъювантная системная терапия; вакуум-аспирационная биопсия; отказ от хирургического лечения; полный патоморфологический ответ; внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы; дистанционная лучевая терапия

Для цитирования: Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Акулова И.А., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Бусько Е.А., Попова Н.С., Хорошавина А.А., Чёрная А.В., Канаев С.В. Стратегия планирования лучевой терапии при деэскалации хирургического лечения у больных ранним раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом на неоадъювантную системную терапию. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1057–1067.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2693

control (93.3 %) in pCR patients after NST. CT image fusion is essential for precise planning and optimal boost technique selection.

Keywords: breast cancer; neoadjuvant systemic therapy; vacuum-assisted biopsy; pathologic complete response; high-dose-rate interstitial brachytherapy; external beam radiotherapy

For Citation: Zhanna V. Bryantseva, Sergey N. Novikov, Irina A. Akulova, Petr V. Krivorotko, Pavel I. Krzhivitskiy, Nikolay S. Amirov, Alexander S. Emelyanov, Ekaterina A. Busko, Nadezhda S. Popova, Alina A. Khoroshavina, Antonina V. Chernaya, Sergey V. Kanaev. Radiotherapy Planning Strategies for Surgical De-escalation in Early Breast Cancer Patients with Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1057–1067.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2693

✉ Контакты: Брянцева Жанна Викторовна, zhanna-dr@mail.ru

Введение

У пациенток с трижды негативным и HER2-позитивным подтипами раннего рака молочной железы (РМЖ) современная неоадъювантная системная терапия (НАСТ) позволяет достигнуть полного патоморфологического ответа (ППО) в 60–80 % случаев, что, в свою очередь, свидетельствует о достоверном увеличении вероятности достижения длительного контроля над заболеванием [1–3]. Эрадикация жизнеспособных опухолевых клеток служит основанием для применения менее агрессивной локорегионарной терапии у больных с полным клиническим или патоморфологическим ответом на системное лечение. В начале XXI в. было показано, что методы радионуклидной визуализации РМЖ с помощью туморотропного препарата «99mTc-метокси-изобутил-изонитрила» могут надежно предсказывать достижение ППО-опухоли после завершения НАСТ [4, 5], что послужило предпосылкой для разработки «Способа дифференцированного лечения больных локализованным раком молочной железы», предполагающего отказ от оперативного лечения у больных с полным клиническим/сцинтиграфическим ответом опухоли на проведенную НАСТ [6]. В это же время североамериканскими исследователями в качестве альтернативы традиционному хирургическому лечению РМЖ была предложена вакуум-аспирационная биопсия (ВАБ) — вариант «деэскалации» в виде минимально инвазивной процедуры, позволяющей провести патоморфологическую верификацию ответа опухоли на НАСТ [7].

На основании обозначенных двух подходов, в 2019 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было инициировано одноцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности деэскалации хирургического лечения у больных ранним РМЖ, достигших ППО после НАСТ. Принимая во внимание тот факт, что, согласно данным ряда исследований, частота ложноотрицательных результатов ВАБ при оценке ППО достигает 15–25 % [8–10], лучевая терапия с обязательным дополнительным облучением объема первичной опухоли (ДООПО) рассматривалась нами как ключевой вариант лечения. В ходе работы было выделено несколько клинических сценариев, повлиявших на выбор метода ДООПО: в части случаев использовалась внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы (ВДБТ), в других применялась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ).

Целью данного исследования стал анализ различных подходов к определению объемов облучения молочной железы при проведении ДООПО у пациенток с ППО после ВАБ: определение топографии внутритканевых меток-клипс, совмещение выполненных КТ-изображений до начала НАСТ и топометрических, а также комбинации этих методов.

Материалы и методы

Проспективное одноцентровое исследование «Деэскалация комбинированного лечения пациентов с диагнозом рак молочной железы после неоадъювантной системной терапии в зависимости от биологического подтипа заболевания» было инициировано в 2019 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Первичной конечной точкой исследования является частота ипсилатеральных локальных рецидивов через три года, вторичными конечными точками — общая и безрецидивная выживаемость через пять лет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№ 1/107 от 15.08.2019)

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток

Характеристика		Кол-во	%
Медиана возраста		49	
Максимальный размер опухоли по данным исследований (мм), медиана		21	
Степень дифференцировки (G)	2	17	40,5
	3	25	59,5
Подтип опухоли	HER2 +	9	21,4
	Люминальный B HER2 +	17	40,5
	Трижды негативный	16	38,1
Стадия заболевания (cTNM)	T1N0M0	17	40,5
	T1N1M0	2	4,8
	T2N0M0	17	40,5
	T2N1M0	6	14,2

Table 1. Baseline patient, tumor, and treatment characteristics

Characteristic		n	%
Age, years, median		49	
Maximum tumor size on imaging, mm, median		21	
Histological grade (G)	2	17	40.5
	3	25	59.5
Tumor subtype	HER2-positive	9	21.4
	Luminal B (HER2-positive)	17	40.5
	Triple-negative	16	38.1
Clinical stage (cTNM)	T1N0M0	17	40.5
	T1N1M0	2	4.8
	T2N0M0	17	40.5
	T2N1M0	6	14.2

и зарегистрирован на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04293796).

Использовались следующие критерии включения: больные ранним (T1-2 N0-1 M0) трижды негативным или HER2-позитивным РМЖ, размером первичного очага до 3 см, получившие полный курс НАСТ в соответствии с утвержденными протоколами лечения. Основными критериями исключения являлись мультицентрический рост опухоли, неполный курс НАСТ и/или рекомендованной лучевой терапии. В декабре 2025 г. в исследование включены 42 пациентки. Подробные клинические, морфологические и демографические характеристики больных представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациенток, включенных в исследование, составила 49 лет [Q1–Q3: 43; 54]. Медиана размера первичной опухоли по данным предоперационного обследования составила 21 мм [Q1–Q3: 17; 30,3]. Гистологическая оценка степени дифференцировки показала преобладание низкодифференцированных (G3) опухолей — 25 случаев (59,5 %), в остальных наблюдениях опухоли имели среднюю степень (G2) дифференцировки — 17 наблюдений (40,5 %). Наиболее часто встречались HER2-положительные подтипы РМЖ — 26 пациенток (61,9 %), трижды негативный подтип определялся в 16 (38,1 %) случаях. Распределение больных в соответствии со стадией РМЖ имело следующий характер: cT1N0M0 — 17 наблюдений, cT2N0M0 — 17, cT2N1M0 — шесть (14,2 %), cT1N1M0 — два (4,8 %) случая.

Стандартное обследование до начала НАСТ включало в себя маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочной железы с маркировкой краев опухоли, УЗИ регионарных лимфатических узлов (ЛУ) с тонкоигольной аспирационной биопсией подозрительных ЛУ, а также ОФЭКТ–КТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией) с ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрилом, что обеспечивало высокую точность в диагностике локорегионарной распространенности РМЖ [11].

Через 2–4 недели после завершения НАСТ проводилось контрольное обследование (маммография, УЗИ, ОФЭКТ–КТ) для оценки клинического ответа. При регистрации полного клинического ответа выполнялась биопсия сторожевого

ЛУ и одновременная ВАБ под УЗИ-контролем с последующим морфологическим исследованием гистологического материала. Во время проведения ВАБ ложе первичной опухоли повторно маркировалось как минимум тремя клипсами. По результату послеоперационного патоморфологического исследования у пациенток с остаточной опухолью (неполный патологический ответ) проводилось стандартное хирургическое лечение с последующей адъювантной лучевой терапией в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенткам с подтвержденным ППО в качестве адъювантного локорегионарного лечения назначалась только лучевая терапия на область оставшейся ткани молочной железы с дополнительным облучением объема первичной опухоли.

Облучение всей молочной железы (ОМЖ) проводилось на линейных ускорителях электронов тормозным излучением 6–10 МэВ по стандартной методике 3D конформной лучевой терапии с помощью тангенциальных полей. Задняя (глубокая) граница тангенциального поля во всех случаях располагалась по переднему краю большой грудной мышцы, верхняя (краниальная) граница поля находилась на уровне грудино-ключичного сочленения. При клиническом поражении подмышечных ЛУ (cN1) верхняя (краниальная) граница поля располагалась на 1 см ниже головки плечевой кости, что позволяло проводить одновременное облучение молочной железы и регионарных ЛУ 1–3 уровня. При поражении левой молочной железы выполнялось облучение, синхронизированное с дыханием (на задержке вдоха).

При проведении ДООПО внутритканевая брахитерапия источником Ir-192 ВДБТ рассматривалась как основной метод. Облучение проводилось по ранее описанному протоколу [12], который представлен следующими основными этапами: топометрическое КТ-исследование в положении лежа на спине для определения точной локализации меток; имплантация пластиковых или металлических интрастатов в несколько рядов в шахматном порядке с шагом 1,5 см, при необходимости под интраоперационным КТ-контролем. После установки интрастатов выполнялось повторное КТ-сканирование, данные которого загружались в систему трехмерного планирования «Oncentra Brachy» (Elekta) для оконтуривания клинического целевого объема и разработки индивидуального дозиметрического плана. Режим фракционирования при ВДБТ был представлен облучением семью фракциями по 2 Гр за четыре дня или трем фракциями по 4 Гр за два дня с минимальным интервалом 6 ч, что соответствовало суммарной эквивалентной дозе 14–15 Гр при $\alpha/\beta = 3$.

При поверхностном расположении первичной опухоли проводилось ДООПО с помощью ДЛТ в режиме четырех фракций по 3 Гр в течение четырех дней, что соответствовало суммарной эквивалентной дозе 14–15 Гр при $\alpha/\beta = 3$. Облучение выполнялось на линейных ускорителях электронов тормозным излучением 6 МэВ по стандартной методике 3D конформной лучевой терапии с помощью тангенциальных полей или модулированной по интенсивности лучевой терапии.

Планирование ДООПО осуществлялось в соответствии с общими принципами: GTV (макроскопический объем опухоли) определялся по данным КТ-изображений, выполненным до начала НАСТ, CTV (клинический целевой объем) с учетом области субклинического распространения опухоли формировался с отступом 10–20 мм от GTV. Макроскопические границы опухоли определялись в соответствии с расположением клипс, установленных при проведении ВАБ. В качестве дополнительного инструмента для определения границ GTV осуществлялось совмещение КТ-изображений ОФЭКТ–КТ исследования, выполненного до начала НАСТ, с КТ-топометрическими изображениями, выполненными для планирования ДООПО. Совмещение осуществлялось преимущественно по контурам молочной железы, соску и субмаммарной складке, в качестве дополнительных ориентиров использовались грудина и ребра. Следует особо отметить, что при проведении ВАБ анатомия, контуры и объем молочной железы практически не меняются, что существенно упрощает совмещение КТ изображений при планировании ДООПО.

После совмещения изображений оценивалось соответствие локализации клипс и исходного объема опухоли в молочной железе. Случаи, когда все клипсы находились в контуре исходного объема первичной опухоли, классифицировались как полное совпадение; если часть клипс располагалась в контуре, а часть — за его пределами, но на расстоянии не более 2 см от исходного объема опухоли — как частичное совпадение; все остальные случаи расценивались как полное несовпадение.

Результаты

С февраля 2020 по декабрь 2025 г. в исследование включены 42 пациентки (медиана возраста — 49 лет; Q1–Q3: 43–54): у 30 (71,4 %) из них был достигнут полный патоморфологический ответ, а у 12 (28,6 %) выявлена остаточная опухоль после проведения ВАБ с БСЛУ, и они были исключены из дальнейшего анализа (табл. 2). Медиана наблюдения после ВАБ с биопсией сторожевого ЛУ у пациенток с ППО составила 35,5 мес. (Q1–Q3: 22–48).

Таблица 2. Результаты оценки патоморфологического ответа опухоли после неоадъювантной системной терапии и локального контроля

Клинические характеристики			N	%
Патоморфологический регресс опухоли после НАСТ	HER2 +	Частичный (pPR)	2	22,2
		Полный (pCR)	7	77,8
	Трижды негативный	Частичный (pPR)	3	18,8
		Полный (pCR)	13	81,3
	Люминальный В HER2 +	Частичный (pPR)	7	41,2
		Полный (pCR)	10	58,8
Локальный рецидив	Нет		28	93,3
	Да		2	6,7

НАСТ — неоадъювантная системная терапия.

Table 2. Pathological tumor response after neoadjuvant systemic therapy and local control

Characteristic			Кол-во	%
Pathological response after NST, by subtype	HER2-positive	Partial (pPR)	2	22.2
		Complete (pCR)	7	77.8
	Triple-negative	Partial (pPR)	3	18.8
		Complete (pCR)	13	81.3
	Luminal B (HER2-positive)	Partial (pPR)	7	41.2
		Complete (pCR)	10	58.8
Local recurrence	No		28	93,3
	Yes		2	6,7

NST, neoadjuvant systemic therapy.

Среди пациенток с гормон-негативным HER2-позитивным подтипом опухоли ППО был достигнут в 77,8 % случаев (у семи из девяти пациенток), у женщин с люминальным В HER2-позитивным подтипом ППО наблюдался реже — 58,8 % (10 из 17 больных). Полный ответ на НАСТ в группе с трижды негативным РМЖ наблюдался чаще — у 81,3 % пациенток (13 из 16).

За время наблюдения зарегистрировано два случая (6,7 %) локального рецидива в молочной железе у пациенток с ППО после ВАБ с БСЛУ. Один из них возник через 19 мес. после ВАБ и располагался непосредственно в области первичного объема опухоли. Второй рецидив диагностирован через 28 мес. наблюдения и локализовался в другом квадранте молочной железы, что может указывать на изначальный мультицентричный рост опухоли.

Первые 11 (36,7 %) пациенток получили ОМЖ в режиме стандартного фракционирования (25 фракций по 2 Гр), остальные 19 (63,3 %) — в режиме умеренного гипофракционирования дозы (16 фракций по 2,67 Гр).

Одна женщина получила лучевое лечение в другом лечебном учреждении и была исключена из дальнейшего анализа. Таким образом, после окончания облучения всего объема оставшейся ткани молочной железы 29 из 30 женщины с ППО завершили лечение согласно протоколу и получили ДООПО: в 21 случае — с помощью ВДБТ, а в оставшихся восьми случаях — с помощью ДЛТ. Режим фракционирования при ВДБТ был представлен облучением семью фракциями по 2 Гр за четыре дня (12 больных) или тремя фракциями по 4 Гр за два дня (девять пациенток), с помощью ДЛТ — четырьмя фракциями по 3 Гр.

Всем 29 пациенткам проведено совмещение первичного ОФЭКТ–КТ, выполненного до начала НАСТ с КТ-топометрией (перед ВДБТ или ДЛТ) перед ДООПО.

Анализ совмещенных изображений КТ (ОФЭКТ–КТ), выполненного до начала НАСТ с КТ-топометрией, показал:

– Полное совпадение объема первичной опухоли с локализацией клипс (рис. 1) отмечено у 17 (58,6 %) из 29 пациенток. У 11 из них ДООПО выполнено с помощью ВДБТ. Отмечено, что после установки интрастатов форма молочной железы часто значительно изменялась, что затрудняло точное совмещение первичного КТ с КТ после завершения введения интрастатов. Поэтому в качестве основного ориентира для оконтуривания GTV в этих случаях использовались клипсы. У оставшихся шести пациенток ДООПО проведен с помощью ДЛТ в связи с поверхностным расположением первичной опухоли и клипс в молочной железе.

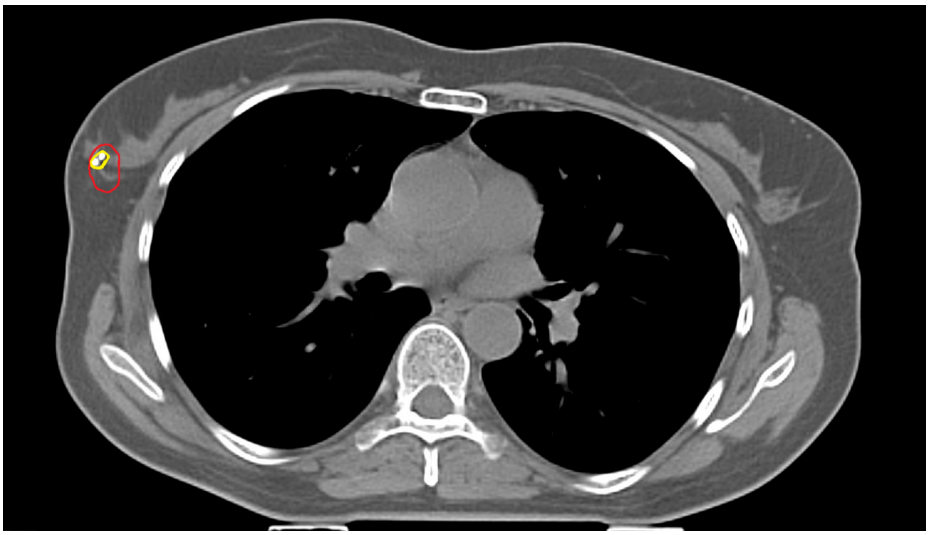


Рис. 1. Полное совпадение объема первичной опухоли (красный контур) и клипс (желтый контур), установленных во время вакуум-аспирационной биопсии
Fig. 1. Complete overlap between the primary tumor volume (red contour) and clips (yellow contour) placed during vacuum-assisted biopsy

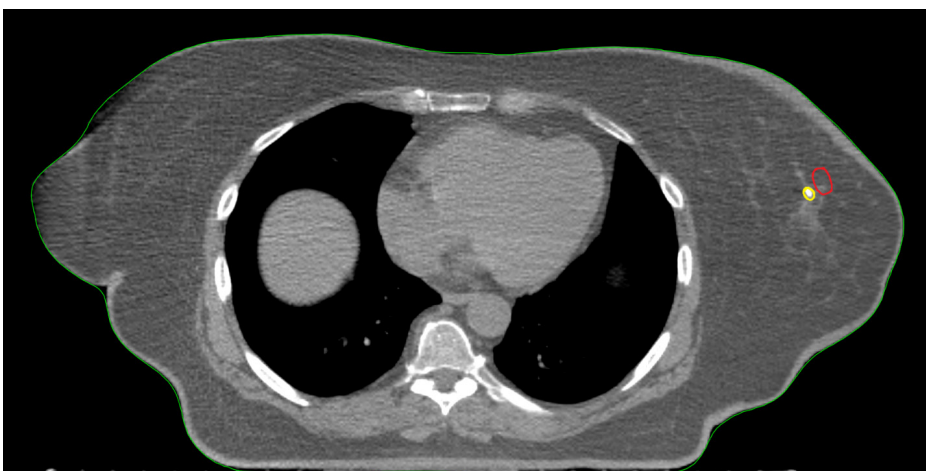


Рис. 2. Частичное совпадение объема первичной опухоли (красный контур) и клипс (желтый контур), установленных во время вакуум-аспирационной биопсии
Fig. 2. Partial overlap between the primary tumor volume (red contour) and clips (yellow contour) placed during vacuum-assisted biopsy

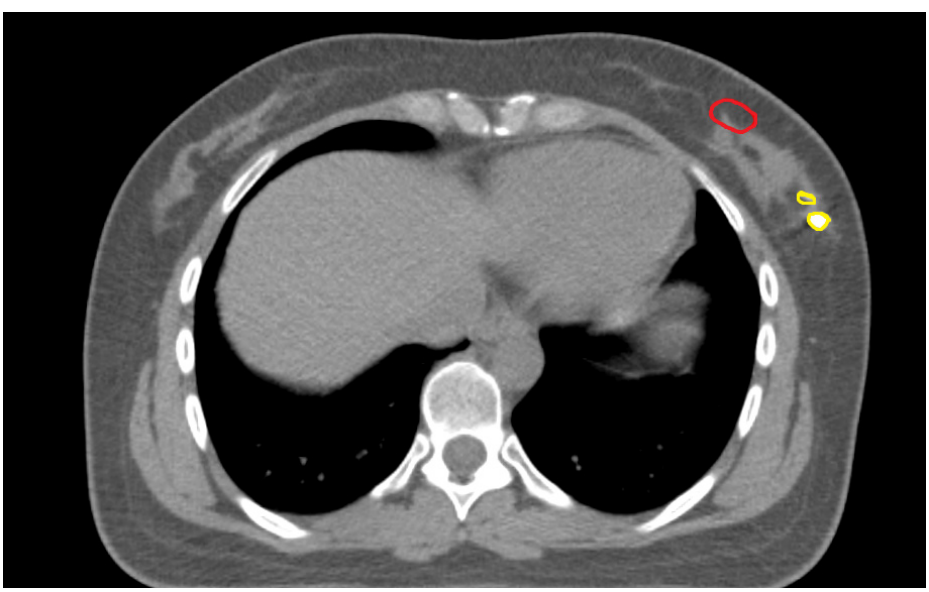


Рис. 3. Полное несовпадение объема первичной опухоли (красный контур) и клипс (желтый контур), установленных во время вакуум-аспирационной биопсии
Fig. 3. No overlap between the primary tumor volume (red contour) and clips (yellow contour) placed during vacuum-assisted biopsy

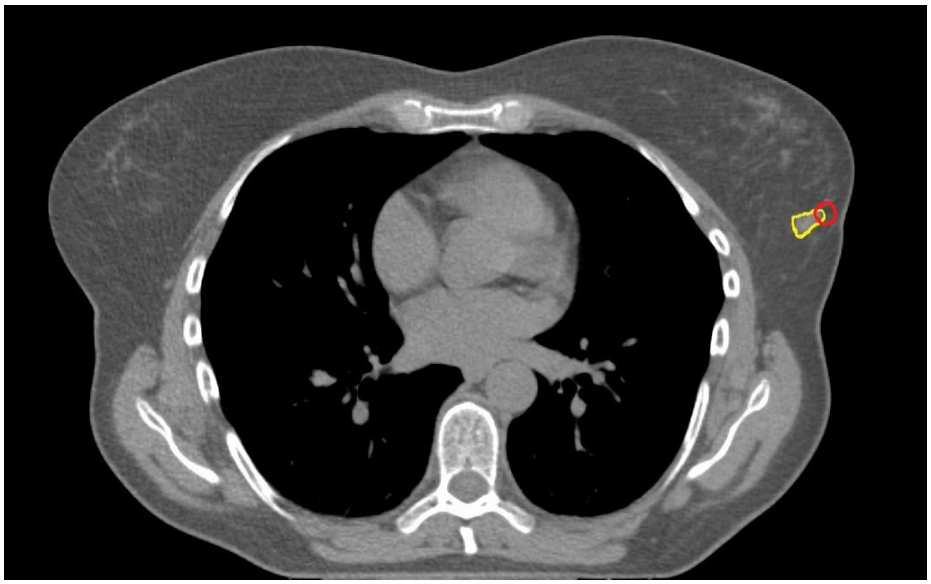


Рис. 4. Совпадение объема первичной опухоли (красный контур) и фиброза (желтый контур) в молочной железе после вакуум-аспирационной биопсии
Fig. 4. Correlation between the primary tumor volume (red contour) and fibrosis (yellow contour) in the breast after vacuum-assisted biopsy

– Частичное совпадение объема первичной опухоли с локализацией клипс зафиксировано в пяти (17,2 %) из 29 случаев (рис. 2). У этих пациенток итоговый GTV (GTVfin) формировался как сумма GTV, определенного по совмещенным изображениям (GTVfus), и объема, основанного на расположении клипс (GTVclips). Предпочтительным методом подведения ДООПО у этих больных, с учетом двух объемов GTVfus и GTVclips, также рассматривался ВДБТ.

– Полное несовпадение топографии объема первичной опухоли и клипс наблюдалось у семи (24,1 %) пациенток (рис. 3), у трех (10,3 %) из которых клипсы в молочной железе отсутствовали. Мы считаем, что полное несовпадение могло возникнуть вследствие миграции или дефекта установки клипс. В пяти указанных случаях в области расположения первичной опухоли удалось идентифицировать фиброз, который использовался как анатомический ориентир для планирования ДООПО с помощью ВДБТ (рис. 4). В оставшихся двух случаях, когда анатомические ориентиры отсутствовали, ДООПО проводилось с помощью ДЛТ, а GTVfin приравнивался к GTVfus.

Обсуждение

Предварительные результаты использования протокола «деэскалации хирургического лечения у больных ранним РМЖ с полным патоморфологическим ответом после завершения НАСТ» указывали на высокие показатели локорегионарного контроля в течение первых двух лет наблюдения [13]. Представленные нами данные указывают на то, что при увеличении количества больных, завершивших лечение, и сроков наблюдения (медиана — 36 мес.) количество пациенток с локальным рецидивом РМЖ не увеличилось и вероятность локального контроля сохраняется на высоком уровне (93,3 %).

Как уже указывалось ранее, основным методом для проведения ДООПО в рамках протокола «деэскалации хирургического лечения» была выбрана ВДБТ, что связано с рядом ее важных достоинств. С одной стороны, проведение дозиметрического сравнения возможностей ВДБТ и ДЛТ в качестве технологий для осуществления дополнительного облучения ложа удаленной опухоли молочной железы (*boost*) указывает на то, что ВДБТ характеризуется значительно более низкой радиационной нагрузкой на непораженный объем ипсилатеральной молочной железы [14]. Можно предположить, что именно этот фактор оказался основной причиной существенных различий в косметических результатах после проведения ускоренного частичного послеоперационного облучения молочной железы с помощью ВДБТ («отличные» и «хорошие» в 100 % случаев) или ДЛТ («отличные» и «хорошие» в 90,7 %) [15]. Кроме того, для ВДБТ характерна контролируемая неоднородность распределения дозы. Согласно рекомендациям GEC-ESTRO, поддержание индекса неоднородности ниже 0,35 обеспечивает достижение отличных косметических результатов [16]. Это означает, что при проведении ВДБТ треть облучаемого объема первичной опухоли молочной железы получит 150 % и более от предписанной дозы при сохранении высоких косметических результатов лечения. Многие авторы высказывают предположение,

что данная особенность ВДБТ может привести к более надежному локальному контролю при проведении *boost* [17, 18]. В частности, P. Poortmans и соавт. (2004) в большом проспективном рандомизированном исследовании, посвященном вопросу использования *boost*, сообщили о низкой (2,3 %) частоте рецидивов после проведения ВДБТ и существенном увеличении частоты локальных рецидивов после *boost* с помощью электронов или фотонов (4,7 и 4,0 % соответственно) [18]. В свою очередь, J. Guinot и соавт. [19] отметили, что при выполнении *boost* у 248 больных РМЖ с близкими или позитивными краями резекции после органосохраняющей операции эффективность ВДБТ в качестве метода подведения *boost* оказалась сравнима с повторной операцией, обеспечивая десятилетний локальный контроль на уровне 86,9–96,2 %. Можно предположить, что при ДООПО проведение ВДБТ также обеспечит достижение высоких показателей локального контроля при оптимальном косметическом результате лечения.

Установка клипс во время ВАБ является простым и надежным инструментом для точной маркировки топографии первичной опухоли, которая используется при определении объема мишени для подведения дополнительного облучения. Как показало наше исследование, полное совпадение локализации клипс в молочной железе и объема первичной опухоли, определяемого при слиянии КТ-изображений, полученных до начала лечения и перед ДООПО, наблюдалось более чем в половине случаев (58,6 %). Установление объема GTV для ДООПО не вызывало у пациенток затруднений.

В случаях частичного совпадения (17,2 %) топографии клипс и первичного объема опухоли, определяемого по данным совмещения КТ, нам пришлось проводить корректировку объема облучения (GTV) с помощью установки дополнительных анатомических ориентиров объема первичной опухоли по данным первичного КТ-исследования, выполненного до начала НАСТ.

В наиболее сложных ситуациях (при полном несовпадении), когда мы увидели миграцию или отсутствие клипс в сочетании с отсутствием четких анатомических ориентиров (фиброза, серомы), оптимальным методом ДООПО представляется ДЛТ с оконтуриванием GTV на основе КТ-исследований, выполненных до начала НАСТ.

Разнообразие клинических сценариев указывает на то, что «верификационное» совмещение первичного КТ-изображения с данными КТ-топометрии служит важным инструментом для определения оптимальной стратегии ДООПО.

В настоящее время можно сказать, что стратегия деэскалации хирургического лечения у больных РМЖ делает свои первые шаги: от ранних публикаций [20–22] до недавних исследований [7, 23]. Так, в последней работе, посвященной деэскалации хирургического лечения, H. Kuerer и соавт. [7] в течение пяти лет наблюдения за 31 больной с полным патоморфологическим ответом после неоадъювантной системной терапии с последующим ВАБ и облучением молочной железы не было диагностировано ни одного локального рецидива, а пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость, по их данным, составила 100 %. В нашем исследовании при медиане наблюдения 35,5 мес. частота локального рецидива в молочной железе оказалась выше и составила 6,7 % (два случая из 30).

Использование ВАБ открывает перспективы для исследования методов деэскалации хирургического лечения больных ранним РМЖ. Возможности элиминации хирургического компонента ограничиваются невысокой точностью современных инструментальных методов (ПЭТ–КТ, МРТ, УЗИ) диагностики и прогнозирования полного патоморфологического ответа [24]. Однако имеются сообщения о том, что маммосцинтиграфия, выполненная в середине курса НАСТ, обладает высокой специфичностью (94–100 %) в предсказании полного патоморфологического ответа [25], что создает многообещающие предпосылки для идентификации пациенток, у которых можно отказаться даже от ВАБ и провести лечение по «нехирургическому» сценарию. Следует отметить, что в этих случаях, даже при увеличении риска гипердиагностики полного клинического регресса опухоли, адъювантная лучевая терапия с ДООПО сможет обеспечить адекватный локальный контроль.

Заключение

На основании представленных данных можно предложить ряд рекомендаций, позволяющих повысить точность ДООПО в рамках протоколов деэскалации хирургического лечения у больных ранним РМЖ:

– Сохранение формы и объема молочной железы после ВАБ позволяет эффективно использовать совмещение КТ-изображений, выполненных до начала НАСТ, с топометрическим КТ, что, в свою очередь, позволяет сопоставить топографию исходного объема опухоли с локализацией маркировочных клипс, установленных при проведении ВАБ.

– ВДБТ может использоваться для ДООПО у женщин с корректной установкой клипс и в тех случаях, когда объем первичной опухоли может быть правильно определен с помощью допол-

нительных анатомических ориентиров (серомы, фиброза).

– У пациенток со значимым смещением/отсутствием клипс и отсутствием дополнительных анатомических ориентиров целесообразно проведение ДООПО с помощью ДЛТ.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Работа проведена без 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. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 6/277 из протокола внеочередного заседания № 23 от 27.09.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration (2013 revision). The study protocol was approved by the Local Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the MoH of the Russian Federation (Extract No. 6/277 from the minutes of the extraordinary meeting No. 23 dated September 27, 2022). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Канаев С.В., Новиков С.Н., Брянцева Ж.В. — концепция и дизайн исследования;
Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Крживицкий П.И., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Бусько Е.А., Чёрная А.В., Попова Н.С., Хорошавина А.А. — практический этап работы, проведение лучевой терапии, диагностические исследования;
Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Амиров Н.С. — сбор материала и анализ данных;
Брянцева Ж.В., Акулова И.А. — написание текста статьи;
Новиков С.Н., Канаев С.В., Криворотько П.В. — редактирование 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.
Author's contributions
Kanaev S.V., Novikov S.N., Bryantseva Zh.V.: study concept and design.
Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Novikov S.N., Krivorotko P.V., Krzhivitskiy P.I., Amirov N.S., Emelyanov A.S., Busko E.A., Chernaya A.V., Popova N.S., Khoroshavina A.A.: practical work, delivery of radiotherapy and diagnostic procedures.
Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Amirov N.S.: data collection and analysis.
Bryantseva Zh.V., Akulova I.A.: manuscript writing.
Novikov S.N., Kanaev S.V., Krivorotko P.V.: article editing.
All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper investigation and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Santonja A., Sánchez-Muñoz A., Lluch A., et al. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2018; 41: 26406-26416.-DOI: 10.18632/oncotarget.25413.
2. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 25-32.-DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
3. Shepherd J.H., Ballman K., Polley M.C., et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022; 40: 1323-1334.-DOI: 10.1200/JCO.21.01506.
4. Novikov S.N., Kanaev S.V., Petr K.V., et al. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography for monitoring and early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Nucl Med Commun*. 2015; 36(8): 795-801.-DOI: 10.1097/MNM.0000000000000331.
5. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., et al. Клиническое значение результатов маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы, получающих неоадъювантную полихимиотерапию. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(4): 479-484.-URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/317. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V., et al. Clinical significance of mammoscintigraphy results in breast cancer patients receiving neoadjuvant polychemotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(4): 479-484.-URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/317 (In Rus)].
6. Новиков С.Н., Канаев С.В., Крживицкий П.И., et al. Способ дифференцированного лечения больных локализованным раком молочной железы. Патент RU2637859C1. 2017.-URL: https://patenton.ru/patent/RU2637859C1/en. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Krivorotko P.V. et al. Method for differentiated treatment of patients with localized breast cancer. Patent RU2637859C1. 2017.-URL: https://patenton.ru/patent/RU2637859C1/en (In Rus)].
7. Kuerer H.M., Valero V., Smith B.D., et al. Selective elimination of breast surgery for invasive breast cancer: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2025; 11(5): 529-534.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.0207.
8. Guo C., Zhang C., Liu J., et al. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2016; 37: 675-688.-DOI: 10.1097/MNM.0000000000000502.
9. Heil J., Schaefgen B., Sinn P., et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimally invasive biopsy? *Eur J Cancer*. 2016; 69: 142-150.-DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.034.
10. van Loevezijn A.A., van der Noordaa M.E.M., van Werkhoven E.D., et al. Minimally invasive complete response assessment

of the breast after neoadjuvant systemic therapy for early breast cancer (MICRA trial): interim analysis of a multicenter observational cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28: 3243-3253.-DOI: 10.1245/s10434-020-09273-0.

11. Krzhivitskiy P.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., et al. The use of single-photon emission computed tomography-computed tomography in detecting multiple metastatic lymph nodes in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2019; 40: 169-174.-DOI: 10.1097/MNM.0000000000000954.
12. Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., et al. Внутритканевая брахитерапия источниками высокой мощности дозы в лечении больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2019; 2(4): 26-34.-DOI: 10.37174/2587-7593-2019-2-4-26-34 [Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Novikov S.N., et al. High Dose Rate Brachytherapy in Treatment of Breast Cancer Patients. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019; 2(4): 26-34. (In Rus)].
13. Криворотько П.В., Амиров Н.С., Артемьева А.С., et al. Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неоадъювантной системной терапии. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 330-339.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339. [Krivorotko P.V., Amirov N.S., Artemyeva A.S., et al. Treatment outcomes evaluation in breast cancer patients with a pathological complete response after neoadjuvant systemic therapy depending on different types of local treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 330-339.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-330-339 (In Rus)].
14. Terheyden M.M., Melchert C., Kovács G. External beam boost versus interstitial high-dose-rate brachytherapy boost in adjuvant radiotherapy following breast-conserving therapy in early-stage breast cancer: a dosimetric comparison. *J Contemp Brachytherapy*. 2016; 8: 294-300.-DOI: 10.5114/jcb.2016.61973.
15. Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., Акулова И.А., et al. Сравнительный анализ онкологической эффективности и косметических результатов ускоренного частичного облучения больных раком молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2026; 9(1): 9-15.-DOI: 10.37174/2587-7593-2026-9-1-9-15. [Bryantseva Zh.V., Akulova I.A., Yaganova T.S., et al. Dosimetric comparison of accelerated partial breast irradiation techniques: Multicatheter interstitial brachytherapy and conformal external beam radiotherapy. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2026; 9(1): 9-15.-DOI: 10.37174/2587-7593-2026-9-1-9-15 (In Rus)].
16. Strnad V., Major T., Polgar C., et al. ESTRO-ACROP guideline: interstitial multi-catheter breast brachytherapy as accelerated partial breast irradiation alone or as boost. *Radiother Oncol*. 2018; 128: 411-420.-DOI: 10.1016/j.radonc.2018.04.009.
17. Акулова И.А., Брянцева Ж.В., Новиков С.Н., et al. Сравнительный анализ дозиметрических планов послеоперационного облучения ложа опухоли при раке молочной железы с помощью 3D-конформной лучевой терапии и внутритканевой брахитерапии. *Медицинская физика.* 2020; (1): 67-74.-URL: https://medphys.amphr.ru/index-6.php. [Akulova I.A., Bryantseva Zh.V., Novikov S.N., et al. 3D conformal external beam radiotherapy and interstitial HDR brachytherapy for adjuvant breast irradiation: dosimetric comparison. *Meditsinskaya Fizika = Medical Physics*. 2020; (1): 67-74.-URL: https://medphys.amphr.ru/index-6.php (In Rus)].
18. Poortmans P., Bartelink H., Horiot J.C., et al. The influence of the boost technique on local control in breast-conserving treatment in the EORTC trial. *Radiother Onco*l. 2004; 72: 25-33.-DOI: 10.1016/j.radonc.2004.03.007.
19. Guinot J.L., Tortajada M.I., Santos M.A., et al. Can invasive breast carcinoma with close or positive margins be managed without reoperation? *Breast J*. 2018; 24: 1024-1027.-DOI: 10.1111/tbj.13125.
20. De Lena M., Varini M., Zucali R., et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer Clin Trials*. 1981; 4: 229-236.
21. Ring A., Webb A., Ashley S., et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4540-4545.-DOI: 10.1200/JCO.2003.05.208.
22. Perloff M., Lesnick G.J., Korzun A., et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1988; 6: 261-269.-DOI: 10.1200/JCO.1988.6.2.261.
23. Jung J.J., Cheun J.H., Kim S.Y., et al. Omission of breast surgery in predicted pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy: a multicenter, single-arm, non-inferiority trial. *J Breast Cancer*. 2024; 27(1): 61-71.-DOI: 10.4048/jbc.2023.0265.
24. Heil J., Kuerer H.M., Pfob A., et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol*. 2020; 31: 61-71.-DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.012.
25. Хорошавина А.А., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., et al. Использование маммосцинтиграфии для оценки эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных агрессивными подтипами рака молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2026; 9(1): 33-42.-DOI: 10.37174/2587-7593-2026-9-1-33-42. [Khoroshavina A.A., Novikov S.N., Krzhivitskiy P.I., et al. Mammoscintigraphy in patients with aggressive biological subtypes of breast cancer: Assessment of response to neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2026; 9(1): 33-42.-DOI: 10.37174/2587-7593-2026-9-1-33-42 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 04.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 24.06.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: 0000-0002-9189-6417.
Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: 0000-0002-7185-1967.
Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: 0000-0003-0018-7197.
Петр Владимирович Криворотько / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: 0000-0002-4898-9159.

Павел Иванович Кржвицкий / Pavel I. Krzhivitskiy / ORCID ID: 0000-0002-6864-6348.
Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: 0000-0002-2421-3284.
Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: 0000-0002-0528-9937.
Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: 0000-0002-0940-6491.
Надежда Сергеевна Попова / Nadezhda S. Popova / ORCID ID: 0000-0002-3130-3624.
Алина Алексеевна Хорошавина / Alina A. Khoroshavina / ORCID ID: 0000-0001-9732-7920.
Антонина Викторовна Чёрная / Antonina V. Chernaya / ORCID ID: 0000-0002-7975-3165.
Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: 0000-0002-1753-7926.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2814

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 618.19-006:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2814

© А.А. Хорошавина, П.И. Крживицкий, С.Н. Новиков, Н.С. Попова, Л.А. Жукова, В.В. Данилов, Н.С. Амиров, П.В. Криворотько, А.С. Емельянов, А.В. Чёрная, Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, А.С. Артемьева, В.О. Смирнова, С.В. Канаев

Возможности применения маммосцинтиграфии для предсказания ответа первичной опухоли на неоадъювантную системную терапию у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы*

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

© Alina A. Khoroshavina, Pavel I. Krzhivitskiy, Sergey N. Novikov, Nadezhda S. Popova, Ludmila A. Zhukova, Vsevolod V. Danilov, Nikolay S. Amirov, Petr V. Krivorotko, Alexander S. Emelyanov, Antonina V. Chernaya, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Anna S. Artemyeva, Victoria O. Smirnova, Sergey V. Kanaev

Diagnostic Value of Mammoscintigraphy for Predicting the Primary Tumor Response to Neoadjuvant Systemic Therapy in Patients with Different Molecular Biological Subtypes of Breast Cancer**

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценить диагностические возможности маммосцинтиграфии (МСГ) с радиофармпрепаратом 99mTc-метоксиизобутилизонитрил (99mTc-МИБИ) в предсказании ответа опухоли молочной железы на неоадъювантную системную терапию (НАСТ), в том числе у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами.

Материалы и методы. В исследование включены больные раком молочной железы (РМЖ; n = 358), которые получали НАСТ в период с 2011 по 2018 гг. МСГ выполнена до начала лечения, после двух-трех и/или четырех-шести циклов. Полученные данные сравнивали с результатами гистологического исследования с определением степени патоморфологического регресса по классификации Miller — Payne. Определена информативность метода МСГ в оценке полного регресса первичной опухоли при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ.

Результаты. Информативность МСГ в оценке ответа первичной опухоли на проведенное лечение после двух-трех курсов НАСТ составила: чувствительность (Se) — 65,9 %, специфичность (Sp) — 92,1 %, точность (Ac) — 88,0 %, прогностическая ценность положительного (PPV) и отрицательного результатов (NPV) — 60,4 и 93,6 % соответственно. После четырех-шести курсов НАСТ показатели были выше: Se — 80,0 %, Sp — 93,0 %, Ac — 90,8 %, PPV — 69,2 %, и NPV — 95,9 %. Схожая тенденция наблюдалась при анализе больных с различными молекулярно-биологическими подтипами. При люминальном B HER2-положительном (HER2+) РМЖ показатели Sp и PPV после окончания НАСТ составили 100 % (после двух-трех циклов НАСТ — 97,2 и 80,0 % соответственно). При достижении полного сцинтиграфического ответа (V степень) после двух-трех циклов НАСТ показатели Sp и PPV в оценке

Aim. To evaluate the diagnostic performance of mammoscintigraphy (MSG) with the radiopharmaceutical ^{99m}Tc-methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc-MIBI) in predicting breast cancer (BC) response to neoadjuvant systemic therapy (NAST), including in patients with different molecular biological subtypes.

Materials and Methods. The study included 358 patients with morphologically verified BC who received NAST between 2011 and 2018. MSG was performed before treatment initiation, after 2–3 and/or 4–6 cycles of NAST. The MSG data were compared with the results of histological examination of surgical specimens; tumor response was assessed according to the Miller–Payne classification. The diagnostic performance of MSG in predicting complete regression of the primary tumor was evaluated for each molecular biological subtype.

Results. The diagnostic performance of MSG in assessing primary tumor response after 2–3 courses of NAST was as follows: sensitivity (Se) — 65.9 %, specificity (Sp) — 92.1 %, accuracy (Ac) — 88.0 %, positive and negative predictive values (PPV and NPV) — 60.4 %, and 93.6 %, respectively. After 4–6 courses of NAST, the values were higher: Se — 80.0 %, Sp — 93.0 %, Ac — 90.8 %, PPV — 69.2 %, NPV — 95.9 %. A similar trend was observed in the separate analysis of patients with different molecular biological subtypes of BC. A similar trend was observed in the analysis of patients with different molecular biological subtypes. In women with luminal B HER2-positive (HER2+) BC, Sp and PPV after completion of NAST were 100 % (after 2–3 cycles of NAST — 97.2 and 80.0 %, respectively). In patients with luminal B HER2+, triple-negative, and HER2+ non-luminal BC grade V scintigraphic response after 2–3 courses of NAST associated with 100 % Sp and PPV.

*Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.
**The article contains an online application that contains additional materials.

ке полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) составили 100 % у больных с люминальным B HER2+, трижды негативным и HER2+ нелюминальным биологическими подтипами.

Выводы. МСГ является информативным методом оценки эффективности НАСТ у больных РМЖ. Наиболее высокую ценность метод имеет в диагностике pCR после завершения НАСТ у больных с люминальным B HER2+, трижды негативным и HER2+ нелюминальным биологическими подтипами РМЖ.

Ключевые слова: маммосцинтиграфия; неоадъювантная системная терапия; рак молочной железы; молекулярно-биологические подтипы

Для цитирования: Хорошавина А.А., Кржвицкий П.И., Новиков С.Н., Попова Н.С., Жукова Л.А., Данилов В.В., Амиров Н.С., Криворотько П.В., Емельянов А.С., Чёрная А.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Артемьева А.С., Смирнова В.О., Канаев С.В. Возможности применения маммосцинтиграфии для предсказания ответа первичной опухоли на неоадъювантную системную терапию у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1068–1077.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2814

Conclusion. MSG is an informative method for assessing the effectiveness of NAST in patients with BC. The highest diagnostic value of the method was observed in predicting pCR after completion of NAST in patients with luminal B HER2+, triple-negative, and HER2+ non-luminal BC subtypes.

Keywords: mammoscintigraphy; neoadjuvant systemic therapy; breast cancer; molecular biological subtypes

For Citation: Alina A. Khoroshavina, Pavel I. Krzhivitskiy, Sergey N. Novikov, Nadezhda S. Popova, Ludmila A. Zhukova, Vsevolod V. Danilov, Nikolay S. Amirov, Petr V. Krivorotko, Alexander S.Emelyanov, Antonina V. Chernaya, Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Anna S. Artemyeva, Victoria O. Smirnova, Sergey V. Kanaev. Diagnostic value of mammoscintigraphy for predicting the primary tumor response to neoadjuvant systemic therapy in patients with different molecular biological subtypes of breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1068–1077.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2814

✉ Контакты: Хорошавина Алина Алексеевна, horoshavina-lina-yan@yandex.ru

Введение

Неоадъювантная системная терапия (НАСТ) является неотъемлемой частью комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). Как известно, молекулярно-биологические подтипы РМЖ обладают различными биологическими характеристиками и чувствительностью к терапии, что определяет тактику лечения и прогноз. Интеграция в схемы НАСТ таргетных препаратов и иммунотерапии улучшает результаты лечения и увеличивает частоту достижения полного патоморфологического регресса опухоли (*pathologic complete response*, pCR), особенно у больных с наиболее агрессивными подтипами: трижды негативным и HER2-положительным (HER2+) [1, 2].

Согласно литературным данным, достижение pCR является важным прогностическим признаком и улучшает показатели выживаемости [3]. Кроме того, высокая частота достижения pCR ставит под сомнение необходимость обязательного выполнения в этих случаях стандартного хирургического вмешательства. Активно обсуждаемым подходом к подтверждению pCR является выполнение больным вакуум-аспирационной биопсии (ВАБ) опухолевого ложа [1, 4–6]. Однако есть ограничения, которые снижают ее точность: небольшой объем биопсийного материала, сложность навигации, гетерогенность тканей ложа опухоли и морфологические артефакты после НАСТ. Все это может приводить к ложноположительным результатам, частота которых при верификации pCR варьирует от 2,4 до 18,7 % [4, 7, 8].

Возможности стандартных методов лучевой диагностики — классической маммографии, УЗИ и МРТ, в предсказании pCR после проведения НАСТ также ограничены в связи с низкой чувствительностью и высоким риском получения ложноположительных результатов [9–12]. Поэтому актуальной задачей является поиск других неинвазивных методов диагностики pCR, что позволит нивелировать ограничения ВАБ и обеспечит возможность принятия взвешенного решения об отказе от хирургического этапа лечения. Одним из таких методов является МСГ, которая позволяет оценить патофизиологические процессы, происходящие в опухоли под воздействием лекарственного лечения. Так, в зарубежной и отечественной литературе опубликован ряд исследований, демонстрирующих эффективность применения МСГ для оценки ответа РМЖ на НАСТ [13–17]. Однако в них не учитывались молекулярно-биологические подтипы РМЖ, что важно в современной клинической практике. В настоящем исследовании нами был проведен ретроспективный анализ возможностей МСГ в диагностике полного регресса РМЖ в когорте пациенток, стратифицированных по молекулярно-биологическим подтипам.

Материалы и методы

В анализ включены данные 358 больных с верифицированным РМЖ, проходивших НАСТ и оперативное лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2011 по 2018 г. Преобладали схемы химиотерапии на основе циклофосфана и антрациклинов — 77,3 % случаев (44,3 % из них с добавлением таксанов), в остальных 22,7 % — только таксаны или схемы с добавлением препаратов платины. Всем пациентам

выполнена МСГ с 99mTc-МИБИ. Средний возраст больных составил 50,2 ± 10,8 года.

Для подтверждения диагноза и определения подтипа опухоли во всех случаях было выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Определены экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR), статус белка HER2 (рецептор эпидермального фактора роста-2) и индекс пролиферативной активности Ki-67. Выделяли пять молекулярно-биологических подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В HER2-отрицательный (HER2–), люминальный В HER2+, HER2+ нелюминальный и трижды негативный. Диаграмма распределения молекулярно-биологических подтипов (до проведения НАСТ) у обследованных больных представлена на рис. 1, онлайн-приложение.

Распространенность заболевания оценивалась по системе TNM. Диаграмма распределения стадий РМЖ представлена на рис. 2, онлайн-приложение.

До начала НАСТ всем включенным в анализ пациенткам (n = 358) выполнена первичная МСГ. Повторная МСГ после двух-трех и четырех-шести циклов НАСТ была проведена у 198 больных, у 86 — только после двух-трех циклов, у 74 — только после четырех-шести циклов.

МСГ выполняли по стандартному протоколу [18, 19]. Внутривенно вводили 740 МБк радиофармпрепарата 99mTc-МИБИ (Технетрил). Через 10–15 мин после инъекции проводилось сканирование на гамма-камере Forte (Philips), оснащенной низкоэнергетическими коллиматорами общего назначения. МСГ выполнялась в планарном режиме в двух стандартных проекциях — передней и боковой. Для устранения эффекта суперпозиции и суммации изображений молочных желез между ними располагали разделительную подушку со свинцовым вкладышем.

Анализ полученных данных осуществляли в соответствии с основными принципами оценки сцинтиграмм молочных желез, которые были описаны в предыдущих публикациях [19, 20]. Анализ изображений проводили независимо два врача-радиолога. Оценивали наличие или отсутствие очага патологического накопления РФП в ткани молочных желез, а также его интенсивность. Определение эффективности противоопухолевого лечения по данным МСГ основывалось на визуальной оценке динамики всех полученных сцинтиграфических изображений в соответствии со следующей классификацией: I степень — прогрессирование: увеличение сцинтиграфических размеров опухолевого очага и/или повышение уровня накопления РФП; II степень — стабилизация: отсутствие значимых изменений сцинтиграфической картины; III степень — частичный регресс: уменьшение размеров патологического очага и/или снижение степени гиперфиксации РФП; IV степень — выраженный регресс: сохранение незначительной остаточной гиперфиксации РФП в проекции первичного очага; V степень — полный регресс или полный сцинтиграфический ответ: исчезновение очага патологической гиперфиксации РФП в молочной железе.

«Золотым стандартом» при оценке ответа опухоли на проводимую терапию было гистологическое исследование операционного материала после хирургического этапа лечения. Степень патоморфологического регресса опухоли оценивали согласно классификации Miller — Payne: V степень соответствовала полному морфологическому ответу (отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в ложе первичной опухоли), при I–IV степенях сохранялись резидуальные опухолевые клетки.

Статистическая обработка и графическая визуализация полученных результатов были реализованы с использованием пакета Microsoft Excel. Для характеристики прогностической ценности МСГ в оценке ответа опухоли на НАСТ рассчитывали стандартные показатели информативности: чувствительность, специфичность, точность, прогностическую значимость положительного и отрицательного результата.

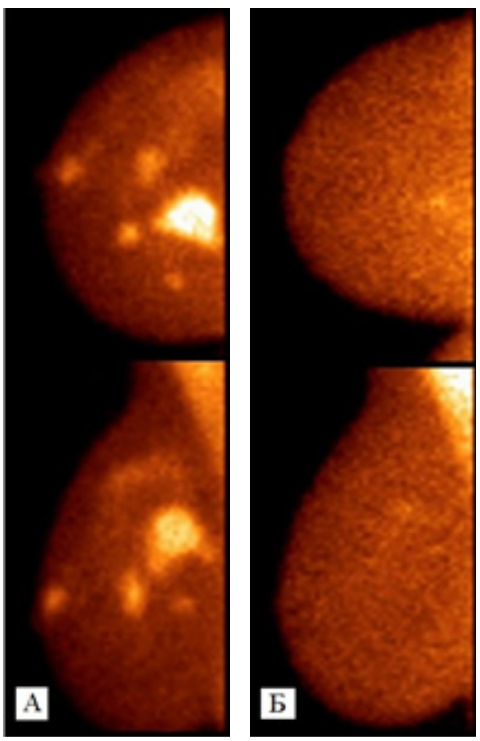


Рис. 1. Пример выраженного сцинтиграфического ответа (IV степень): А — маммосцинтиграммы до начала терапии; Б — маммосцинтиграммы после НАСТ, в верхневнутреннем квадранте правой молочной железы сохраняется незначительно повышенное накопление РФП

Fig. 1. Example of a pronounced scintigraphic response (grade IV): A — mammoscintigrams before the start of therapy; Б — mammoscintigrams after NAST, slightly increased radiopharmaceutical uptake persists in the upper inner quadrant of the right breast

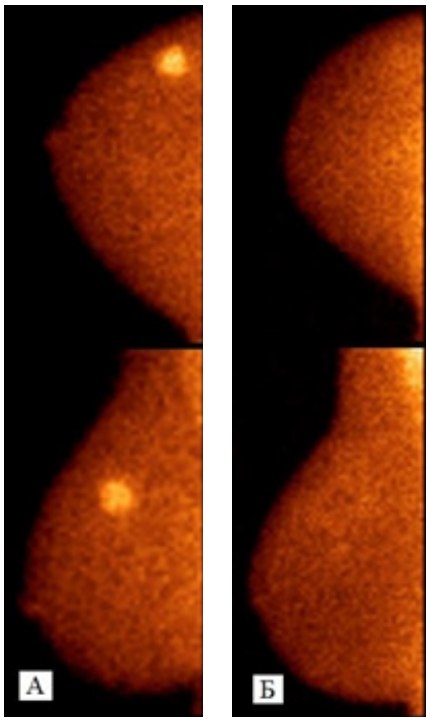


Рис. 2. Пример полного сцинтиграфического ответа (V степень): А — маммосцинтиграммы до начала терапии; Б — маммосцинтиграммы после НАСТ, полный регресс очага патологической гиперфиксации РФП в верхненаружном квадранте правой молочной железы

Fig. 2. Example of a complete scintigraphic response (grade V): A — mammoscintigrams before treatment initiation; Б — mammoscintigrams after NAST, complete regression of the focus of pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical in the upper outer quadrant of the right breast

При оценке эффективности терапии после двух-трех циклов НАСТ за полный регресс были приняты IV и V степени сцинтиграфического ответа, после четырех-шести циклов НАСТ — лишь V степень (рис. 1, 2).

Истинно положительным считали результат МСГ, при котором сцинтиграфическая картина полного ответа (V или IV степень на ранних этапах терапии) подтверждалась полным патоморфологическим регрессом опухоли (V степень по Miller — Payne). Истинно отрицательным результатом считали сохранение очага патологической гиперфиксации РФП на сцинтиграммах после НАСТ и жизнеспособных опухолевых клеток в операционном материале (I–IV степень по Miller — Payne). Ложноположительным результатом считалась сцинтиграфическая картина полного ответа (V или IV степень на ранних этапах НАСТ) при наличии резидуальных опухолевых клеток в ткани молочной железы (I–IV степень по Miller — Payne). Сохранение патологической гиперфиксации РФП в молочной железе при отсутствии витальной опухоли по данным гистологического исследования (V степень по Miller — Payne) расценивали как ложноотрицательный результат МСГ.

Результаты

Из 358 пациенток, вошедших в выборку, 284 (79,3 %) прошли МСГ на ранних этапах НАСТ (после двух-трех циклов). Среди них в четырех случаях (1,4 %) была выявлена сцинтиграфическая картина прогрессирования. У подавляющего большинства по результатам МСГ отмечена стабилизация или частичный регресс патологического процесса: в 118 (41,6 %) и 114 (40,1 %) случаях соответственно. Полный сцинтиграфический ответ (IV и V степени) был выявлен у 32 (11,3 %) и 16 (5,6 %) пациенток соответственно. После окончания неоадъювантного лечения МСГ была проведена у 272 (76,0 %) пациенток. Сцинтиграфическая картина прогрессирования выявлена в трех (1,1 %), стабилизации — в 60 (22,0 %), частичного ответа — в 88 (32,4 %), и выраженного ответа — в 71 (26,1 %) случае. После четырех-шести циклов полный регресс опухоли на МСГ (V степень ответа) обнаружен у 50 (18,4 %) больных. Полученные результаты оценки эффективности лечения РМЖ после двух-трех и четырех-шести курсов НАСТ по данным маммосцинтиграфии представлены на диаграмме (рис. 3, онлайн-приложение).

Гистологический анализ послеоперационного материала показал, что pCR был достигнут лишь у 58 (16,2 %) из 358 пациенток. Распределение степеней лечебного патоморфологического ответа (Miller — Payne) представлено на рис. 4, онлайн-приложение.

Заключения МСГ на начальных этапах НАСТ (после двух-трех курсов) в 29 случаях были истинно положительными (10,2 %), 221 — истинно отрицательными (77,8 %), 19 — ложноположительными (6,7 %), и 15 — ложноотрицательными (5,3 %). Заключения МСГ после четырех-шести курсов НАСТ в 36 (13,2 %) случаях были истинно положительными, 211 (77,6 %) — истинно отрицательными. При этом 16 (5,9 %) заключений оказались ложноположительными и девять (3,3 %) — ложноотрицательными.

Для результатов МСГ, полученных в двух временных интервалах, были вычислены стандартные диагностические характеристики. Полученные данные отражены в табл. 1.

При детальном анализе оказалось, что в тех случаях, когда на начальных этапах НАСТ (после двух-трех циклов) по данным МСГ было отмечено прогрессирование или стабилизация процесса у четырех (1,4 %) и 118 (41,6 %) пациенток соответственно, pCR после завершения лечения достигнут не был. Среди 114 женщин со сцинтиграфической картиной частичного ответа после двух-трех циклов НАСТ только у 14 (12,3 %) после завершения лечения не было выявлено злокачественных клеток. Таким образом,

Таблица 1. Показатели информативности МСГ в оценке ответа опухоли на терапию

Показатель	Проведение МСГ после двух-трех циклов НАСТ	Проведение МСГ после четырех-шести циклов НАСТ
Чувствительность (Se), % [95 %-ный ДИ]	65,9 [60,2; 71,2]	80,0 [74,8; 84,3]
Специфичность (Sp), % [95 %-ный ДИ]	92,1 [88,4; 94,7]	93,0 [89,3; 95,4]
Точность (Ac), % [95 %-ный ДИ]	88,0 [83,7; 91,3]	90,8 [86,8; 93,7]
Прогностическая ценность положительного результата (PPV), % [95 %-ный ДИ]	60,4 [54,6; 65,9]	69,2 [63,5; 74,4]
Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), % [95 %-ный ДИ]	93,6 [90,2; 95,9]	95,9 [92,8; 97,7]

Table 1. Performance indicators of MSG in assessing tumor response to therapy

Parameter	MSG after 2–3 cycles of NAST	MSG after 4–6 cycles of NAST
Sensitivity (Se), % [95 % CI]	65.9 [60.2; 71.2]	80.0 [74.8; 84.3]
Specificity (Sp), % [95 % CI]	92.1 [88.4; 94.7]	93.0 [89.3; 95.4]
Accuracy (Ac), % [95 % CI]	88.0 [83.7; 91.3]	90.8 [86.8; 93.7]
Positive predictive value (PPV), % [95 % CI]	60.4 [54.6; 65.9]	69.2 [63.5; 74.4]
Negative predictive value (NPV), % [95 % CI]	93.6 [90.2; 95.9]	95.9 [92.8; 97.7]

МСГ на ранних этапах НАСТ может помочь в прогнозировании ответа опухоли на лечение и своевременно скорректировать терапию.

Среди пациенток, прошедших МСГ на ранних этапах НАСТ (после двух-трех курсов), 59 (20,8 %) имели люминальный А биологический подтип, 85 (29,9 %) — люминальный В HER2–, 43 (15,1 %) — люминальный В HER2+, 56 (19,7 %) — трижды негативный, и 21 (7,4 %) — HER2+ нелюминальный биологический подтип. У 20 из 284 (7,1 %) больных молекулярно-биологический подтип опухоли установить не удалось. На рис. 5 (онлайн-приложение) представлена гистограмма распределения сцинтиграфического ответа опухоли после двух-трех циклов НАСТ при различных подтипах РМЖ. Наибольшая доля больных с полным регрессом опухоли по результатам сцинтиграфии наблюдалась при агрессивных биологических подтипах РМЖ — HER2+ нелюминальном и трижды негативном.

После завершения НАСТ МСГ выполнена у 56 (20,6 %) пациенток с люминальным А, 83 (30,5 %) — с люминальным В HER2–, 34 (12,5 %) — с люминальным В HER2+, 57 (20,9 %) — с трижды негативным, и 22 (8,1 %) — с HER2+ нелюминальным биологическим подтипами. В 20 (7,4 %) случаях подтип не был определен. После окончания НАСТ сцинтиграфическая картина полного ответа наиболее часто выявлялась при HER2+ нелюминальном и трижды негативном РМЖ (рис. 6, онлайн-приложение).

При анализе определена статистически значимая связь между подтипами РМЖ и сцинтиграфическим ответом на проведенное неоадъювантное лечение как после двух-трех, так и после четырех-шести циклов (χ^2 = 10,00; p = 0,04 и χ^2 = 13,60; p = 0,009 соответственно).

Доля пациенток с полным патоморфологическим ответом опухоли (V степень по Miller — Payne) в выборках с различными биологическими подтипами РМЖ представлена на рис. 7, онлайн-приложение. Связь между подтипами РМЖ и pCR после НАСТ также была статистически значима (χ^2 = 34,76; p < 0,001). Большая доля пациенток с достигнутым pCR также выявлена при HER2+ нелюминальном и трижды негативном биологических подтипах: 11 (40,7 %) и 20 (28,2 %) больных соответственно. В группе с люминальным А биологическим подтипом (n = 70) достигнуть pCR не удалось.

Сопоставляя данные МСГ после двух-трех циклов НАСТ с результатами гистологического исследования, были рассчитаны показатели информативности метода в оценке ответа опухоли на проводимую терапию при различных подтипах РМЖ (табл. 2). Высокие показатели специфичности, точности и прогностической ценности отрицательного результата получены практически во всех группах.

При проведении МСГ после НАСТ во всех группах, за исключением люминального А-подтипа, было выявлено увеличение показателей информативности. Полученные результаты представлены в табл. 3.

В нашем исследовании при анализе МСГ после двух-трех циклов НАСТ за полный регресс были приняты IV и V степени сцинтиграфического ответа опухоли. Примечательно, что в случае принятия за полный ответ лишь V степени сцинтиграфического ответа у больных с трижды

Таблица 2. Показатели информативности МСГ после двух-трех циклов НАСТ

Показатель	Биологический подтип РМЖ				
	люминальный А	люминальный В–	люминальный В+	трижды негативный	HER2+ (нелюминальный)
Se, % [95 %-ный ДИ]	–	75,0 [64,7; 83,1]	80,0 [65,4; 89,4]	60,0 [46,9; 71,8]	75,0 [53,7; 88,6]
Sp, % [95 %-ный ДИ]	90,7 [80,1; 96,0]	93,0 [85,4; 96,8]	97,2 [86,9; 99,5]	92,7 [82,8; 97,1]	84,6 [64,1; 94,4]
Ac, % [95 %-ный ДИ]	90,7 [76,50; 96,0]	90,4 [82,1; 95,0]	95,1 [83,9; 98,7]	83,9 [72,2; 91,3]	81,0 [60,0; 92,3]
PPV, % [95 %-ный ДИ]	–	64,3 [53,6; 73,8]	80,0 [65,4; 89,4]	75,0 [62,3; 84,5]	75,0 [53,7; 88,6]
NPV, % [95 %-ный ДИ]	–	95,7 [88,9; 98,4]	97,2 [86,9; 99,5]	86,4 [75,0; 93,0]	84,6 [64,1; 94,4]

Table 2. Performance indicators of MSG after 2–3 cycles of NAST

Parameter	Biological subtype of BC				
	luminal A	luminal B–	luminal B+	triple-negative	HER2+ (non-luminal)
Se, % [95 % CI]	–	75.0 [64.7; 83.1]	80.0 [65.4; 89.4]	60.0 [46.9; 71.8]	75.0 [53.7; 88.6]
Sp, % [95 % CI]	90.7 [80.1; 96.0]	93.0 [85.4; 96.8]	97.2 [86.9; 99.5]	92.7 [82.8; 97.1]	84.6 [64.1; 94.4]
Ac, % [95 % CI]	90.7 [76.50; 96.0]	90.4 [82.1; 95.0]	95.1 [83.9; 98.7]	83.9 [72.2; 91.3]	81.0 [60.0; 92.3]
PPV, % [95 % CI]	–	64.3 [53.6; 73.8]	80.0 [65.4; 89.4]	75.0 [62.3; 84.5]	75.0 [53.7; 88.6]
NPV, % [95 % CI]	–	95.7 [88.9; 98.4]	97.2 [86.9; 99.5]	86.4 [75.0; 93.0]	84.6 [64.1; 94.4]

Таблица 3. Показатели информативности МСГ после четырех-шести циклов НАСТ

Показатель	Биологический подтип РМЖ				
	люминальный А	люминальный В-	люминальный В+	трижды негативный	HER2+ (нелюминальный)
Se, % [95 %-ный ДИ]	–	80,0 [70,0; 87,3]	80,0 [63,6; 90,2]	86,7 [75,5; 93,2]	77,8 [57,1; 90,2]
Sp, % [95 %-ный ДИ]	89,6 [77,8; 95,5]	95,8 [88,9; 98,5]	100,0 [89,6; 100,0]	92,9 [83,1; 97,2]	92,3 [74,0; 98,1]
Ac, % [95 %-ный ДИ]	89,6 [77,8; 95,5]	93,8 [86,4; 97,3]	97,0 [84,7; 99,5]	91,2 [81,1; 96,2]	86,4 [66,7; 95,3]
PPV, % [95 %-ный ДИ]	–	72,7 [62,2; 81,2]	100,0 [89,6; 100,0]	81,3 [69,3; 89,3]	87,5 [68,0; 95,8]
NPV, % [95 %-ный ДИ]	–	97,1 [90,9; 99,1]	96,6 [84,1; 99,3]	95,1 [86,2; 98,4]	85,7 [65,9; 94,9]

Table 3. Performance indicators of MSG after 4–6 cycles of NAST

Parameter	Biological subtype of BC				
	luminal A	luminal B-	luminal B+	triple-negative	HER2+ (non-luminal)
Se, % [95 % CI]	–	80.0 [70.0; 87.3]	80.0 [63.6; 90.2]	86.7 [75.5; 93.2]	77.8 [57.1; 90.2]
Sp, % [95 % CI]	89.6 [77.8; 95.5]	95.8 [88.9; 98.5]	100.0 [89.6; 100.0]	92.9 [83.1; 97.2]	92.3 [74.0; 98.1]
Ac, % [95 % CI]	89.6 [77.8; 95.5]	93.8 [86.4; 97.3]	97.0 [84.7; 99.5]	91.2 [81.1; 96.2]	86.4 [66.7; 95.3]
PPV, % [95 % CI]	–	72.7 [62.2; 81.2]	100.0 [89.6; 100.0]	81.3 [69.3; 89.3]	87.5 [68.0; 95.8]
NPV, % [95 % CI]	–	97.1 [90.9; 99.1]	96.6 [84.1; 99.3]	95.1 [86.2; 98.4]	85.7 [65.9; 94.9]

Таблица 4. Показатели информативности МСГ после двух-трех циклов НАСТ (полный регресс только при V степени маммосцинтиграфического ответа)

Показатель	Биологический подтип РМЖ				
	люминальный А	люминальный В-	люминальный В+	трижды негативный	HER2+ (нелюминальный)
Se, % [95 %-ный ДИ]	–	25,0 [16,9; 35,3]	20,0 [10,6; 34,6]	33,3 [22,2; 46,8]	62,5 [40,4; 80,4]
Sp, % [95 %-ный ДИ]	96,3 [87,5; 99,0]	98,6 [93,2; 99,7]	100,0 [91,4; 100,0]	100,0 [93,2; 100,0]	100,0 [83,2; 100,0]
Ac, % [95 %-ный ДИ]	96,3 [87,5; 99,0]	88,0 [79,2; 93,3]	90,2 [77,5; 96,1]	81,1 [68,6; 89,4]	84,2 [62,4; 94,5]
PPV, % [95 %-ный ДИ]	–	75,0 [64,7; 83,1]	100,0 [91,4; 100,0]	100,0 [93,2; 100,0]	100,0 [83,2; 100,0]
NPV, % [95 %-ный ДИ]	–	88,6 [80,0; 93,8]	90,0 [77,1; 96,0]	79,2 [66,5; 87,9]	78,6 [56,3; 91,3]

Table 4. Performance indicators of MSG after 2–3 cycles of NAST (complete regression only with grade V mammoscintigraphic response)

Parameter	Biological subtype of BC				
	luminal A	luminal B-	luminal B+	triple-negative	HER2+ (non-luminal)
Se, % [95 % CI]	–	25.0 [16.9; 35.3]	20.0 [10.6; 34.6]	33.3 [22.2; 46.8]	62.5 [40.4; 80.4]
Sp, % [95 % CI]	96.3 [87.5; 99.0]	98.6 [93.2; 99.7]	100.0 [91.4; 100.0]	100.0 [93.2; 100.0]	100.0 [83.2; 100.0]
Ac, % [95 % CI]	96.3 [87.5; 99.0]	88.0 [79.2; 93.3]	90.2 [77.5; 96.1]	81.1 [68.6; 89.4]	84.2 [62.4; 94.5]
PPV, % [95 % CI]	–	75.0 [64.7; 83.1]	100.0 [91.4; 100.0]	100.0 [93.2; 100.0]	100.0 [83.2; 100.0]
NPV, % [95 % CI]	–	88.6 [80.0; 93.8]	90.0 [77.1; 96.0]	79.2 [66.5; 87.9]	78.6 [56.3; 91.3]

негативным, HER2-положительными люминальным и нелюминальным подтипами отмечено увеличение специфичности и прогностической ценности положительного результата до 100 % на фоне резкого снижения чувствительности метода (табл. 4).

Таким образом, полное исчезновение патологической гиперфиксации РФП на маммосцинтиграммах после двух-трех циклов НАСТ (V степень сцинтиграфического ответа) было надежным (100 %) предиктором pCR после завершения НАСТ.

Обсуждение

Проблема верификации pCR первичной опухоли молочной железы после завершения НАСТ остается актуальной. Перспектива отказа от радикального хирургического этапа при полном ответе требует определения надежных инструментальных методов диагностики, способных достоверно подтвердить отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток.

В клинической практике минимально инвазивной альтернативой хирургическому этапу лечения для оценки pCR после завершения НАСТ является ВАБ ложа опухоли. Основные ограничениям ВАБ — малый объем удаляемых тканей и пространственная гетерогенность остаточной опухоли. МСГ способна оценить весь объем остаточной опухолевой ткани, что позволяет надеяться на повышение информативности в оценке полного патоморфологического ответа. Нами проведена оценка возможностей МСГ с РФП 99mTc-МИБИ в определении pCR, в том числе при различных молекулярно-биологических подтипах опухоли. Для предсказания pCR после НАСТ наиболее важными показателями информативности являются специфичность и прогностическая ценность положительного результата, которые позволяют избежать ошибочного заключения МСГ об отсутствии жизнеспособной опухолевой ткани. Так, высокие значения специфичности и прогностической ценности положительного результата позволяют достоверно констатировать достижение pCR с минимальным риском ошибки и, соответственно, рассматривать возможность последующей деэскалации хирургического лечения.

Опубликованные ранее данные показали, что наличие выраженного или полного сцинтиграфического ответа (IV–V степени) на начальных этапах НАСТ (после двух-трех циклов) не обладает достаточной чувствительностью при прогнозировании pCR, однако может служить специфичным маркером полного регресса после

окончания терапии [15]. Наше исследование не подтвердило предыдущие данные. Так, показатели специфичности и прогностической ценности положительного результата при использовании МСГ после двух-трех циклов НАСТ составили 92,1 и 60,4 % соответственно, что было ниже, чем после четырех-шести циклов НАСТ — 93,0 и 69,2 % соответственно. Аналогичная тенденция сохранялась и при анализе групп больных с различными биологическими подтипами РМЖ, за исключением люминального А. В группе с люминальным В HER2+ подтипом показатели специфичности и прогностической ценности положительного результата МСГ после окончания НАСТ достигли 100 %.

Изменение критериев интерпретации МСГ после двух-трех циклов НАСТ (принятие за полный регресс только V степень сцинтиграфического ответа) позволило добиться значительного повышения диагностической эффективности: специфичность и прогностическая ценность положительного результата достигли 100 % в группах с люминальным В HER2+, трижды негативным и HER2+ нелюминальным биологическими подтипами. Таким образом, наибольшая значимость МСГ проявляется в когортах пациентов с HER2+, трижды негативным и люминальным В HER2+ биологическими подтипами. Достижение у них V степени сцинтиграфического ответа после двух-трех циклов НАСТ является надежным и высокоспецифичным предиктором pCR после завершения системного лечения.

Заключение

Полученные результаты подтверждают высокую чувствительность, точность и специфичность МСГ в диагностике полного патоморфологического ответа опухоли как в общей группе больных РМЖ (80,0, 90,8 и 93,0 % соответственно), так и у больных с различными молекулярно-биологическими подтипами. Показатели специфичности и прогностической ценности положительного результата после окончания НАСТ достигли 100 % в группе больных с люминальным В HER2+ РМЖ.

Полное исчезновение патологической гиперфиксации РФП на МСГ (V степень сцинтиграфического ответа) после двух-трех циклов НАСТ показало максимальные показатели специфичности (100 %) и прогностической ценности положительного результата (100 %) при трижды негативном, HER2+ нелюминальном и люминальном В HER2+ биологических подтипах. Эти результаты позволяют рассматривать метод МСГ как эффективный инструмент отбора больных для последующей ВАБ с целью минимизации рисков диагностических ошибок.

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. 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). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Хорошавина А.А. — получение данных для анализа, анализ и статистическая обработка данных, написание текста статьи;
Крживицкий П.И., Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, написание текста статьи;
Попова Н.С., Жукова Л.А., Данилов В.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;
Амиров Н.С., Криворотько П.В. — разработка дизайна исследования, редактирование статьи;
Черная А.В., Брянцева Ж.В., Акулова И.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Артемьева А.С., Смирнова В.О. — проведение патоморфологического исследования;
Канаев С.В. — разработка дизайна исследования, научное редактирование.
Authors' contributions
Khoroshavina A.A. — data acquisition, data analysis and statistical processing, manuscript writing;
Krzhivitskiy P.I., Novikov S.N. — study design, literature review on the article topic, data acquisition, manuscript writing;
Popova N.S., Zhukova L.A., Danilov V.V. — data acquisition, data analysis, manuscript editing;
Amirov N.S., Krivorotko P.V. — study design, manuscript editing;
Chernaya A.V., Bryanceva Zh.V., Akulova I.A. — data acquisition, data analysis;
Artemyeva A.S., Smirnova V.O. — pathomorphological examination;
Kanaev S.V. — study design, scientific editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kuerer H.M., Valero V., Smith B.D., et al. Selective elimination of breast surgery for invasive breast cancer: A nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2025; 11(5): 529-534.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.0207.
2. Novikov S.N., Krivorotko P., Bryantseva Z., et al. Different approaches to target volume definition and boost delivery in surgery de-escalation clinical trial in breast cancer patients with pathological complete response. *Radiat Oncol J*. 2023; 41(4): 267-273.-DOI: 10.3857/roj.2023.00528.

3. Spring L.M., Fell G., Arfe A., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020; 26(12): 2838-2848.-DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
4. Heil J., Schaefgen B., Sinn P., et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer*. 2016; 69: 142-150.-DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.034.
5. Криворотько П.В., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., et al. Точность трепанобиопсии молочной железы под ультразвуковой навигацией после неоадъювантной системной терапии для прогнозирования полного патоморфологического регресса опухоли. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022; 18(3): 29-39.-URL: file:///C:/Users/tokareva_ay/Downloads/994-2242-1-SM%20(1).pdf. [Krivorotko P.V., Mortada V.V., Pesotskiy R.S., et al. Accuracy of core biopsy image-guided post-neoadjuvant chemotherapy breast to predict pathologic complete response. *Opukholi zhenskoy Reproduktivnoy Systemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2022; 18(3): 29-39.-URL: file:///C:/Users/tokareva_ay/Downloads/994-2242-1-SM%20(1).pdf (In Rus)].
6. Амиров Н.С., Артемьева А.С., Криворотько П.В., et al. Патоморфологическое исследование материала, полученного при использовании вакуум-ассистированной биопсии у пациентов с диагнозом рак молочной железы после неоадъювантной системной терапии. *Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова*. 2024; 31(2): 28-43.-DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43. [Amirov N.S., Artemyeva A.S., Krivorotko P.V., et al. Pathomorphological examination of specimen after vacuum-assisted biopsy in patients with breast cancer after neoadjuvant systemic therapy. *Uchenye zapiski SPbGMU im. I. P. Pavlova = The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024; 31(2): 28-43.-DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43 (In Rus)].
7. Tasoulis M.K., Lee H.B., Yang W., et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *JAMA Surg*. 2020; 155(12): e204103.-DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4103.
8. Koelbel V., Pfob A., Schaefgen B., et al. Vacuum-assisted breast biopsy after neoadjuvant systemic treatment for reliable exclusion of residual cancer in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29(2): 1076-1084.-DOI: 10.1245/s10434-021-10847-9.
9. Baumgartner A., Tausch C., Hosch S., et al. Ultrasound-based prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast*. 2018; 39: 19-23.-DOI: 10.1016/j.breast.2018.02.028.
10. Park J., Chae E.Y., Cha J.H., et al. Comparison of mammography, digital breast tomosynthesis, automated breast ultrasound, magnetic resonance imaging in evaluation of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol*. 2018; 108: 261-268.-DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.09.032.
11. Kim S., Plemmons J., Hoang K., et al. Breast-specific gamma imaging versus MRI: Comparing the diagnostic performance in assessing treatment response after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212(3): 696-705.-DOI: 10.2214/AJR.17.18930.
12. Romeo V., Accardo G., Perillo T., et al. Assessment and prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A comparison of imaging modalities and future perspectives. *Cancers* (Basel). 2021; 13(14): 3521.-DOI: 10.3390/cancers13143521.
13. Mankoff D.A., Dunnwald L.K., Gralow J.R., et al. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99m]-sestamibi scintimammography. *Cancer*. 1999; 85(11): 2410-2423.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10357412/.
14. Guo C., Zhang C., Liu J., et al. Is Tc-99m sestamibi scintimammography useful in the prediction of neoadjuvant chemotherapy responses in breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2016; 37(7): 675-688.-DOI: 10.1097/MNM.0000000000000502.
15. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., et al. Клиническое значение результатов маммосцинтиграфии у больных раком молочной железы, получающих неоадъювантную полихимиотерапию. *Вопросы онкологии*. 2016; 62(4): 479-484.-URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/317. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Krivorotko P.V., et al. Clinical Significance of Mammoscintigraphy Results in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Polychemotherapy. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology*. 2016; 62(4): 479-484. 2016; 62(4): 479-484.-URL: https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/317 (In Rus)].
16. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., et al. Маммосцинтиграфия с 99mTc-МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 25(4-1): 92-95.-URL: https://cyberleninka.ru/article/n/mammostsintigrafiya-s-99mts-mibi-v-diagnostike-raka-molochnoy-zhelezy. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., et al. 99mTc-MIBI mammoscintigraphy in breast cancer diagnosis. *Sibirskij medicinskij zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2010; 25(4-1): 92-95.-URL: https://cyberleninka.ru/article/n/mammostsintigrafiya-s-99mts-mibi-v-diagnostike-raka-molochnoy-zhelezy (In Rus)].
17. Тицкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., et al. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с 99mTc-технетрилом в пленарном и томографическом режимах. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2008: 53(5): 51-60.-URL: https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski/10-vypuski-zhurnalov/36-n5-2008. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Slonimskaya E.M., et al. Comparison of 99mTc-MIBI Mammoscintigraphy findings in planar and tomographic images. *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety*. 2008: 53(5): 51-60.-URL: https://medradiol.fmbafmbc.ru/vypuski/10-vypuski-zhurnalov/36-n5-2008 (In Rus)].
18. Тицкая А.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г., et al. Стандартизованные методики радионуклидной диагностики. *Маммосцинтиграфия. Библиотека практического радиолога*. Москва, Зеленоград: ООО «НТЦ Амплитуда». 2014; 32.-EDN: UBVXSB. [Titskaya A.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G., et al. Standardized methods of radionuclide diagnostics. *Mammoscintigraphy. Library of Practical Radiologist*. Moscow, Zelenograd: LLC “NTC Amplituda”. 2014; 32.-EDN: UBVXSB (In Rus)].
19. Канаев С.В., Криворотько П.В., Новиков С.Н., et al. К вопросу о возможности применения маммосцинтиграфии для контроля эффективности неоадъювантной полихимиотерапии больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2013; 59(3): 328-333.-URL: https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-vozmozhnosti-primeneniya-mammostsintigrafii-dlya-kontrolya-effektivnosti-neoadyuvantnoy-polihimioterapii-bolnyh-rakom. [Kanaev S.V., Krivorotko P.V., Novikov S.N., et al. About efficiency of mammoscintigraphy to determine the results of neoadjuvant polychemotherapy in breast cancer patients. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology*. 2013; 59(3): 328-333.-URL:

https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-vozmozhnosti-primeneniya-mammostsintigrafii-dlya-kontrolya-effektivnosti-neoadyuvantnoy-polihimioterapii-bolnyh-rakom (In Rus)].

20. Novikov S.N., Kanaev S.V., Krivorotko P.V., et al. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography for monitoring and early prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Nuclear Medicine Communications*. 2015; 36(8): 795-801.-DOI: 10.1097/MNM.0000000000000331.

Поступила в редакцию / Received / 01.09.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 08.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алина Алексеевна Хорошавина / Alina A. Khoroshavina / ORCID ID: 0000-0001-9732-7920.
Павел Иванович Кржвицкий / Pavel I. Krzhivitskiy/ ORCID ID: 0000-0002-6864-6348.
Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: 0000-0002-7185-1967.
Надежда Сергеевна Попова / Nadezhda S. Popova / ORCID ID: 0000-0002-3130-3624.
Людмила Алексеевна Жукова / Ludmila A. Zhukova / ORCID ID: 0009-0004-5659-3826.
Всеволод Вячеславович Данилов/ Vsevolod V. Danilov / ORCID ID: 0000-0002-9902-9414.
Николай Сергеевич Амиров / Nikolay S. Amirov / ORCID ID: 0000-0002-2421-3284.
Петр Владимирович Криворотько / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: 0000-0002-4898-9159.
Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: 0000-0002-0528-9937.
Антонина Викторовна Чёрная / Antonina V. Chernaya / ORCID ID: 0000-0002-7975-3165.
Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: 0000-0002-9189-6417.
Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: 0000-0003-0018-7197.
Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: 0000-0002-2948-397X.
Виктория Олеговна Смирнова / Victoria O. Smirnova / ORCID ID: 0000-0002-4528-9720.
Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: 0000-0002-1753-7926.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 618.19:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

© *М.Е. Бородина[3], А.А. Феденко[3], Л.А. Таширева[1], С.М. Деев[3,4], О.Д. Брагина[1,2]*

Возможности дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием синтетического каркасного протеина DARPinG3

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

© *Maria E. Borodina[3], Alexander A. Fedenko[3], Lyubov A. Tashireva[1], Sergey M. Deyev[4], Olga D. Bragina[1,2]*

Possibilities of HER2 Status Differentiation in Primary Tumors of Breast Cancer Patients Using the Synthetic Scaffold Protein DARPinG3

[1]Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation
[3]National Medical Research Radiological Centre, Moscow, the Russian Federation
[4]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Biorganic Chemistry, Moscow, the Russian Federation

Введение. Неадекватная оценка экспрессии HER2 в опухолевой ткани больных раком молочной железы существенно влияет на качество назначаемого системного лечения и потенциально снижает его эффективность. В качестве дополнительного диагностического метода изучается радионуклидная таргетная визуализация с использованием синтетических каркасных протеинов, в частности перспективным является препарат [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3.

Цель. Определение оптимальных дозировки протеина и времени исследования для последующего клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3, а также выявление диагностических критериев для дифференцировки статуса HER2 в первичных опухолях у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 больных раком молочной железы с различной экспрессией HER2 в первичных опухолях молочной железы до начала системного лечения (T2-3N0-3M0-1). Первый этап включал 30 больных с использованием трех дозировок (1000, 2000 и 3000 мкг) (по пять пациентов с положительной и отрицательной экспрессией HER2 в каждой группе). В ходе первого этапа, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), через 2, 4 и 6 ч после введения препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 определились оптимальная дозировка протеина и время исследования после введения препарата. На втором этапе проводился добор пациенток с определенной ранее оптимальной дозировкой протеина и временем ОФЭКТ, у 30 больных раком молочной железы (по 15 больных HER2-положительным и HER2-отрицательным раком молочной железы в каждой группе) оценивались диагностические критерии, позволя-

Introduction. Inadequate assessment of HER2 expression in tumor tissue of breast cancer patients significantly affects the quality of prescribed systemic treatment and potentially reduces its effectiveness. Radionuclide targeted imaging using synthetic scaffold proteins is being investigated as an additional diagnostic method, in particular, the agent [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 appears particularly promising.

Aim. Determination of the optimal protein dosage and study time for the subsequent clinical use of [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3, and to identify diagnostic criteria for differentiating HER2 status in primary tumors of breast cancer patients.

Materials and Methods. The study included 60 breast cancer patients with varying HER2 expression in primary breast tumors prior to systemic treatment (T2-3N0-3M0-1). The first stage involved 30 patients who received three protein dosages (1000, 2000, and 3000 μg) (5 patients with positive and 5 with negative HER2 expression in each dosage group). Based on single-photon emission computed tomography (SPECT) performed at 2, 4, and 6 hours after [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 administration, the optimal protein dosage and imaging time after drug administration were determined. In the second stage, 30 patients (15 with HER2-positive and 15 with HER2-negative breast cancer) were evaluated using the previously determined optimal dosage and SPECT timing to identify diagnostic criteria enabling the most reliable differentiation of HER2 status in the primary tumor. HER2 expression in the primary tumor was assessed using standard methodology in all patients.

ющие с наибольшей достоверностью дифференцировать статус HER2 в первичной опухоли. У всех пациентов проводилась оценка экспрессии HER2 в первичной опухоли по стандартной методике.

Результаты. По результатам первого этапа исследования после введения препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 опухоли молочной железы визуализировались во всех случаях независимо от статуса HER2, дозировки протеина и времени исследования. Оптимальными для клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 являются дозировка протеина 3000 мкг с проведением исследования через 4 ч после введения. Дополнительно анализ выявил, что наиболее информативным для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы представляет собой накопление [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли (чувствительность — 85,71 %, и специфичность — 81,25 %) с пороговым значением >1975 импульсов.

Выводы. Наиболее информативным для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в дозировке 3000 мкг с ОФЭКТ через 4 ч после введения является накопление в опухоли с пороговым значением >1975 импульсов.

Ключевые слова: рак молочной железы; HER2; радионуклидная диагностика; DARinG3

Для цитирования: Бородина М.Е., Феденко А.А., Таширева Л.А., Деев С.М., Брагина О.Д. Возможности дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы с использованием синтетического каркасного протеина DARPinG3. *Вопросы онкологии.* 2026; 72(5): 1078-1084.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

Results. Following [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 administration, breast tumors were visualized in all cases regardless of HER2 status, protein dosage, or imaging time. The optimal parameters for clinical use of [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 were a protein dosage of 3000 μg and SPECT imaging at 4 hours post-administration. Further analysis revealed that the most informative criterion for differentiating HER2 status in the primary tumor was [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 uptake in the tumor with a threshold value of >1975 counts (sensitivity 85.71 %; specificity 81.25 %).

Conclusion. The most informative criterion for differentiating HER2 status in primary tumors of breast cancer patients using [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 at a dosage of 3000 μg with SPECT imaging at 4 hours post-administration is tumor uptake with a threshold value of >1975 counts.

Keywords: breast cancer; HER2; radionuclide diagnostics; DARinG3

For Citation: Maria E. Borodina, Alexander A. Fedenko, Lyubov A. Tashireva, Sergey M. Deyev, Olga D. Bragina. Possibilities of HER2 status differentiation in primary tumors of breast cancer patients using the synthetic scaffold protein DARPinG3. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1078-1084.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-4-2573

✉ Контакты: Брагина Ольга Дмитриевна, bragina_od@mail.ru

Введение

Рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2) является одним из четырех суррогатных иммуногистохимических маркеров, определяющих разделение злокачественных опухолей молочной железы на пять молекулярно-биологических подтипов [1]. Гиперэкспрессия HER2 встречается в 15–20 % случаев рака молочной железы (РМЖ) и является показанием для назначения направленного лечения у данной категории пациенток, что, по данным проведенных исследований, существенно улучшает показатели выживаемости [2]. Так, наиболее частое используемое в настоящее время сочетание таргетных препаратов трастузумаба и пертузумаба с доцетакселом у больных HER2-позитивным раком молочной железы показало преимущества как в отношении увеличения частоты полных морфологических регрессов (pCR) до 45,8 % (p = 0,0141) при проведении неоадъювантного системного лечения [3], так и роста медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования до 56,5 и 6,3 (p < 0,001) мес. у больных метастатическим раком молочной железы [4].

Несмотря на распространенность иммуногистохимической методики, результаты которой определяют показания для назначения таргетной терапии, в настоящее время она не является оптимальной и содержит вероятность ряда диагностических ошибок, приводящих к ложноположительным и ложноотрицательным результатам [5]. В частности, ложноположительные результаты могут быть обусловлены длительной фиксацией материала в формалине, фиксацией в неформалиновых фиксаторах, обработкой ткани или фиксацией с использованием кислот и недостаточной обработкой ткани протеазами, в то время как ложноотрицательные результаты определяются продолжительностью холодовой ишемии, неправильным титрованием антител, а также неоднородной экспрессией HER2 как внутри опухоли, так и между опухолевыми узлами у одного и того же пациента [6]. В этих случаях неадекватная оценка экспрессии HER2 в опухолевой ткани больных раком молочной железы существенно влияет на качество назначаемого системного лечения и потенциально снижает его эффективность.

В качестве дополнительного диагностического метода, способного отчасти скомпенсировать недостатки иммуногистохимического анализа, изучается радионуклидная таргетная визуализация с использованием синтетических каркасных протеинов [7]. В данном случае прицельное взаимодействие таргетного модуля радиофармацевтического препарата (РФП) с внеклеточной частью рецептора HER2 и детекция специальной аппаратурой излучения от входящего в состав

соединения изотопа позволяет оценивать анатомическое расположение опухолевых очагов и уровень экспрессии рецептора в них без использования дополнительных инвазивных манипуляций [8].

В качестве одного из примеров клинического применения радиофармацевтических препаратов, тропных к рецептору HER2, стоит рассматривать результаты I фазы клинического исследования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 у больных раком молочной железы, которые продемонстрировали безопасность, удовлетворительную фармакокинетику и быструю элиминацию соединения при использовании различных дозировок протеина; при этом роль дозы протеина при накоплении соединения в опухолях с различной экспрессией HER2 до конца изучена не была [9, 10]. Положительные начальные результаты обусловили целесообразность расширения объема исследования, включая количество пациентов, и определения параметров для дифференцировки статуса рецептора эпидермального фактора роста 2 типа у больных раком молочной железы. Целью настоящего исследования являлось определение оптимальных дозировки протеина и времени исследования для последующего клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3, а также выявление диагностических критериев для дифференцировки статуса HER2 в первичных опухолях у больных раком молочной железы.

Материалы и методы

В исследование было включено 60 больных раком молочной железы с различной экспрессией HER2 в первичных опухолях молочной железы до начала системного лечения (T2-3N0-3M0-1). Все пациенты проходили полное клинико-инструментальное обследование согласно российским клиническим рекомендациям, планирование лечения осуществлялось в соответствии с клинической стадией и молекулярными характеристиками первичной опухоли. Критерии включения и исключения пациентов в исследование представлены в табл. Перед проведением исследования больные подписывали информированное согласие.

Первый этап включал 30 больных раком молочной железы с использованием трех дозировок протеина DARPinG3, соответствующих 1000, 2000 и 3000 мкг (по пять пациентов с положительным и пять пациенток с отрицательным статусом HER2 в каждой группе). В ходе первого этапа определись оптимальная дозировка протеина и время исследования после введения препарата. На втором этапе проводился добор пациенток с определенной ранее оптимальной дозировкой протеина и временем исследования, у 30 человек (по 15 больных HER2-положительным и HER2-отрицательным раком молочной железы в каждой группе) оценивались диагностические критерии, позволяющие с наибольшей достоверностью дифференцировать статус HER2 в первичной опухоли.

Таблица. Критерии включения в исследование с [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 и исключения из него больных с раком молочной железы

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст старше 18 лет Морфологический диагноз рака молочной железы $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$ Наличие результатов определения статуса HER2 первичной опухоли (данные ИГХ и/или FISH-анализа) Отсутствие изменений гематологических показателей Отрицательный тест на беременность у всех пациенток в репродуктивном возрасте Общее состояние больных с оценкой по системе ECOC ВОЗ 0–2 балла Возможность прохождения пациенткой всех диагностических манипуляций, планируемых в исследовании Подписанное информированное согласие пациентки	Отказ пациентки от исследования Тяжелое состояние пациентки Клаустрофобия Беременность Вторая локализация опухолевого процесса Аутоиммунное заболевание в активной фазе или аутоиммунное заболевание в анамнезе Подтвержденная ВИЧ-инфекция или гепатиты B и C Начало таргетной анти-HER2-терапии до проведения исследования

Table. Inclusion and exclusion criteria for breast cancer patients in the [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 study

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥ 18 years Morphologically verified breast cancer ($T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$) Available results of HER2 status assessment in the primary tumor (IHC and/or FISH) Absence of clinically significant hematological abnormalities Negative pregnancy test in all patients of childbearing potential Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0–2 Ability to undergo all diagnostic procedures required by the study protocol Signed written informed consent	Patient refusal to participate Severe clinical condition Claustrophobia Pregnancy Second primary malignancy Active autoimmune disease or history of autoimmune disease Confirmed HIV infection or hepatitis B/C Initiation of anti-HER2 targeted therapy prior to the study

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование первичной опухоли выполнялось по стандартным методикам. У всех больных проводилась оценка экспрессии рецептора HER2 в соответствии с рекомендациями ASCO/CAP от 2023 г. Положительными (3+) считались случаи с периферическим мембранным полным интенсивным окрашиванием более 10 % опухолевых клеток, отрицательными (0 и 1+) — при отсутствии окрашивания или со слабым прерывистым мембранным окрашиванием. При сомнительных результатах (2+) проводилась оценка амплификации гена *HER2* методом гибридизации *in situ* (FISH) с использованием ДНК-зонда ERBB2(17q12)/SE17 (Kreatech, США) [5].

Радионуклидные методы исследования. Синтез протеина осуществлялся на базе Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова с использованием бактериального дисплея. Молекулярная масса молекулы составила 18 160,29 г/моль.

Препарат [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 готовился непосредственно перед внутривенным введением по трикарбонильной методике на базе отделения радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ. Всем больным проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости. Для пациенток первого этапа исследование выполнялось через 2, 4 и 6 ч после инъекции препарата с оценкой накопления в первичной опухоли и печени с определением оптимальной дозировки протеина и времени исследования. Для больных второго этапа ОФЭКТ проводилась с использованием определенной ранее дозировки протеина и времени исследования с оценкой аккумуляции [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли, контрлатеральном участке противоположной молочной железы (фон), печени и широчайшей мышце спины (ШМС), а также соотношений опухоль/фон, опухоль/печень и опухоль/ШМС.

Исследование выполнялось в положении лежа на спине с заведенными за голову руками, в поле зрения детектора входили голова, шея, аксиллярная область и грудная клетка до уровня бифуркации трахеи и верхний этаж брюшной полости. Запись выполнялась в 32 проекциях (каждая проекция по 30 с) в матрицу 64×64 пикселя без аппаратного увеличения, после чего определялись временные интервалы и оптимальные параметры для исследований в основных группах пациентов с целью оценки диагностической эффективности метода. Для оценки накопления [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 при ОФЭКТ использовался объем 3,5 см^3 (*volume of interest*, VOI), который был очерчен на томограммах с центром на самом высоком уровне поглощения опухолью. Для достижения количественного счета данный объем копировался в проекцию зон интереса, числовые значения выражались в импульсах.

Статистическая обработка результатов. Для статистической обработки результатов исследования использовались программы IBM SPSS Statistics v.20.0 и Statistica 10.0. Значимость различий определялась с использованием непараметрического U-критерия Манна — Уитни при двустороннем значении $p < 0,05$ (значимая величина). Прогностическая значимость изучаемых параметров оценивалась с помощью ROC-анализа. Все критерии являлись двусторонними, и при значении уровня $p < 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты

По результатам *первого этапа исследования* после введения препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 опухоли молочной железы визуализировались во всех случаях независимо от статуса HER2, дозировки протеина и времени исследования. При этом выполненный анализ продемонстрировал более высокое накопление [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в первичных опухолях молочной железы с гиперэкспрессией HER2 при использовании всех трех дозировок меченого протеина ($p < 0,05$, Mann — Whitney test). Однако наиболее высокие статистические различия между опухолями с положительным и отрицательным значениями HER2 были достигнуты в случаях применения 3000 мкг через 4 ч после инъекции ($p = 0,0243$, Mann — Whitney test) (рис. 1).

Изучение накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в печени продемонстрировало минимальные значения и различия в зависимости от экспрессии HER2 в первичных опухолях больных раком молочной железы также в случаях использования дозировки протеина 3000 мкг через 4 ч после введения ($p = 0,011$, Mann — Whitney test) (рис. 2).

Данными, полученными в ходе второго этапа исследования, было показано, что информативными критериями для разделения опухолей молочной железы в зависимости от статуса HER2 являлись параметр накопление в опухоли ($p = 0,0011$), а также показатели опухоль/фон ($p = 0,0003$) и опухоль/ШМС ($p = 0,02$) (рис. 3).

Дополнительно выполненный ROC-анализ продемонстрировал, что показатели чувствительности и специфичности для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли у больных раком молочной железы при использовании препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 для параметра накопления в опухоли составили 85,71 и 81,25 % с пороговым значением >1975 импульсов (AUC 0,08; 95 % ДИ 0,68–0,99), а для соот-

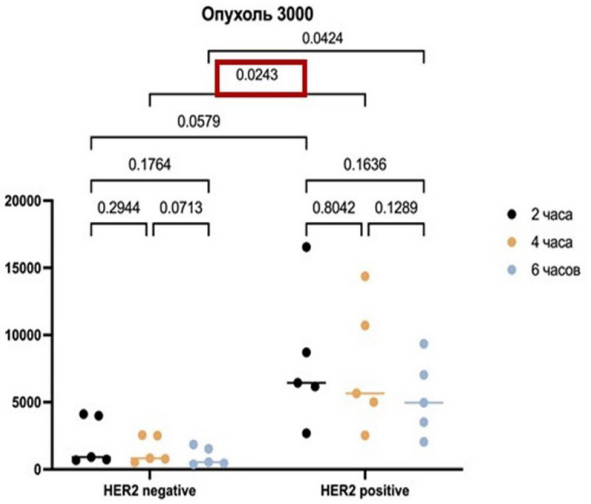


Рис. 1. Аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в первичной опухоли больных раком молочной железы в дозировке протеина 3000 мкг через 2, 4 и 6 ч после введения (числовые значения выражаются в импульсах)

Fig. 1. Accumulation of the [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 in the primary tumor of breast cancer patients at a protein dosage of 3000 μg, 2, 4, and 6 hours after administration (values expressed in counts)

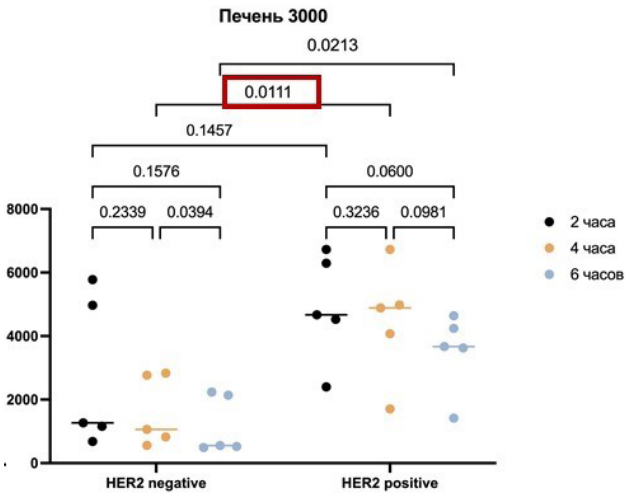


Рис. 2. Аккумуляция [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в печени у больных раком молочной железы в дозировке протеина 3000 мкг через 2, 4 и 6 ч после введения

Fig. 2. Accumulation of [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 in the liver of breast cancer patients at a protein dosage of 3000 μg, 2, 4, and 6 hours after administration

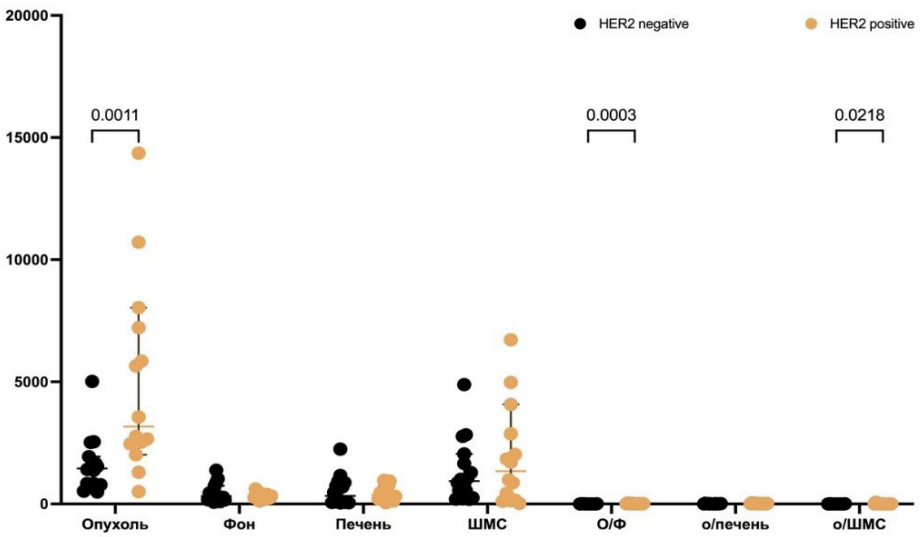


Рис. 3. Показатели накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в дозе протеина 3000 мкг через 4 ч после введения у больных раком молочной железы

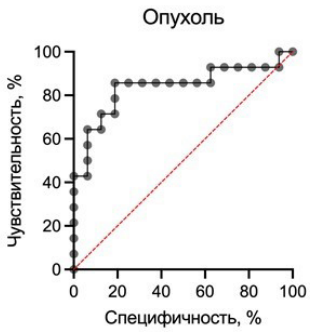
Fig. 3. Accumulation of [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3 at a protein dose of 3000 μg, 4 hours after administration in breast cancer patients

ношений опухоль/фон и опухоль/ШМС — 71,43 и 87,50 %, и 85,71 и 75 % при пороговых значениях >8,31 отн. ед. (AUC — 0,06; 95 % ДИ 0,73–0,99) и >1,93 отн. ед. (AUC — 0,09; 95 % ДИ 0,56–0,93) соответственно (рис. 4).

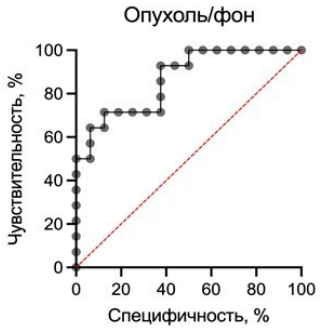
Обсуждение

Оценка экспрессии рецептора HER2 является обязательным компонентом комплексной диагностики у больных раком молочной железы и позволяет определить объем системного лечения, включающий добавление таргетной терапии в случаях диагностированной гиперэкспрессии маркера. Объективные сложности диагностических мероприятий, возникающие на преданалитическом и аналитическом этапах исследования, а также возможная неоднородность экспрессии HER2 создают объективные сложности для адекватной оценки и тем самым снижают терапевтические возможности и эффективность лечения у данной категории пациентов [2].

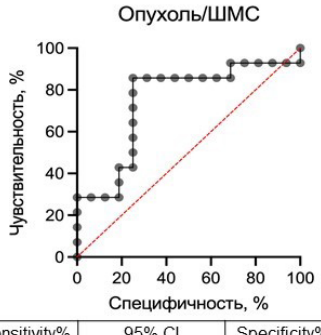
Изучаемые альтернативные методы дополнительной диагностики, такие как таргетная радионуклидная визуализация с использованием синтетических каркасных протеинов, демонстрируют свою перспективность как по результатам доклинических исследований, так и начальных клинических испытаний как в мире, так и на территории Российской Федерации.



	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI
> 1975	85,71	60,06% to 97,46%	81,25	56,99% to 93,41%



	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI
> 8.308	71,43	45,35% to 88,28%	87,50	63,98% to 97,78%



	Sensitivity%	95% CI	Specificity%	95% CI
> 1.933	85,71	60,06% to 97,46%	75,00	50,50% to 89,82%

Рис. 4. Данные ROC-анализа параметров накопления [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли, а также соотношений опухоль/фон и опухоль/ШМС у больных раком молочной железы

Fig. 4. ROC curve analysis of [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 accumulation in the tumor, and tumor-to-background and tumor-to-latissimus dorsi muscle (LDM) ratios in breast cancer patients

Обнадеживающими на этом фоне выглядят результаты I фазы исследования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 у больных раком молочной железы, выполненные на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ и продемонстрировавшие потенциальную возможность развития данного направления [9–11]. Несомненно, важным моментом при этом является синтез протеина непосредственно на территории Российской Федерации и его доступность для клинического использования.

Выполненный в настоящем разделе объем исследования способствует расширению представления о возможностях использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 у больных раком молочной железы, в частности определяет оптимальные для клинического использования дозировку протеина и время исследования, равные 3000 мкг и временному отрезку 4 ч ($p = 0,0243$, Mann — Whitney test), а также позволяет использовать конкретные диагностические критерии с наибольшей статистической достоверностью дифференцирующие статус HER2 в первичных опухолях.

Несомненно, полученные результаты оптимистичны, однако они также открывают собой ряд не менее важных и необходимых для дальнейшего изучения вопросов. В частности, перспективными направлениями представляется изучение накопления препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухолевой ткани больных раком молочной железы в зависимости от экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki67 и рецепторов стероидных гормонов, определение соотношения накопления и эффективности предоперационной химиотаргентной терапии и выживаемости. Важной является оценка экспрессии HER2 в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастатических очагах.

Заключение

Оптимальными для клинического использования препарата [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 являются дозировка протеина 3000 мкг с исследованием через 4 ч после введения. Дополнительно анализ проведенного исследования выявил, что наиболее информативным для дифференцировки статуса HER2 в первичной опухоли больных раком молочной железы стало накопление [^{99m}Tc]Tc-(HE)$_3$-G3 в опухоли (чувствительность — 85,71 %, и специфичность — 81,25 %) с пороговым значением >1975 импульсов.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-536).

Funding
This work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2024-536).

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 биоэтическим комитетом НИИ онкологии ТНИМЦ (протокол № 2 от 10.03.2021). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures involving patients were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study was approved by the Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 2 dated March 10, 2021). 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.
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. Roy M., Fowler A., Ulaner G., Mahajan A. Molecular classification of breast cancer. *PET Clin*. 2023; 18 (4): 441-458.-DOI: 10.1016/j.cpet.2023.04.002.
2. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast*. 2022; Suppl 1(Suppl 1): S12-S16.-DOI: 10.1016/j.breast.2022.01.006.
3. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2278-84.-DOI: 10.1093/annonc/mdt182.
4. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4): 519-530.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
5. Wolff A.C., Somerfield M.R., Dowsett M., et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023; 41(22): 3867-3872.-DOI: 10.1200/JCO.22.02864.
6. Завалишина Л.Э., Олюшина Е.М., Андреева Ю.Ю., et al. Обновленные рекомендации CAP по определению молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. *Архив патологии*. 2023; 85(4): 39-46.-DOI: 10.17116/patol20238504139. [Zavalishina L.E., Olyushina E.M., Andreeva Yu.Yu., et al. Updated CAP guidelines for determining molecular biological subtypes of breast cancer. *Russian Journal of Archive Pathology*. 2023; 85(4): 39-46.-DOI: 10.17116/patol20238504139 (In Rus)].
7. Брагина О.Д., Деев С.М., Чернов В.И., et al. Эволюция таргетной радионуклидной диагностики HER2-позитивного рака молочной железы. *Acta Naturae*. 2022; 14(2): 4–15.-DOI: 10.32607/actanaturae.11611. [Bragina O.D., Deev S.M., Chernov V.I., et al. Evolution of targeted radionuclide imaging for HER2-positive breast cancer. *Acta Naturae*. 2022; 14(2): 4–15.-DOI: 10.32607/actanaturae.11611 (In Rus)].
8. Eissler N., Altena R., Alhuseinalkhudhur A., et al. Affibody PET imaging of HER2-expressing cancers as a key to guide HER2-targeted therapy. *Biomedicines*. 2024; 12(5): 1088.-DOI: 10.3390/biomedicines12051088.
9. Bragina O.D., Chernov V.I., Schulga A.A., et al. Phase I trial of ^{99m}Tc-(HE)3-G3, a DARPin-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *J Nucl Med*. 2022; 63(4): 528-535.-DOI: 10.2967/jnumed.121.262542.
10. Брагина О.Д., Таширева Л.А., Лоос Д.М., et al. Оценка экспрессии рецептора HER2/neu в ткани метастатических аксиллярных лимфатических узлов у больных раком молочной железы с применением препарата [^{99m}Tc]Tc-$(HE)_3$-G3. *Acta Naturae*. 2024; 16(2): 22-29.-DOI: 10.32607/actanaturae.27448. [Bragina O.D., Tashireva L.A., Loos D.M., et al. Evaluation of HER2/neu expression in metastatic axillary lymph node tissue of breast cancer patients using [^{99m}Tc]Tc-(HE)3-G3. *Acta Naturae*. 2024; 16(2): 22-29.-DOI: 10.32607/actanaturae.27448 (In Rus)].
11. Брагина О.Д., Несынов А.А., Ситникова Е.Ю., et al. Таргетная радионуклидная детекция злокачественных опухолей с использованием аффибоди. *Acta Naturae*. 2025; 17(4): 4–16.-DOI: 10.32607/actanaturae.27677. [Bragina O.D., Nesynov A.A., Sitnikova E.Yu., et al. Targeted radionuclide detection of malignant tumoours using affibody. *Acta Naturae*. 2025; 17(4): 4–16.-DOI: 10.32607/actanaturae.27677 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 18.12.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 09.02.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 19.03.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Мария Евгеньевна Бородина / Maria E. Borodina / ORCID ID: 0009-0002-5295-9195; SPIN: 2793-2138.
Александр Александрович Феденко / Alexander A. Fedenko / ORCID ID: 0000-0003-4927-5585; SPIN: 9847-7668.
Любовь Александровна Таширева / Lubov A. Tashireva / ORCID ID: 0000-0003-2061-8417; SPIN: 4371-5340.
Сергей Михайлович Деев / Sergey M. Deyev / ORCID ID: 0000-0002-3952-0631; SPIN: 2562-1845.
Ольга Дмитриевна Брагина / Olga D. Bragina / ORCID ID: 0000-0001-5281-7758; SPIN: 7961-5918.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 618.19-006.6-089:616.428-073.916
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2709

© *Я. Курди[1], Ф. Курди[1], М. Курди[2], Т.Н. Писарева[1], Н.С. Сукорцева[1], А.А. Ширяев[1], А.Л. Истранов[1], И.В. Решетов[1]*

Биопсия сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы с использованием индоцианина зеленого, 99mTc-радиоколлоида и системы флуоресцентной визуализации mars версии 2.0.0.7

[1]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
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© *Yahya Kurdi[1], Feryal Kurdi[1], Muhammad Kurdi[2], Tatiana N. Pisareva[1], Natalya S. Sukortseva[1], Artem A. Shiryaev[1], Andrey L. Istranov[1], Igor V. Reshetov[1]*

Indocyanine Green And 99mtc-Radiocolloid-Assisted Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Using the Mars Version 2.0.0.7 Fluorescence Imaging System

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow the Russian Federation
[2]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Состояние аксиллярных лимфатических узлов является важным прогностическим фактором при раке молочной железы. Биопсия сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) позволяет избежать необоснованной аксиллярной лимфодиссекции, что обусловливает актуальность совершенствования методов лимфатического картирования.

Цель. Оценить техническую выполнимость, диагностическую результативность и безопасность биопсии сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы с использованием флуоресцентной визуализации индоцианина зеленого (ICG) в сочетании с радиоколлоидом «99mTc-Нанотоп».

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование 30 пациенток с инвазивным раком молочной железы и/или *carcinoma in situ*, которым выполнялось хирургическое лечение с аксиллярным стадированием в УКБ № 1 Сеченовского Университета. Картирование осуществляли посредством периареолярного или перитуморального введения ICG и 99mTc-Нанотопа. Использовали флуоресцентную систему MARS версии 2.0.0.7 и интраоперационный гамма-зонд. Оценивали частоту идентификации узлов и показатели диагностической точности. Доверительные интервалы рассчитывали методом Клоппера — Пирсона, сравнение подгрупп проводили точным критерием Фишера.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 59,5 года (36–80 лет). Частота идентификации сторожевых узлов с использованием ICG достигла 100 % (30/30), медиана их количества — 2 [1–3]. Аналогичные показатели получены для 99mTc-Нанотопа в подгруппе с доступными данными (24/24). Метастатическое поражение выявлено у девяти пациенток, включая восемь истинно положительных и один ложноотрицательный случай. Чувствительность составила 88,9 % (95 %-ный ДИ: 51,8–99,7), специфичность — 100 % (83,9–100), отрицательная прогностическая ценность — 95,5 % (77,2–99,9), общая точность — 96,7 % (82,8–99,9), частота ложноотрицательных результатов — 11,1 % (0,3–48,2). Нежелательных реакций на ICG не зарегистрировано.

Introduction. Axillary lymph node status is a major prognostic factor in breast cancer. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) reduces the need for routine axillary dissection, highlighting the importance of optimizing lymphatic mapping techniques.

Aim. To evaluate the feasibility, diagnostic performance, and safety of SLNB combining indocyanine green (ICG) fluorescence with the 99mTc-Nanotop radiocolloid.

Materials and Methods. This retrospective observational study included 30 patients with histologically confirmed invasive breast cancer and/or carcinoma in situ undergoing surgical treatment and axillary staging at Sechenov University Clinical Hospital No. 1. Sentinel nodes were mapped using periareolar or peritumoral injection of ICG and 99mTc-Nanotop. Intraoperative fluorescence imaging was performed using the MARS version 2.0.0.7 system, and radioactivity was assessed with a gamma probe. Identification rates and diagnostic accuracy were evaluated. Confidence intervals were calculated using the Clopper — Pearson method, and subgroup comparisons employed Fisher's exact test.

Results. The mean patient age was 59.5 years (range 36–80). ICG identified sentinel nodes in all patients (30/30; 100 %), with a median of 2 [1–3] nodes. Similar results were obtained for 99mTc-Nanotop in the subgroup with available data (24/24). Nodal metastases were found in 9 patients, including 8 true-positive and 1 false-negative case. Sensitivity was 88.9 % (95 % CI 51.8–99.7), specificity 100 % (83.9–100), negative predictive value 95.5 % (77.2–99.9), overall accuracy 96.7 % (82.8–99.9), and false-negative rate 11.1 % (0.3–48.2). No ICG-related adverse reactions were recorded.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2709

Заключение. Комбинированное картирование с использованием ICG и 99mTc-Нанотопа обеспечивает высокую частоту идентификации сторожевых узлов и благоприятные показатели диагностической точности. Ограничения исследования включают небольшую выборку и неполноту данных по 99mTc-Нанотопам. Необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова: рак молочной железы; биопсия сторожевого лимфатического узла; индоцианин зеленый; 99mTc; флуоресцентная навигация; аксиллярное стадирование

Для цитирования: Курди Я., Курди Ф., Курди М., Писарева Т.Н., Сукорцева Н.С., Ширяев А.А., Истранов А.Л., Решетов И.В. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при раке молочной железы с использованием индоцианина зеленого, 99mTc-радиоколлоида и системы флуоресцентной визуализации mars версии 2.0.0.7. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1085–1094.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2709

Conclusion. Dual mapping with ICG fluorescence and 99mTc-Nanotop demonstrated a high intraoperative identification rate and favorable diagnostic accuracy in breast cancer SLNB. Study limitations include the small sample size and incomplete 99mTc-Nanotop data. Further prospective studies are warranted.

Keywords: breast cancer; sentinel lymph node; sentinel lymph node biopsy; indocyanine green; 99mTc; fluorescence-guided surgery; axillary staging

For Citation: Yahya Kurdi, Feryal Kurdi, Muhammad Kurdi, Tatiana N. Pisareva, Natalya S. Sukortseva, Artem A. Shiryaev, Andrey L. Istranov, Igor V. Reshetov. Indocyanine green and 99mtc-radiocolloid-assisted sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the mars version 2.0.0.7 fluorescence imaging system. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1085–1094.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2709

✉ Контакты: Курди Яхйя, dr.yahyakurdi98@gmail.com

Введение

Состояние регионарных лимфатических узлов остается одним из ключевых прогностических факторов при раке молочной железы и напрямую влияет на выбор адъювантной терапии, объем хирургического лечения и последующее наблюдение. Внедрение биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) позволило отказаться от рутинной аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с клинически негативным аксиллярным статусом, сохранив точность стадирования и одновременно снизив риск лимфедемы, болевого синдрома, ограничения функции верхней конечности и других осложнений [1–4].

Традиционное картирование сторожевых лимфатических узлов чаще всего основано на применении радиофармпрепарата, синего красителя или их комбинации. Двойная методика в большинстве исследований демонстрирует более высокую частоту идентификации узлов, чем использование одного индикатора, однако она требует координации с отделением ядерной медицины, соблюдения правил радиационной безопасности и доступности 99mTc-радиоколлоида в ограниченный временной интервал [5, 6]. Вместе с тем добавление синего красителя к радиоизотопному методу обеспечивает лишь ограниченный прирост частоты идентификации, что стимулирует поиск альтернативных индикаторов [7, 8]. Кроме того, визуальные красители могут сопровождаться аллергическими реакциями, окрашиванием операционного поля и вариабельной визуальной контрастностью [9, 10].

Индоцианин зеленый (ICG) является флуоресцентным агентом ближнего инфракрасного диапазона, позволяющим в режиме реального времени визуализировать лимфатические сосуды и лимфатические узлы. В онкомаммологии ICG рассматривается как перспективный компонент навигационной хирургии: по данным метаанализов и клинических серий, его частота выявления сторожевых лимфатических узлов обычно превышает показатели синего красителя и сопоставима с радиоизотопным методом [11–16]. Практическое значение ICG особенно заметно при необходимости визуального контроля лимфатических путей, при вариабельной анатомии и стремлении минимизировать число удаляемых узлов без потери стадирующей информативности.

Цель настоящего исследования — оценить техническую выполнимость, диагностическую результативность и безопасность БСЛУ у пациенток с раком молочной железы при использовании двойного картирования ICG-флуоресценцией и 99mTc-меченым коллоидом (99mTc-Нанотопом) с применением флуоресцентной системы MARS VERSION 2.0.0.7.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено ретроспективное обсервационное когортное исследование, основанное на анализе медицинской документации, интраоперационных протоколов, данных визуализации и результатов морфологического исследования. Работа выполнена на базе Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия). Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения; все персональные данные перед анализом были обезличены.

Пациентки. В анализ включены 30 женщин в возрасте 18 лет и старше с морфологически подтвержденным инвазивным раком молочной железы и/или carcinoma *in situ* при наличии клинических показаний к аксиллярному

стадированию, которым в период с июля 2022 по январь 2025 г. выполнялось хирургическое лечение с аксиллярным стадированием. Критериями исключения были беременность, лактация, отказ от участия, абсолютные противопоказания к хирургическому вмешательству, а также отзыв информированного согласия. У части пациенток операция проводилась после неоадъювантной системной терапии в соответствии с клиническими показаниями. Показанием к БСЛУ считали клинически негативный аксиллярный статус (cN0) на момент операции либо перевод исходно клинически позитивного статуса (cN+) в ycN0 после неоадъювантной системной терапии, подтвержденный данными клинического осмотра и инструментального обследования; при сохранении клинически позитивного статуса БСЛУ не выполнялась.

Методика картирования. ICG готовили путем растворения 5 мг препарата в 5 мл воды для инъекций (1 мг/мл; ≈1,29 мМ); для картирования вводили 0,25 мл полученного раствора (0,25 мг), что существенно ниже общепринятого предела безопасности 5 мг/кг массы тела. Инъекцию выполняли за 15 мин до операции периареолярно в проекциях 3, 6, 9 и 12 ч (у 22 пациенток), перитуморально (у шести пациенток) либо в обеих зонах (у двух пациенток). В день хирургического вмешательства также проводили периареолярное введение радиофармацевтического препарата «99mTc-Нанотоп» (наноколлоида человеческого сывороточного альбумина, меченного технецием-99m) активностью 80–150 МБк (медиана — 100 МБк). Интраоперационную флуоресцентную навигацию выполняли с использованием системы MARS VERSION 2.0.0.7; при диссекции попеременно применяли стандартный и ближний инфракрасный режимы визуализации. Предоперационное картирование лимфооттока 99mTc-Нанотопа дополнительно оценивали методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, ОФЭКТ/КТ-лимфосцинтиграфии (рис. 2). Внешний вид системы флуоресцентной визуализации MARS VERSION 2.0.0.7 и интраоперационный этап флуоресцентно-навигационной биопсии сторожевого лимфатического узла представлены на рис. 1.

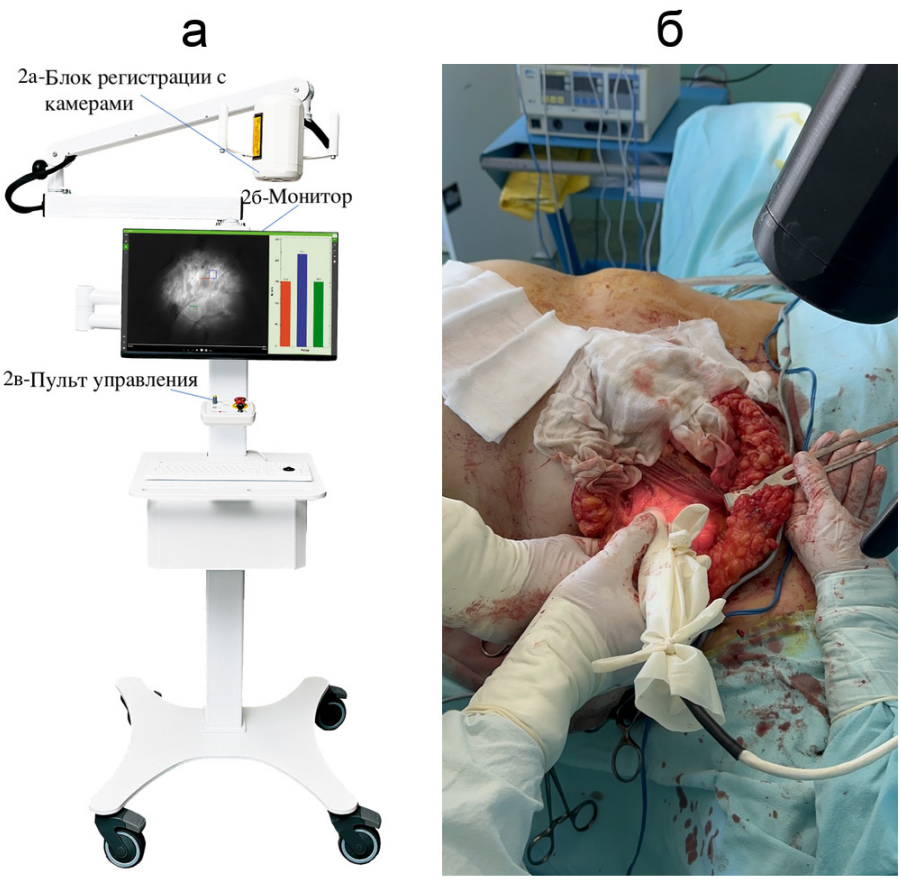


Рис. 1. Флуоресцентно-навигационная биопсия сторожевого лимфатического узла с системой MARS VERSION 2.0.0.7: а — система флуоресцентной визуализации (мобильная стойка с ближнеинфракрасной камерой и монитором, отображающим флуоресцентное изображение и количественные параметры сигнала); б — интраоперационная фотография этапа операции, камера позиционирована над зоной аксиллярного доступа

Fig. 1. Fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy using the MARS VERSION 2.0.0.7 system: a — fluorescence imaging system (mobile stand with a near-infrared camera and a monitor displaying the fluorescence image and quantitative signal parameters); б — intraoperative photograph, the camera positioned over the axillary access area

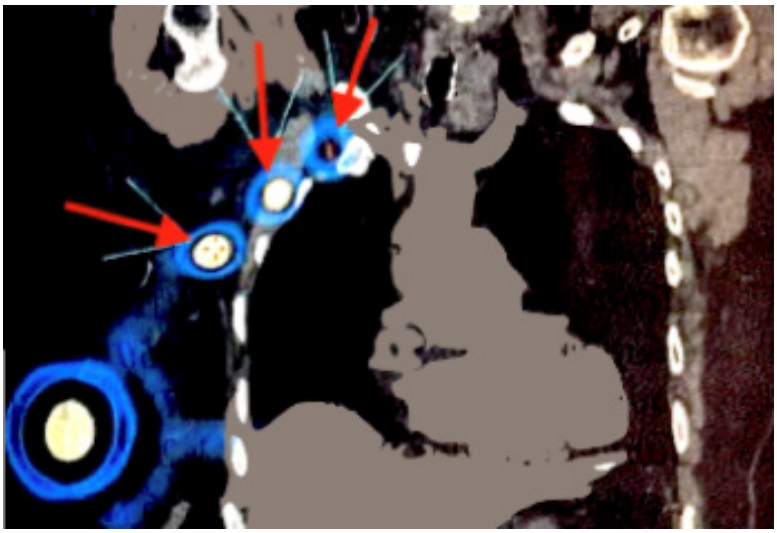


Рис. 2. Предоперационная ОФЭКТ/КТ (SPECT/CT) лимфосцинтиграфия с 99mTc-Нанотопом: визуализируется накопление препарата «99mTc-Нанотоп» в сторожевых лимфатических узлах (стрелки)
Fig. 2. Preoperative SPECT/CT lymphoscintigraphy with 99mTc-Nanotop: tracer uptake in the sentinel lymph nodes is visualized (arrows)

После разметки зоны аксиллярного доступа выполняли разрез по передней подмышечной линии. Флуоресцирующие лимфатические сосуды прослеживали в направлении аксиллярной клетчатки; ICG-позитивные лимфатические узлы удаляли с максимально бережным отношением к лимфатическим структурам, чтобы избежать экстравазации красителя и ухудшения контрастности поля. После удаления каждый узел дополнительно оценивали гамма-зондом. Узлы с радиоактивным накоплением также удаляли и направляли на гистологическое исследование. Объем последующего аксиллярного вмешательства определялся клинической ситуацией, интраоперационными данными и результатами морфологической оценки.

Оцениваемые показатели. Первичными показателями являлись частота идентификации сторожевого лимфатического узла при ICG-картировании и диагностическая точность БСЛУ на уровне пациентки. Референсным стандартом считали результаты морфологического исследования сторожевых лимфатических узлов, а при выполнении аксиллярной лимфодиссекции — также результаты морфологического исследования несторожевых лимфатических узлов. Для пациенток, которым аксиллярная лимфодиссекция не выполнялась, отсутствие метастатического поражения расценивали на основании отрицательного морфологического результата БСЛУ и отсутствия клинических, инструментальных или морфологических признаков аксиллярного прогрессирования за доступный период последующего наблюдения по данным медицинской документации. Ложноотрицательным считали случай отрицательного результата БСЛУ при последующем выявлении метастатического поражения несторожевых лимфатических узлов или признаков аксиллярного прогрессирования в период наблюдения.

Статистический анализ. Количественные переменные представлены как среднее значение с диапазоном либо как медиана с интерквартильным размахом в зависимости от характера данных. Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами. Чувствительность, специфичность, отрицательную прогностическую ценность, общую точность и частоту ложноотрицательных результатов рассчитывали на уровне пациентки. 95 %-ные доверительные интервалы определяли точным методом Клоппера — Пирсона. Для сравнения частот в малых подгруппах использовали точный критерий Фишера; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Показатели специфичности и общей точности рассчитывали в диагностической матрице на уровне пациентки; при этом положительным результатом БСЛУ считали выявление метастатического поражения хотя бы в одном сторожевом лимфатическом узле, а отрицательным результатом — отсутствие метастатического поражения во всех удаленных сторожевых лимфатических узлах.

Результаты

Клиническая характеристика. Средний возраст 30 пациенток составил 59,5 года, диапазон — 36–80 лет. У большинства пациенток заболевание соответствовало ранним категориям T; преобладали опухоли T1. Опухоли T2 выявлены у пяти пациенток, T3 — у двух, *carcinoma in situ* — у одной. Клинически негативный аксиллярный статус (cN0) на момент установления показаний к БСЛУ имел место у 27 пациенток, которым выполнялась первичная (*upfront*) БСЛУ.

У остальных трех пациенток исходно определялся клинически позитивный статус (cN+); этим больным проводилась неоадъювантная химиотерапия, и БСЛУ выполнялась только после перевода в статус ycN0, подтвержденного при клинико-инструментальном рестадировании. Сообщаемое далее метастатическое поражение является патоморфологическим (референсный стандарт): у пациенток без неоадъювантной терапии оно соответствовало оккультным метастазам в клинически негативных узлах (cN0/pN+), у пациенток после неоадъювантной терапии — резидуальному поражению (ycN0/ypN+). По биологическому подтипу преобладали люминальные варианты рака молочной железы; реже встречались HER2-позитивный и базальноподобный фенотипы. Степень злокачественности варьировала от G1 до G3 с преобладанием G2; экспрессия Ki-67 была неоднородной. Хирургическая тактика включала органосохраняющие вмешательства, мастэктомию, БСЛУ и, при наличии показаний, аксиллярную лимфодиссекцию.

Диагностические показатели на уровне пациентки. По референсному стандарту метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у девяти пациенток. БСЛУ с двойным картированием правильно выявила восемь из этих случаев; один случай классифицирован как ложноотрицательный, поскольку при отрицательном сторожевом лимфатическом узле метастатическое поражение было обнаружено в несторожевых узлах после аксиллярной лимфодиссекции. Чувствительность метода составила 88,9 %; 95 %-ный ДИ — 51,8–99,7; частота ложноотрицательных результатов — 11,1 %; 95 %-ный ДИ — 0,3–48,2. При принятой диагностической матрице отрицательная прогностическая ценность составила 95,5 %; 95 %-ный ДИ — 77,2–99,9; специфичность — 100,0 %; 95 %-ный ДИ — 83,9–100,0; общая точность — 96,7 %; 95 %-ный ДИ — 82,8–99,9. Эти показатели следует интерпретировать с учетом того, что не всем пациенткам выполнялась аксиллярная лимфодиссекция (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические показатели БСЛУ на уровне пациентки

Показатель	Значение
Число пациенток в анализе	30
Метастатическое поражение лимфатических узлов по референсному стандарту	9
Отсутствие метастатического поражения по референсному стандарту	21
Истинно положительные случаи	8
Ложноотрицательные случаи	1
Истинно отрицательные случаи	21
Ложноположительные случаи	0
Чувствительность	88,9 % (95 %-ный ДИ: 51,8–99,7)
Специфичность	100,0 % (95 %-ный ДИ: 83,9–100,0)
Отрицательная прогностическая ценность	95,5 % (95 %-ный ДИ: 77,2–99,9)
Общая точность	96,7 % (95 %-ный ДИ: 82,8–99,9)
Частота ложноотрицательных результатов	11,1 % (95 %-ный ДИ: 0,3–48,2)

Table 1. Patient-level diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy

Parameter	Value
Number of patients analyzed	30
Node-positive by reference standard	9
Node-negative by reference standard	21
True-positive cases	8
False-negative cases	1
True-negative cases	21
False-positive cases	0
Sensitivity	88.9 % (95 % CI 51.8–99.7)
Specificity	100.0 % (95 % CI 83.9–100.0)
Negative predictive value	95.5 % (95 % CI 77.2–99.9)
Overall accuracy	96.7 % (95 % CI 82.8–99.9)
False-negative rate	11.1 % (95 % CI 0.3–48.2)

Анализ подгрупп. Субгрупповой анализ выполнен среди девяти пациенток с патоморфологически подтвержденным метастатическим поражением лимфатических узлов (референсный стандарт). В подгруппе больных, не получавших неоадъювантную системную терапию (исходно клинически негативный статус cN0, оккультное поражение pN+; n = 6), ложноотрицательный результат наблюдался в одном из шести случаев — 16,7 %; 95 %-ный ДИ — 0,4–64,1. У трех пациенток с резидуальным поражением после неоадъювантной терапии (перевод cN+ → ycN0, патоморфологически ypN+) ложноотрицательных результатов не отмечено — 0,0 %; 95 %-ный ДИ — 0,0–70,8; статистически значимых различий выявлено не было; с учетом крайне малой численности подгрупп анализ имеет исключительно описательный характер (p = 1,000). Единственный случай предшествующей операции на молочной железе среди *node-positive* пациенток совпал с ложноотрицательной классификацией; статистически значимой связи с предшествующим вмешательством не получено (p = 0,111), однако интерпретация ограничена крайне малым числом наблюдений (табл. 2).

Таблица 2. Частота ложноотрицательных результатов в подгруппах пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов

Подгруппа	n	ЛО	ИП	FNR (95 % ДИ)
Без неоадъювантной терапии	6	1	5	16,7 % (0,4–64,1)
После неоадъювантной терапии	3	0	3	0,0 % (0,0–70,8)
Без предшествующей операции	8	0	8	0,0 % (0,0–36,9)
Предшествующая операция	1	1	0	100,0 % (2,5–100,0)

ЛО — ложноотрицательный результат; ИП — истинно положительный результат; FNR — частота ложноотрицательных результатов. Для неоадъювантной терапии p = 1,000; для предшествующей операции p = 0,111 (точный критерий Фишера).

Table 2. False-negative rate in subgroups of node-positive patients

Subgroup	n	FN	TP	FNR (95 % CI)
No neoadjuvant therapy	6	1	5	16.7 % (0.4–64.1)
After neoadjuvant therapy	3	0	3	0.0 % (0.0–70.8)
No prior surgery	8	0	8	0.0 % (0.0–36.9)
Prior surgery	1	1	0	100.0 % (2.5–100.0)

FN — false-negative; TP — true-positive; FNR — false-negative rate. For neoadjuvant therapy p = 1.000; for prior surgery p = 0.111 (Fisher's exact test).

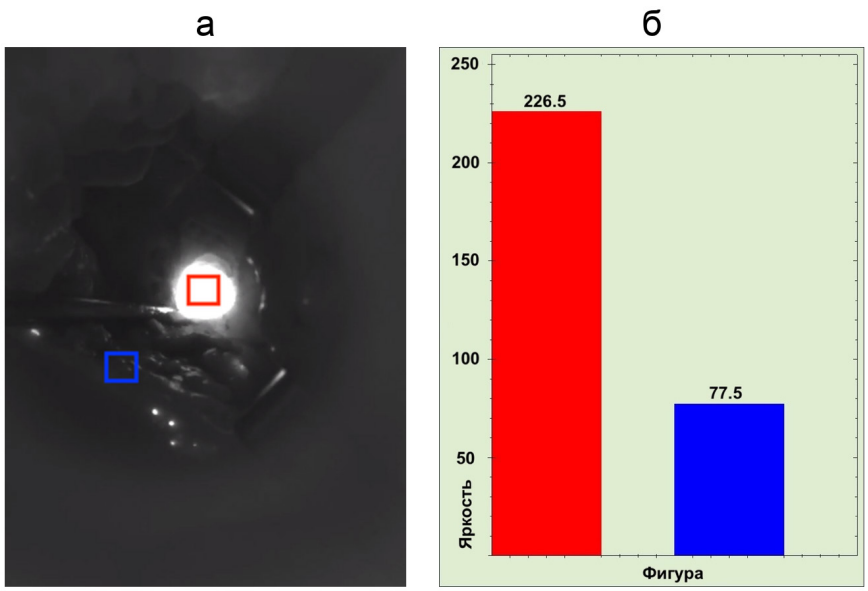


Рис. 3. Интраоперационная флуоресцентная визуализация и количественная оценка сигнала (система MARS VERSION 2.0.0.7, ближний инфракрасный режим): а — ICG-позитивный сторожевой лимфатический узел (красная область интереса) на фоне окружающих тканей (синяя область интереса); б — количественная оценка яркости флуоресценции в выбранных областях (узел — 226,5; фон — 77,5 усл. ед.), объективизирующая контрастность сигнала

Fig. 3. Intraoperative fluorescence imaging and quantitative signal assessment (MARS VERSION 2.0.0.7, near-infrared mode): а — ICG-positive sentinel lymph node (red region of interest) against the surrounding tissue (blue region of interest); б — quantitative fluorescence brightness in the selected regions (node 226.5 vs background 77.5 arbitrary units), objectifying signal contrast

Таблица 3. Показатели интраоперационного картирования

Показатель	Значение
Частота идентификации СЛУ при ICG-картировании	100,0 % (30/30)
Частота идентификации СЛУ при 99mTc-картировании	100,0 % (24/24 с доступными данными)
Число ICG-позитивных СЛУ, медиана [IQR]	2 [1–3]
Число 99mTc-позитивных СЛУ, медиана [IQR]	2 [1–3]

IQR — интерквартильный размах; СЛУ — сторожевой лимфатический узел.
Количественные данные по 99mTc отсутствовали у шести из 30 пациенток; частота идентификации для 99mTc приведена среди пациенток с доступной регистрацией.

Table 3. Intraoperative mapping outcomes

Parameter	Value
SLN identification rate with ICG mapping	100.0 % (30/30)
SLN identification rate with 99mTc mapping	100.0 % (24/24 with available data)
Number of ICG-positive SLNs, median [IQR]	2 [1–3]
Number of 99mTc-positive SLNs, median [IQR]	2 [1–3]

IQR — interquartile range; SLN — sentinel lymph node.
Quantitative 99mTc data were unavailable for 6 of 30 patients; the 99mTc identification rate is reported among patients with available records.

Частота идентификации и интраоперационное картирование. ICG-флуоресцентное картирование выполнено у всех 30 пациенток и позволило визуализировать по меньшей мере один сторожевой лимфатический узел во всех случаях, что соответствует частоте идентификации 100,0 %. Медиана числа ICG-позитивных сторожевых лимфатических узлов составила 2 [1–3]. Количественные данные по 99mTc-картированию были доступны у 24 пациенток; в этой подгруппе частота идентификации также составила 100,0 %, медиана числа 99mTc-позитивных узлов — 2 [1–3] (рис. 3; табл. 3).

Безопасность. Нежелательных реакций, связанных с введением ICG, включая аллергические реакции, гемодинамическую нестабильность или местные осложнения введения, в медицинской документации не зарегистрировано.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают техническую выполнимость двойного картирования сторожевых лимфатических узлов с применением ICG-флуоресценции и 99mTc-Нанотопа при хирургическом лечении пациенток с раком молочной железы. В исследуемой когорте ICG обеспечил 100,0 % частоту идентификации сторожевых лимфатических узлов, а медиана числа удаленных ICG-позитивных узлов составила 2. Такой показатель соответствует современным данным о высокой выявляемости СЛУ при флуоресцентной навигации [11–16].

Диагностические показатели на уровне пациентки также были благоприятными: чувствительность — 88,9 %, специфичность — 100,0 %, отрицательная прогностическая ценность — 95,5 %, и общая точность — 96,7 %. Частота ложноотрицательных результатов 11,1 % находится в диапазоне, описанном для БСЛУ в клинической практике, однако широкие доверительные интервалы отражают малое число *node-positive* пациенток и не позволяют экстраполировать эти значения без осторожности. Тем не менее, сочетание флуоресцентной и радиоизотопной навигации представляется рациональным: ICG предоставляет хирургу визуальную информацию о лимфатическом русле в реальном времени, тогда как БСЛУ с помощью 99mTc-Нанотопа сохраняет значение стандартизированного радионавигационного компонента.

Практическим преимуществом ICG является возможность наблюдать направление лимфооттока до и во время диссекции, что особенно важно при вариабельной анатомии, измененных тканях, после неоадъювантной терапии или при необходимости более точного выбора зоны доступа. В отличие от синего красителя, ICG не окрашивает ткани видимым цветом и дает контрастность в ближнем инфракрасном диапазоне, однако глубина визуализации остается ограниченной, а качество изображения зависит от толщины подкожной клетчатки, расстояния до камеры и технических параметров системы.

Субгрупповой анализ не выявил статистически значимой связи ложноотрицательных результатов с неоадъювантной терапией. Отсутствие ложноотрицательных случаев в группе после неоадъювантного лечения не следует рассматривать как доказательство превосходства метода в этой клинической ситуации, поскольку соответствующая подгруппа включала только трех пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов. Аналогично наблюдение о ложноотрицательном результате у единственной пациентки с предшествующей операцией

на молочной железе требует исключительно описательной интерпретации. Следует подчеркнуть, что все пациентки с исходным статусом cN+ подвергались БСЛУ только после перевода в статус ycN0 на фоне неоадъювантной терапии, подтвержденного при клинико-инструментальном рестадировании; таким образом, показания к БСЛУ во всех случаях соответствовали действующим клиническим рекомендациям.

Важным результатом является отсутствие зарегистрированных нежелательных реакций на ICG при использованной дозе 0,25 мг. Это согласуется с опубликованным профилем безопасности препарата при флуоресцентной навигации. Вместе с тем перед внедрением метода в широкую практику необходимы стандартизированные протоколы разведения, времени введения, анатомической зоны инъекции, параметров флуоресцентной системы и регистрации данных на уровне отдельных лимфатических узлов.

Практические аспекты применения. С практической точки зрения методика легко интегрируется в стандартный хирургический процесс. Введение ICG (периареолярно или перитуморально) за 15 мин до операции технически просто и обеспечивает быстрое поступление препарата в лимфатическое русло. Использованная доза 0,25 мг существенно ниже порога безопасности 5 мг/кг, а флуоресцентная навигация в реальном времени позволяет визуализировать направление лимфооттока еще до разреза и уточнять зону хирургического доступа, что особенно ценно при измененной анатомии и после неоадъювантной терапии. В отличие от синего красителя, ICG не окрашивает операционное поле и не маскирует ткани, а сочетание с 99mTc снижает зависимость от жесткого временного окна радиоизотопного картирования и повышает надежность идентификации узлов. Основными практическими требованиями являются наличие ближнеинфракрасной камеры (в настоящем исследовании — система MARS VERSION 2.0.0.7), короткая кривая обучения работе в двух режимах визуализации и стандартизация протокола разведения, дозы и времени введения препарата; ограничивающими факторами остаются глубина визуализации, зависящая от толщины подкожной клетчатки и расстояния до камеры. Помимо радиоизотопного и флуоресцентного методов, для аксиллярного стадирования исследуются и другие подходы, включая магнитные индикаторы [18]; современные стратегии оценки состояния аксиллярных лимфатических узлов обобщены в обзорах [17].

К ограничениям исследования относятся ретроспективный дизайн, малый размер выборки, небольшое число пациенток с метастатическим поражением лимфатических узлов и неполная количественная регистрация 99mTc-позитивных узлов у части пациенток. Кроме того, исследование выполнено в одном клиническом центре и отражает опыт конкретной хирургической команды и конкретной флуоресцентной системы. У пациенток без аксиллярной лимфодиссекции отрицательный аксиллярный статус оценивали на основании отрицательного морфологического результата БСЛУ и данных последующего наблюдения; вместе с тем отсутствие морфологической верификации всех несторожевых лимфатических узлов может рассматриваться как потенциальный источник верификационного смещения. Эти факторы ограничивают статистическую мощность исследования и требуют подтверждения полученных результатов в более крупных проспективных исследованиях с заранее заданными конечными точками.

Заключение

Двойное картирование сторожевых лимфатических узлов с использованием индоцианина зеленого и 99mTc-Нанотопа при раке молочной железы продемонстрировало высокую частоту интраоперационной идентификации узлов, благоприятные показатели диагностической точности и отсутствие зарегистрированных ICG-ассоциированных нежелательных реакций. Методика может применяться как воспроизводимый навигационный подход к аксиллярному стадированию, дополняющий стандартную радиоизотопную БСЛУ. Для окончательной оценки ее роли необходимы более крупные проспективные исследования с полной регистрацией данных на уровне каждого удаленного лимфатического узла.

Благодарности

При подготовке рукописи авторы использовали языковую модель ChatGPT (GPT-5), разработанную OpenAI, исключительно для языкового редактирования, стилистической унификации и проверки структуры текста. ИИ не использовался для генерации первичных данных, статистического анализа, интерпретации результатов или формулирования научных выводов. Авторы полностью проверили и утвердили окончательный текст рукописи и несут ответственность за его точность, оригинальность и научное содержание.

Acknowledgments

The authors used ChatGPT (GPT-5), developed by OpenAI, solely for language editing, stylistic harmonization, and structural checking of the manuscript. AI was not used to generate primary data, perform statistical analysis, interpret results, or formulate scientific conclusions. The authors reviewed and approved the final manuscript and accept full responsibility for its accuracy, originality, and scientific content.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациентки подписали информированное согласие на хирургическое лечение, обработку обезличенных клинических данных и использование данных в научных публикациях. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, протокол № 24-23 от 07.12.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The patients signed informed consent forms for surgical treatment, processing of anonymized clinical data, and use of the data in scientific publications. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Protocol No. 24-23 dated December 7, 2023).

Финансирование
Исследование не имело внешнего финансирования.
Funding
The study received no external funding.

Участие авторов
Концепция и дизайн исследования — Курди Я., Курди Ф., Решетов И.В.; сбор и систематизация клинических данных — Курди Я., Курди М., Ширяев А.А., Сукорцева Н.С., Писарева Т.Н.; хирургическое и клиническое сопровождение — Истранов А.Л., Решетов И.В., Писарева Т.Н.; статистический анализ — Курди Ф., Курди Я.; подготовка рукописи — Курди Я., Курди Ф.; редактирование и утверждение окончательной версии рукописи — все авторы.

Authors' contributions
Study conception and design — Kurdi Y., Kurdi F., Reshetov I.V.; clinical data collection and systematization — Kurdi Y., Kurdi M., Shiryaev A.A., Sukortseva N.S., Pisareva T.N.; surgical and clinical supervision — Istranov A.L., Reshetov I.V., Pisareva T.N.; statistical analysis — Kurdi F., Kurdi Y.; manuscript drafting — Kurdi Y., Kurdi F.; critical revision and approval of the final manuscript — all authors.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M., Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15(6): 2345-2350.-DOI: 10.1200/JCO.1997.15.6.2345.
2. Krag D.N., Anderson S.J., Julian T.B., et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11(10): 927-933.-DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
3. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2006; 7(12): 983-990.-DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70947-0.
4. Qiu S.Q., Zhang G.J., Jansen L., et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 123: 83-94.-DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.09.010.
5. Manca G., Tardelli E., Rubello D., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technical and clinical appraisal. *Nucl Med Commun*. 2016; 37(6): 570-576.-DOI: 10.1097/MNM.0000000000000489.
6. Yang J., Xu L., Liu P., et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: pitfalls in the application of single tracers. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 3045-3051.-DOI: 10.2147/CMAR.S244806.
7. Teal C.B., Slocum J.P., Akin E.A. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J*. 2005; 11(6): 391-393.-DOI: 10.1111/j.1075-122x.2005.00126.x.
8. Rauch P., Merlin J.L., Leufflen L., et al. Limited effectiveness of patent blue dye in addition to isotope scanning for identification of sentinel lymph nodes: cross-sectional real-life study in 1024 breast cancer patients. *Int J Surg*. 2016; 33: 177-181.-DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.08.002.
9. Varghese P., Abdel-Rahman A.T., Akberali S., et al. Methylene blue dye: a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J*. 2008; 14(1): 61-67.-DOI: 10.1111/j.1524-4741.2007.00520.x.
10. Thevarajah S., Huston T.L., Simmons R.M. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005; 189(2): 236-239.-DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.06.042.
11. Verbeek F.P.R., Troyan S.L., Mieog J.S.D., et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 143(2): 333-342.-DOI: 10.1007/s10549-013-2802-9.
12. Papathemelis T., Jablonski E., Scharl A., et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the Karl Storz VITOM fluorescence camera. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 6251468.-DOI: 10.1155/2018/6251468.
13. Sugie T., Kinoshita T., Masuda N., et al. Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(1): 44-50.-DOI: 10.1245/s10434-015-4809-4.
14. Thongvitokomarn S., Polchai N. Indocyanine green fluorescence versus blue dye or radioisotope regarding detection rate of sentinel lymph node biopsy and nodes removed in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020; 21(5): 1187-1195.-DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.5.1187.
15. Zhang X., Li Y., Zhou Y., et al. Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0155597.-DOI: 10.1371/journal.pone.0155597.
16. Akrida I., Michalopoulos N.V., Lagadinou M., et al. An updated review on the emerging role of indocyanine green (ICG) as a sentinel lymph node tracer in breast cancer. *Cancers* (Basel). 2023; 15(24): 5755.-DOI: 10.3390/cancers15245755.
17. Chang J.M., Leung J.W.T., Moy L., et al. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art. Radiology. 2020; 295(3): 500-515.-DOI: 10.1148/radiol.2020192534.
18. Karakatsanis A., Christiansen P.M., Fischer L., et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of superparamagnetic iron oxide nanoparticles versus 99mTc and patent blue in the detection of sentinel node in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 157(2): 281-294.-DOI: 10.1007/s10549-016-3809-9.

Поступила в редакцию / Received / 22.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 16.07.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Яхйя Курди / Yahya Kurdi / ORCID ID: 0000-0001-9920-1950; eLibrary SPIN: 4922-4009.

Ферял Курди / Feryal Kurdi / ORCID ID: 0000-0003-0529-4872; eLibrary SPIN: 5670-2360.

Мухаммад Курди / Muhammad Kurdi / ORCID ID: 0009-0006-6543-3060; eLibrary SPIN: 8986-1857.

Татьяна Николаевна Писарева / Tatiana N. Pisareva / ORCID ID: 0009-0004-2535-825X; eLibrary SPIN: 9768-8846.

Наталья Сергеевна Сукорцева / Natalya S. Sukortseva / ORCID ID: 0000-0002-7704-1658; eLibrary SPIN: 1728-6019; Author ID (Scopus): 57204624050.

Артем Анатольевич Ширяев / Artem A. Shiryaev / ORCID ID: 0000-0001-9421-420X; eLibrary SPIN: 9117-0810; Researcher ID (WOS): GRO-0779-2022; Author ID (Scopus): 57194059671.

Андрей Леонидович Истранов / Andrey L. Istranov / ORCID ID: 0000-0003-0222-2910; eLibrary SPIN: 5248-0477; Author ID (Scopus): 6503880798.

Игорь Владимирович Решетов / Igor V. Reshetov / ORCID ID: 0000-0002-0909-6278; eLibrary SPIN: 3845-6604; Author ID (Scopus): 6701353127.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 615.849:611.321-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2691

© *А.В. Семенов[1], И.А. Гулидов[1], М.А. Кропотов[1], Н.В. Михайловский[1], В.М. Маевская[5], А.Д. Каприн[2,3,4], С.А. Иванов[1,2]*

Непосредственные результаты ускоренной химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортаноглотки с применением симультанного интегрированного буста

[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
[3]Московский 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
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Российская Федерация

© *Aleksey V. Semenov[1], Igor A. Gulidov[1], Mikhail A. Kropotov[1], Nikolay V. Mikhaylovskiy[1], Varvara M. Mayevskaya[5], Andrey D. Kaprin[2,3,4], Sergey A. Ivanov[1,2]*

Early Outcomes of Accelerated Chemoradiotherapy for Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer with Simultaneous Integrated Boost

[1]A. 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
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation
[3]P. 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
[4]National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[5]National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, the Russian Federation

Введение. Химиолучевая терапия (ХЛТ) на основе препаратов платины — стандарт органосохранного лечения плоскоклеточного рака гортаноглотки, однако возможности оптимизации лучевого компонента, в частности технологии симультанного интегрированного буста (SIB), изучены недостаточно.

Цель. Оценить непосредственные результаты ускоренной ХЛТ с применением SIB при местнораспространенном раке гортаноглотки.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование серии случаев: 37 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортаноглотки (стадии III–IVB, AJCC/UICC 8-е изд.), получавших ХЛТ в 2021–2024 гг. Запланированная суммарная очаговая доза составляла 69,96/59,40/54,12 Гр за 33 фракции.

Результаты. Все 37 пациентов завершили запланированный курс ХЛТ без перерыва. Полный ответ первичной опухоли (CR) достигнут у 32 (86,5 %) больных, общая частота объективного ответа составила 94,6 %. При медиане наблюдения 19 мес. 12- и 24-месячная общая выживаемость составили 94,5 (95 %-ный ДИ: 79,8–98,6 %) и 79,5 % (95 %-ный ДИ: 53,6–91,9 %); 12- и 24-месячный локорегионарный контроль — 82,9 и 65,1 % соответственно. Поздняя

Introduction. Platinum-based chemoradiotherapy (CRT) is the standard organ-preserving treatment for squamous cell carcinoma of the hypopharynx; however, the potential for optimizing the radiotherapy component, in particular the simultaneous integrated boost (SIB) technique, has not been sufficiently studied.

Aim. To evaluate the early outcomes of accelerated CRT with SIB in locally advanced hypopharyngeal cancer.

Materials and Methods. A single-center retrospective case series of 37 patients with histologically confirmed squamous cell carcinoma of the hypopharynx (stages III–IVB, AJCC/UICC 8th edition) who received CRT between 2021 and 2024. The planned total dose was 69.96/59.40/54.12 Gy in 33 fractions.

Results. All 37 patients completed the planned course of CRT without interruption. A complete response (CR) of the primary tumor was achieved in 32 patients (86.5 %), and the overall objective response rate was 94.6 %. At a median follow-up of 19 months, the 12- and 24-month overall survival rates were 94.5 (95 % CI: 79.8–98.6 %) and 79.5 % (95 % CI: 53.6–91.9 %), respectively; the 12- and 24-month locoregional control rates were 82.9 and 65.1 %, respectively. Late

ксеростомия отсутствовала или соответствовала 1-й степени у 81,1 % пациентов. Поздняя дисфагия зарегистрирована у 100 % больных, из них 3–4-й степени — у 21,6 %.

Заключение. ХЛТ с применением SIB при местнораспространенном раке гортаноглотки продемонстрировала высокую частоту полного ответа, удовлетворительные показатели ранней выживаемости и благоприятный профиль поздней токсичности при 100 %-ной завершенности лечения. Высокая частота тяжелых форм поздней дисфагии указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, учитывающих лучевую нагрузку на констрикторы глотки и оптимизацию в их отношении дозиметрического планирования.

Ключевые слова: рак гортаноглотки; химиолучевая терапия; симультанный интегрированный буст; VMAT

Для цитирования: Семенов А.В., Гулидов И.А., Кропотов М.А., Михайловский Н.В., Маевская В.М., Каприн А.Д., Иванов С.А. Непосредственные результаты ускоренной химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортаноглотки с применением симультанного интегрированного буста. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1095–1105.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2691

xerostomia was absent or grade 1 in 81.1 % of patients. Late dysphagia was recorded in 100 % of patients, of whom 21.6 % had grade 3–4.

Conclusion. SIB-based CRT for locally advanced hypopharyngeal cancer demonstrated a high complete response rate, satisfactory early survival, and a favorable late-toxicity profile, with 100 % treatment completion. The high rate of severe late dysphagia indicates the need for further studies that take into account the radiation dose to the pharyngeal constrictors and optimize dosimetric planning with respect to these structures.

Keywords: hypopharyngeal cancer; chemoradiotherapy; simultaneous integrated boost; VMAT

For Citation: Alexey V. Semenov, Igor A. Gulidov, Mikhail A. Kropotov, Nikolay V. Mikhaylovskiy, Varvara M. Mayevskaya, Andrey D. Kaprin, Sergey A. Ivanov. Early Outcomes of Accelerated Chemoradiotherapy for Locally Advanced Hypopharyngeal Cancer with Simultaneous Integrated Boost. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1095-1105.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2691

✉ Контакты: Маевская Варвара Максимовна, varvara.maevskaya@inbox.ru

Введение

Плоскоклеточный рак гортаноглотки остается одной из наиболее прогностически неблагоприятных локализаций среди опухолей головы и шеи (ОГШ). По данным GLOBOCAN 2022, ежегодно в мире регистрируется 86 257 новых случаев (72 077 — у мужчин, 14 180 — у женщин) [1]; наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости отмечаются в Южной и Центральной Азии (2,1 на 100 тыс.) и Восточной Европе (1,5 на 100 тыс.) [2]. В Российской Федерации стандартизованный показатель заболеваемости в 2024 г. составил 0,91 на 100 тыс. населения [3].

Опухоли данной локализации характеризуются преимущественно поздней диагностикой: до 80 % пациентов на момент постановки диагноза имеют III–IV стадии [4]. Пятилетняя общая выживаемость при раке гортаноглотки составляет, в среднем, 30–35 %, что существенно уступает другим локализациям ОГШ [5].

Химиолучевая терапия (ХЛТ) на основе препаратов платины — стандарт органосохранного лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки. Данный подход обоснован результатами рандомизированного исследования EORTC 24891, сохранение гортани путем проведения ХЛТ в котором не сопровождалось ухудшением выживаемости по сравнению с хирургическим подходом и оказалось возможным у 59,5 % больных [6]. Тем не менее, прогноз при местнораспространенных формах остается неудовлетворительным, что обусловливает поиск путей оптимизации лучевого компонента.

Одним из перспективных направлений модернизации лучевой терапии является технология симультанного интегрированного буста (Simultaneous Integrated Boost, SIB), при которой различные терапевтические дозы подводятся к нескольким целевым объемам в рамках единого дозиметрического плана облучения. На область первичной опухоли и клинически определяемых метастазов (объем высокого риска) подводится повышенная разовая доза (обычно 2,1–2,2 Гр), а зоны субклинического поражения облучаются в стандартном или редуцированном режиме (1,6–1,8 Гр). Преимуществами подхода являются: сокращение общего времени лечения (с 35 до 33 фракций), эскалация биологически эквивалентной дозы без удлинения курса и более конформное распределение дозы с потенциально лучшей в сравнении с последовательным бустом защитой критических структур.

Накоплен значительный международный опыт применения SIB при опухолях головы и шеи [7, 8]. В то же время ограничены отечественные данные: в литературе представлены единичные работы по использованию SIB в адъювантном режиме при плоскоклеточном раке ротоглотки и полости рта [9].

Сохраняющиеся неудовлетворительные результаты лечения определяют актуальность изучения возможностей ХЛТ с применением SIB при данной локализации. Цель исследования — оценить непосредственные результаты ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки с применением технологии SIB.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование серии случаев, включавшее пациентов с морфологи-

чески верифицированным местнораспространенным плоскоклеточным раком гортаноглотки (стадии III–IVB по классификации AJCC/UICC 8-го пересмотра), получавших ХЛТ с применением технологии SIB на основе объемно-модулированной дуговой лучевой терапии (VMAT) в период с 2021 по 2024 гг. Лечение пациентов проводилось на базе Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Критерии включения и характеристика пациентов. Критериями включения являлись: морфологически подтвержденный плоскоклеточный рак гортаноглотки, стадия III–IVB (AJCC/UICC, 8-е изд.); статус пациента, соответствующий ECOG 0–2; проведение VMAT с использованием SIB; наличие полных клинических данных о пациенте.

В исследование включены 37 пациентов, из них 30 (81,1 %) мужчин и семь (18,9 %) женщин. Средний возраст составил 58,16 ± 10,0 года. Наличие курения в анамнезе или в процессе лечения зафиксировано у 20 (54,1 %) пациентов, при этом среднее значение индекса «пачка/лет» составило 14,43 ± 5,08.

Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Методика лучевой терапии. Этапы топометрической подготовки, оконтуривания и планирования лучевой терапии проводили согласно рекомендациям DAHANCA-2020 [17], с формированием объемов GTV-T и GTV-N на основе данных клинического осмотра, эндоскопии, КТ, МРТ и/или ПЭТ/КТ, с последующим построением CTV1 как GTV (первичная опухоль и метастатические лимфатические узлы) с отступом 5 мм с учетом естественных анатомических барьеров, CTV2 как GTV с отступом 10 мм (но не более 12 мм от границы GTV) с модификацией по воздуху, ненаполненным полостям и интактной кости и включением зон предполагаемого

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Категория	Абсолютное значение	%	95 %-ный ДИ:
Пол	Мужской	30	81,1	64,8–92,0
	Женский	7	18,9	8,0–35,2
Возраст, лет	58,16 ± 10	–	–	–
Анамнез курения	Есть	20	54,1	36,9–70,5
	Нет	17	45,9	29,5–63,1
Пачка/лет	14,43 ± 5,08	–	–	12,12–16,74
ECOG	0	19	51,4	34,4–68,1
	1	17	45,9	29,5–63,1
	2	1	2,7	0,1–14,2
Стадия	III	15	40,5	24,8–57,9
	IVA	21	56,8	39,5–72,9
	IVB	1	2,7	0,1–14,2
Категория T	1	4	10,8	3,0–25,4
	2	7	18,9	8,0–35,2
	3	16	43,2	27,1–60,5
	4a	10	27,0	13,8–44,1
Распространение GTVp за срединную линию	Нет	10	27,0	13,8–44,1
	Есть	27	73,0	55,9–86,2
Категория N	0	12	32,4	18,0–49,8
	1	9	24,3	11,8–41,2
	2a	3	8,1	1,7–21,9
	2b	6	16,2	6,2–32,0
	2c	6	16,2	6,2–32,0
	3b	1	2,7	0,1–14,2
Режим лечения	Индукционная ПХТ→ДЛТ	11	29,7	15,9–47,0
	Индукционная ПХТ→ХЛТ	17	45,9	29,5–63,1
	ХЛТ	9	24,3	11,8–41,2

ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия; ХЛТ — химиолучевая терапия.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Parameter	Category	n	%	95 % CI
Sex	Male	30	81.1	64.8–92.0
	Female	7	18.9	8.0–35.2
Age, years	58.16 ± 10	–	–	–
Smoking history	Yes	20	54.1	36.9–70.5
	No	17	45.9	29.5–63.1
Pack-years	14.43 ± 5.08	–	–	12.12–16.74
ECOG	0	19	51.4	34.4–68.1
	1	17	45.9	29.5–63.1
	2	1	2.7	0.1–14.2
Clinical stage	III	15	40.5	24.8–57.9
	IVA	21	56.8	39.5–72.9
	IVB	1	2.7	0.1–14.2
T category	1	4	10.8	3.0–25.4
	2	7	18.9	8.0–35.2
	3	16	43.2	27.1–60.5
	4a	10	27.0	13.8–44.1
GTVp extension beyond the midline	No	10	27.0	13.8–44.1
	Yes	27	73.0	55.9–86.2
N category	0	12	32.4	18.0–49.8
	1	9	24.3	11.8–41.2
	2a	3	8.1	1.7–21.9
	2b	6	16.2	6.2–32.0
	2c	6	16.2	6.2–32.0
	3b	1	2.7	0.1–14.2
Treatment regimen	Induction CT → EBRT	11	29.7	15.9–47.0
	Induction CT → CRT	17	45.9	29.5–63.1
	CRT	9	24.3	11.8–41.2

CRT, Platinum-based Chemoradiotherapy; CT, computed tomography; EBRT, External Beam Radiation Therapy.

субклинического распространения, и CTV3, в том числе CTV2 и элективные лимфатические уровни шеи, отобранные в соответствии с N-статусом и латерализацией опухоли; планируемые целевые объемы (PTV1–3) формировали добавлением отступа к соответствующим CTV. С учетом ежедневной верификации положения мишени перед каждым сеансом облучения отступ на PTV у всех больных составлял 3 мм.

Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях с использованием VMAT. Технология SIB предусматривала одновременное подведение различных уровней дозы на три целевых объема в рамках единого плана облучения. Запланированная суммарная очаговая доза составляла 69,96/59,40/54,12 Гр за 33 фракции.

Лекарственную противоопухолевую терапию проводили согласно клиническим рекомендациям NCCN и Минздрава России. Большинству пациентов на первом этапе выполняли индукционную полихимиотерапию (иПХТ) по схеме DCF: доцетаксел 75 мг/м² в/в кап. (день 1) + цисплатин 75 мг/м² в/в кап. (день 1) + 5-фторурацил 750 мг/м²/сут 24-часовой инфузией (дни 1–5); цикл — 21 день, два-три цикла. При остаточной первичной опухоли после иПХТ проводили ХЛТ с карбоплатином AUC 1,5–2 в еженедельном режиме. При полном клиническом ответе первичной опухоли и позитивной динамике регионарного лимфоколлектора после иПХТ выполняли ДЛТ в самостоятельном варианте; этот же вариант использовали при противопоказаниях к дальнейшей лекарственной модификации. Пациентам без этапа иПХТ проводили симультанную ХЛТ с цисплатином (100 мг/м², один раз в 21 день).

В зависимости от режима системной терапии, пациенты были распределены на три группы: индукционная полихимиотерапия по схеме DCF (иПХТ) с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) (иПХТ→ДЛТ) — 11 (29,7 %) пациентов; индукционная полихимиотерапия DCF

с последующей химиолучевой терапией (иПХТ→ХЛТ) — 17 (45,9 %); химиолучевая терапия без предшествующей индукции (ХЛТ) — девять (24,3 %) пациентов.

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнена на Python 3.11 (Python Software Foundation, США) с использованием библиотек *lifelines* (v.0.29) и *scipy* (v.1.14). Количественные переменные с нормальным распределением представлены как M ± SD, при ненормальном распределении — медианой с диапазоном (*min–max*) или интерквартильным размахом (Q1–Q3); качественные показатели — абсолютными значениями и долями (%). 95 %-ные доверительные интервалы для долей рассчитаны точным методом Клоппера — Пирсона. Непосредственный ответ оценивали по критериям RECIST 1.1; общая частота объективного ответа определялась как сумма CR и PR. Раннюю и позднюю токсичность оценивали по CTCAE v.5.0. Анализ выживаемости выполнен методом Каплана — Майера; 95 %-ный ДИ: для функции выживаемости рассчитаны по формуле Гринвуда. Показатели выживаемости представлены в фиксированных временных точках (12 и 24 мес.). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

У большинства пациентов объем первичной опухоли был относительно небольшим: медиана V(GTVp) составила 10,3 см³, медиана суммарного объема клинически определяемых метастатических лимфатических узлов GTVn — 3,7 см³ (0,4–112,0 см³). После формирования клинических объемов облучения медианные значения V(CTV1), V(CTV2) и V(CTV3) составили 57,30, 110,00 и 285,90 см³ соответственно (табл. 2). Таким образом, реализация курса лучевой терапии потребовала покрытия достаточно протяженных зон потенциального субклинического распространения опухоли.

Средняя доза (Dmean) на околоушные слюнные железы оставалась в диапазоне, соответствующем критериям QUANTEC: медиана Dmean для правой и левой околоушных желез составила 24,6 и 23,9 Гр соответственно, с минимальными значениями 13,9 и 12,4 Гр и максимальными 41,0 и 39,8 Гр. В то же время поднижнечелюстные железы подвергались более высокой лучевой нагрузке: медиана Dmean для правой поднижнечелюстной железы составила 55,2 Гр, а средняя доза для левой — 46,5 ± 13,4 Гр (диапазон — 21,2–68,8 Гр). Средняя доза на констриктор глот-

Таблица 2. Дозиметрические показатели и объемы облучения

Показатели	M ± SD / Me	95 %-ный ДИ: / Q_1–Q_3	Min	Max
V(GTVp), Me (см³)	10,3	6,7–23,2	2,5	102,6
V(GTVn), Me (см³)	3,7	1,8–9,7	0,4	112,0
V(CTV1), Me (см³)	57,30	32,50–90,17	17,41	211,60
V(CTV2), Me (см³)	110,00	67,50–178,80	7,80	379,60
V(CTV3), Me (см³)	285,90	247,00–348,00	121,20	684,70
Dmean(Parotid_R), Me (Гр)	24,6	22,3–26,9	13,9	41,0
Dmean (Parotid_L), Me (Гр)	23,9	22,9–25,4	12,4	39,8
Dmean (SMG_R), Me (Гр)	55,2	38,8–61,9	23,3	65,0
Dmean (SMG_L), M ± SD (Гр)	46,5 ± 13,4	42,0–51,0	21,2	68,8
Dmean (Constrictor), Me (Гр)	51,0	46,4–56,8	28,2	63,5

Table 2. Dosimetric parameters and irradiated volumes

Parameter	M ± SD / Me	95 % CI / Q_1–Q_3	Min	Max
V(GTVp), cm³, Me	10.3	6.7–23.2	2.5	102.6
V(GTVn), cm³, Me	3.7	1.8–9.7	0.4	112.0
V(CTV1), cm³, Me	57.30	32.50–90.17	17.41	211.60
V(CTV2), cm³, Me	110.00	67.50–178.80	7.80	379.60
V(CTV3), cm³, Me	285.90	247.00–348.00	121.20	684.70
Dmean (right parotid gland), Gy, Me	24.6	22.3–26.9	13.9	41.0
Dmean (left parotid gland), Gy, Me	23.9	22.9–25.4	12.4	39.8
Dmean (right submandibular gland), Gy, Me	55.2	38.8–61.9	23.3	65.0
Dmean (left submandibular gland), Gy, M ± SD	46.5 ± 13.4	42.0–51.0	21.2	68.8
Dmean (pharyngeal constrictors), Gy, Me	51.0	46.4–56.8	28.2	63.5

ки также была достаточно высокой и достигала 51,0 Гр (28,2–63,5 Гр), что отражает анатомо-топографическую близость данных структур к высокодозным целевым объемам (табл. 2).

Все 37 (100 %) пациентов получили радикальный курс ХЛТ в непрерывном режиме, без вынужденного перерыва.

Явления ранней лучевой токсичности были зарегистрированы у всех 37 пациентов и оценивались по критериям CTCAE. Мукозит слизистой оболочки полости рта и ротоглотки развился у всех пациентов. Преобладала токсичность 3-й степени, которая отмечена у 24 (64,9 %) больных и характеризовалась сливным мукозитом с выраженным болевым синдромом. Мукозит 2-й степени зафиксирован у 12 (32,4 %) пациентов. Лишь у одного (2,7 %) пациента проявления ограничились 1-й степенью токсичности. Лучевой дерматит наблюдался у всех больных, однако, в отличие от мукозита, преобладали начальные проявления: у 23 (62,2 %) пациентов зарегистрирована 1-я степень. Дерматит 2-й степени отмечен у 12 (32,4 %) больных, а тяжелые кожные реакции 3-й степени — лишь у двух (5,4 %) пациентов. Дисфагия различной степени выраженности зафиксирована у всех больных. Наиболее часто регистрировалась дисфагия 2-й степени — у 21 (56,8 %) больного. Дисфагия 3-й степени наблюдалась у восьми (21,6 %) пациентов. В одном (2,7%) случае развилась дисфагия 4-й степени, потребовавшая установки гастростомы. Сухость полости рта являлась одним из наиболее частых побочных эффектов. У большинства пациентов — 27 (73,0 %) — ксеростомия соответствовала 2-й степени. Проявления 3-й степени отмечены у семи (18,9 %) больных, тогда как минимальная выраженность (1-я степень) зафиксирована у трех человек (8,1 %).

Гематологическая токсичность была проанализирована отдельно в зависимости от режима системного лечения. В группе пациентов, получавших индукционную полихимиотерапию по схеме DCF с последующей ДЛТ или ХЛТ (n = 28), нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована у 19 (67,9 %) больных, фебрильная нейтропения — у трех (10,8 %) пациентов. Анемия 3-й степени отмечена у двух (7,1 %) пациентов, тромбоцитопения 3–4-й степени — у двух (7,1 %). Проведение последующего лучевого этапа после иПХТ сопровождалось преимущественно лимфопенией: снижение абсолютного числа лимфоцитов 3–4-й степени отмечено у 14 (50,0 %) пациентов. У четырех из 17 пациентов (23,5 %), получивших иПХТ

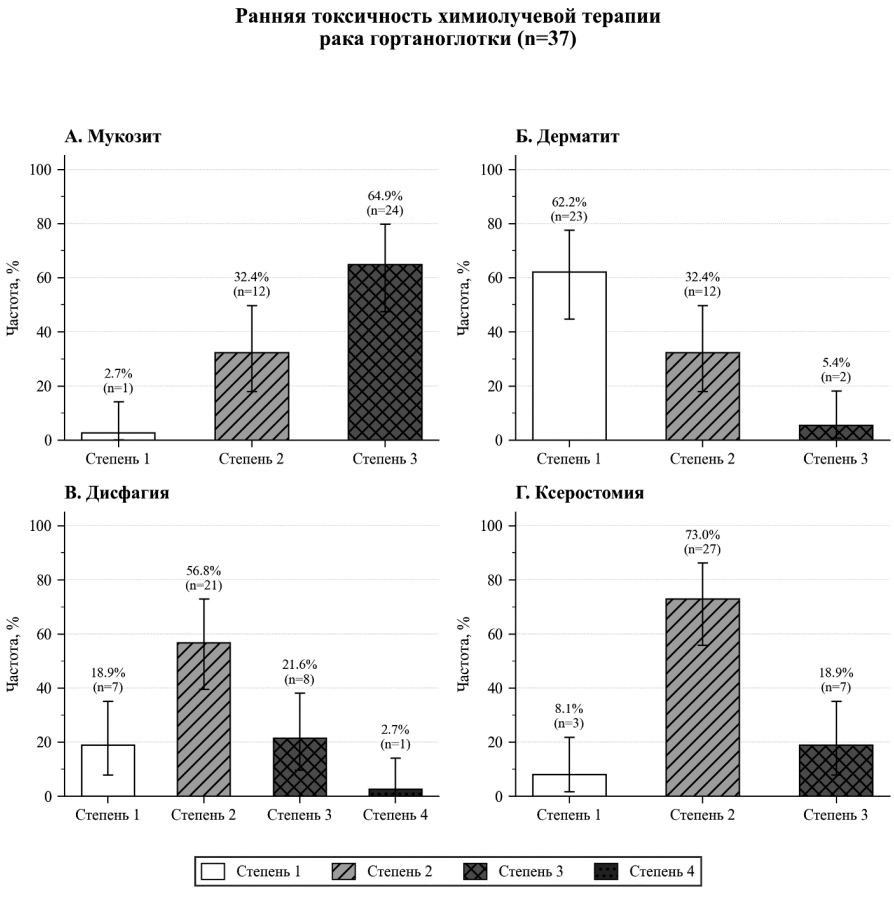


Рис. 1. Структура ранней лучевой токсичности (CTCAE)
Fig. 1. Distribution of acute radiation toxicity according to the CTCAE scale

с последующей ХЛТ с карбоплатином, в процессе лечения зарегистрирована нейтропения 3–4-й степени. В группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия с препаратом Цисплатин без предшествующей иПХТ (n = 9), профиль гематологической токсичности был менее выраженным: нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована у одного (11,1 %) пациента, случаев фебрильной нейтропении не наблюдалось, анемии и тромбоцитопении 3–4-й степени не отмечено.

Непосредственный ответ опухоли после этапа иПХТ оценен у 28 пациентов. Полный ответ (CR), по совокупной оценке, T+N зарегистрирован у четырех (14,3 %) больных, частичный ответ (PR) — у 16 (57,1 %), стабилизация заболевания (SD) — у восьми (28,6 %). Таким образом, частота объективного ответа (CR + PR) после индукционной полихимиотерапии составила 20 из 28 случаев, или 71,4 %. Прогрессирования заболевания на фоне иПХТ не было отмечено. При раздельной оценке полный клинический ответ со стороны первичной опухоли после иПХТ был достигнут у девяти (32,1 %) пациентов, что соответствует примерно трети больных.

Итоговая оценка непосредственного ответа выполнена у всех 37 пациентов для первичной опухоли (T) и у 22 пациентов с исходным поражением регионарных лимфатических узлов (N+) согласно критериям RECIST 1.1.

Со стороны первичной опухоли CR зарегистрирован у 32 (86,5 %) пациентов. PR достигнут у трех (8,1 %) больных. SD отмечена у двух (5,4 %) пациентов. Таким образом,

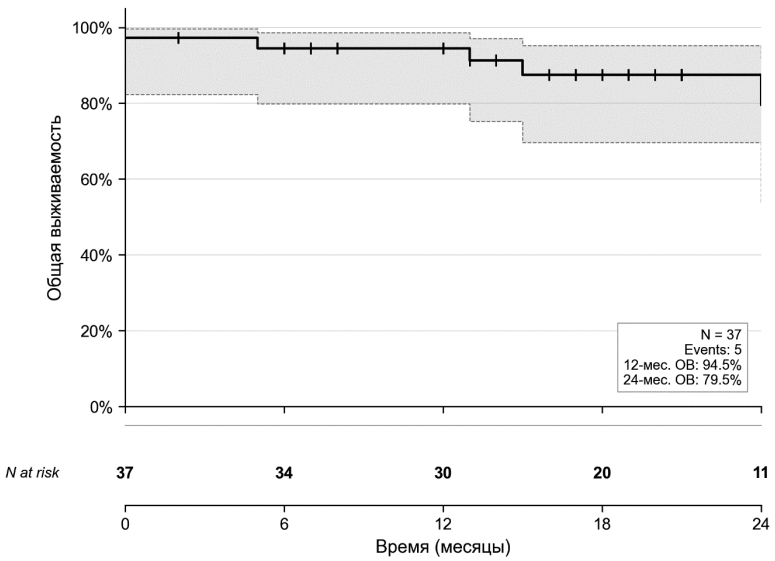


Рис. 2. Общая выживаемость (метод Каплана — Майера)
Fig. 2. Overall survival (Kaplan — Meier method)

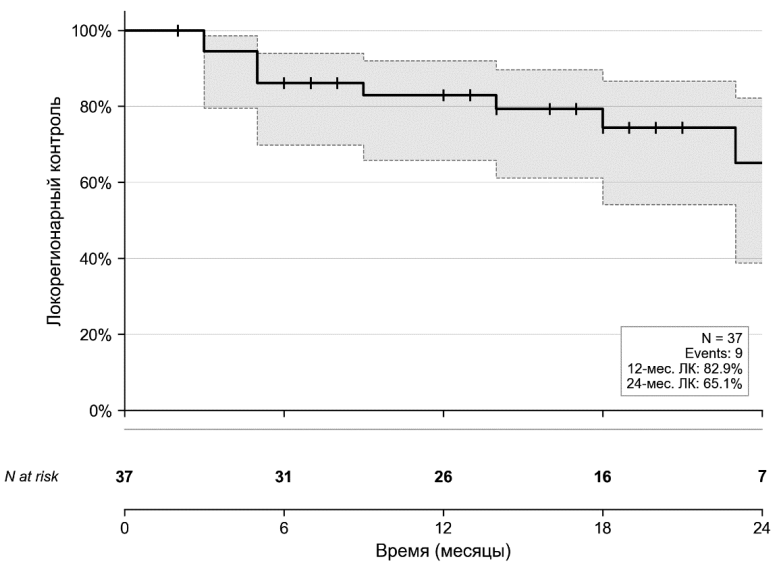


Рис. 3. Локорегионарный контроль (метод Каплана — Майера)
Fig. 3. Locoregional control (Kaplan — Meier method)

CR + PR со стороны первичного очага составила 94,6 % (95 %-ный ДИ: 81,8–99,3 %). Случаев прогрессирования заболевания на фоне лечения зарегистрировано не было. В группе пациентов с поражением регионарных лимфатических узлов (n = 22) полный ответ зафиксирован у 16 (72,7 %) больных. Частичный ответ достигнут у четырех (18,2 %) пациентов, стабилизация — у двух (9,1 %; 95 %-ный ДИ: 1,1–29,2 %). Общая частота объективного ответа со стороны регионарного лимфоколлектора составила 90,9 % (95 %-ный ДИ: 70,8–98,9 %).

При медиане наблюдения 19 мес. за период наблюдения зарегистрировано пять (13,5 %) летальных исходов и девять (24,3 %) случаев локорегионарного рецидива. Анализ общей выживаемости методом Каплана — Майера показал, что медиана общей выживаемости не была достигнута. Показатели 12- и 24-месячной общей выживаемости составили 94,5 (95 %-ный ДИ: 79,8–98,6 %) и 79,5 % (95 %-ный ДИ: 53,6–91,9 %) соответственно (рис. 2). Большинство летальных исходов (три из пяти) были зарегистрированы в период от 13 до 24 мес. наблюдения, при этом один случай ранней смерти (до 1 мес.) был связан с прогрессированием основного заболевания на фоне исходно тяжелого соматического статуса. Медиана локорегионарного контроля также не была достигнута. 12- и 24-месячные показатели составили 82,9 (95 %-ный ДИ: 65,8–92,0 %) и 65,1 % (95 %-ный ДИ: 38,8–82,3 %) соответственно (рис. 3). Обращает на себя внимание, что бóльшая часть рецидивов (пять из девяти; 55,6 %) развилась в течение первых 6 мес. после завершения лечения, что указывает на преимущественно ранний характер прогрессирования. В интервале от 6 до 12 мес. зарегистрировано два рецидива, еще два случая — в период от 12 до 24 мес.

Предварительная оценка поздних лучевых реакций выполнена у всех 37 пациентов по критериям CTCAE v.5.0. Анализировались два наиболее клинически значимых проявления поздней токсичности: дисфагия и ксеростомия. Поздняя дисфагия зарегистрирована у всех 37 (100 %) пациентов. Наиболее часто наблюдалась дисфагия 2-й степени — у 17 (45,9 %) больных. Дисфагия 1-й степени отмечена у 12 (32,4 %) пациентов. Тяжелые формы нарушений глотания зарегистрированы у восьми (21,6 %) больных: токсичность 3-й степени — у шести пациентов (16,2 %), 4-й степени с необходимостью установки гастростомы — у двух (5,4 %) пациентов. Проявления поздней ксеростомии отмечены у 29 (78,4 %) пациентов. У восьми (21,6 %) больных субъективных признаков сухости полости рта не наблюдалось. У большинства пациентов ксеростомия соответствовала 1-й степени — 22 (59,5 %) случая, что отражало клинически незначительное снижение саливации. Ксеростомия 2-й степени с выраженным снижением слюноотделения и потребностью в постоянном увлажнении полости рта зарегистрирована у семи (18,9 %) больных. Проявлений поздней ксеростомии 3-й и 4-й степени не отмечено.

Помимо дисфагии и ксеростомии, проведен анализ иных проявлений поздней лучевой токсичности. Наиболее часто выявляли постлучевой отек мягких тканей области головы и шеи, зафиксированный у 10 (27,0 %) пациентов. Постлучевой фиброз мягких тканей диагностирован у трех (8,1 %) больных, при этом у двух из них фиброз сочетался с отеком. Единичные случаи тяжелых поздних осложнений включали: перихондрит — у одного (2,7 %) пациента, радионекроз с формированием язвенного дефекта в области первичной опухоли — у одного (2,7 %) пациента, стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) до 30–40 % — у одного (2,7 %) пациента.

Обсуждение

Настоящее исследование дополняет данные о применении SIB при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортаноглотки и характеризует результаты лечения в условиях отделения протонной и фотонной терапии МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Полученные ранние показатели выживаемости представляются благоприятными, однако небольшая выборка, неоднородность системного компонента лечения и относительно короткий срок наблюдения ограничивают сопоставление с зарубежными сериями.

В нашей когорте 12- и 24-месячная общая выживаемость составила 94,5 и 79,5 % соответственно. W.Y. Huang и соавт. [10] сообщили о пятилетней ОВ 44 % у 33 пациентов с раком гортаноглотки, получавших IMRT с одновременной химиотерапией. В исследовании W. Liu и соавт. [7] у 27 пациентов с раком гортаноглотки пятилетняя ОВ составила 34,8 %, а пятилетняя локорегионарная выживаемость без прогрессирования — 63,3 %. M.E. Daly и соавт. [11] на выборке из 42 пациентов с раком гортаноглотки (n=23) и гортани (n=19) сообщили о трехлетней ОВ 46 % и локорегионарном контроле 80 %.

L.M. Sad и соавт. [12] изучили результаты SIB–IMRT с одновременным еженедельным введением цисплатина у 22 пациентов с местнораспространенным раком гортаноглотки. В подгруппе самостоятельной ХЛТ (n = 11) двухлетняя ОВ составила 63,3 %, локальный контроль — 63,6 %; в послеоперационной под-

группе (n = 11) — 81,8 и 90,9 % соответственно. Малый размер подгрупп ограничивает интерпретацию этих оценок; локальный контроль не следует отождествлять с локорегионарным. В исследовании A. Fondevilla Soler и соавт. [13] двух- и трехлетняя ОВ составила 87 и 82 % соответственно. Однако из 116 пациентов 71 % имели рак гортани и лишь 29 % — рак гортаноглотки. Поэтому результаты этой смешанной выборки также не являются прямым ориентиром для оценки эффективности самостоятельного органосохраняющего лечения рака гортаноглотки.

В нашей серии 24-месячный локорегионарный контроль составил 65,1 %; пять из девяти локорегионарных рецидивов (55,6 %) выявлены в первые 6 мес. после лечения. Эти наблюдения подчеркивают необходимость тщательной оценки ответа и последующего наблюдения в ранние сроки. Вопрос о сравнительной эффективности SIB и последовательного буста остается отдельной задачей. В популяционном исследовании Y.H. Kuo и соавт. [14] после сопоставления по оценке склонности к назначению лечения анализировали 200 пациентов с раком ротоглотки или гортаноглотки, по 100 в каждой группе. Пятилетняя ОВ составила 47 % при SIB–IMRT и 54 % при последовательном IMRT; статистически значимых различий не выявлено (HR 1,23; 95 %-ный ДИ: 0,84–1,80; p = 0,29).

Профиль острой токсичности в нашей когорте характеризовался высокой частотой мукозита 3-й степени (64,9 %). G. Studer и соавт. [15] в гетерогенной серии из 115 пациентов с опухолями головы и шеи сообщили о мукозите 3-й степени в 15 % случаев. В рандомизированном исследовании A. Grover и соавт. [16] частота острого мукозита 3-й степени в группе SIB составила 40 %, а острой дисфагии 3-й степени — 72 %. Поздняя ксеростомия 2-й степени в нашей серии зарегистрирована у 18,9 % больных, проявлений 3–4-й степени не отмечено. Возможность снижения риска ксеростомии при щажении околоушных желез подтверждена рандомизированным исследованием PARSPORT: через 12 мес. ксеростомия 2-й степени и выше по шкале LENT SOMA выявлена у 15 из 39 оцененных пациентов (38 %) после IMRT и у 25 из 34 (74 %) после конвенционального облучения (p = 0,0027) [18]. Эти результаты обосновывают щажение слюнных желез, но не позволяют непосредственно сравнивать частоту ксеростомии с нашей серией из-за различий в шкалах и сроках оценки. Медианы средней дозы на околоушные железы в нашей когорте (24,6 и 23,9 Гр) могут быть одним из объяснений наблюдавшегося профиля ксеростомии; индивидуальная зависимость между дозой и токсичностью в настоящем исследовании не установлена.

Отдельного внимания заслуживает высокая частота поздней дисфагии, которая зарегистрирована у всех пациентов в ретроспективной выборке нашего исследования, в том числе 3–4-й степени — у 21,6 %. В работе G. Studer и соавт. [15] стойкая дисфагия 3–4-й степени описана у 3 (2,7%) пациентов. В рандомизированном исследовании DARS с участием 112 пациентов оптимизация IMRT для снижения дозы на структуры, участвующие в глотании, улучшила оценку функции глотания по шкале MDADI через 12 мес.: средний показатель составил 77,7 против 70,6 балла при стандартном IMRT (разница 7,2 балла; 95 %-ный ДИ: 0,4–13,9; p = 0,037) [19]. В DARS ограничение средней дозы 50 Гр применяли к частям констрикторов глотки вне высокодозного целевого объема. Поэтому медиана Dmean констриктора 51,0 Гр в нашей серии без сопоставления контуров и индивидуальных доз не доказывает ни превышения аналогичного ограничения, ни причинной связи с дисфагией. Полученные данные обосновывают дальнейшую оценку дозовой нагрузки на структуры глотания и исходной функции глотания.

В нашей когорте перихондрит, радионекроз с язвенным дефектом и стеноз ВСА отмечены в единичных случаях — по одному пациенту (2,7 %). У G. Studer и соавт. [15] зарегистрировано 19 подострых или поздних реакций 3–4-й степени у 18 из 109 пациентов, включая язвенные поражения слизистой, остеорадионекроз и фиброз гортани. Различия в составе осложнений и длительности наблюдения не позволяют трактовать эти данные как подтверждение одинаковой частоты поздних повреждений. Небольшое число событий и медиана наблюдения 19 мес. также не позволяют надежно оценить редкие и отсроченные осложнения.

Все 37 пациентов нашей когорты завершили запланированный лучевой курс без вынужденных перерывов. В исследовании A. Fondevilla Soler и соавт. [13] увеличение общей продолжительности лечения ассоциировалось с повышением риска смерти (HR 1,09; 95 %-ный ДИ: 1,01–1,17; p = 0,02). В исследовании A. Grover и соавт. [16] средняя продолжительность перерывов при SIB–IMRT была меньше, чем при последовательном IMRT: 2,80 против 4,78 дня (p = 0,028). Последнее сравнение относится к режимам 30 и 35 фракций. Сокращение курса до 33 фракций в нашей серии могло способствовать его завершению, однако отсутствие контрольной группы не позволяет установить самостоятельный вклад SIB в соблюдение сроков лечения. Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный одноцентровый дизайн, возможная систематическая ошибка отбора, отсутствие контрольной группы, небольшой объем

выборки (n = 37) и гетерогенность системной терапии. Широкий 95 %-ный ДИ для 24-месячной ОВ (53,6–91,9 %) указывает на неопределенность этой оценки. Медиана наблюдения 19 мес. ограничивает надежность оценки отдаленных результатов и полноту регистрации поздних осложнений. Отсутствие анализа индивидуальной зависимости между дозой, исходной функцией глотания и последующей токсичностью не позволяет объяснить высокую частоту поздней дисфагии исключительно лучевой нагрузкой на констрикторы.

Для подтверждения результатов необходимы многоцентровые проспективные исследования с большей выборкой, сопоставимой контрольной группой и длительным наблюдением. Помимо онкологических исходов, следует оценивать качество жизни, исходную и последующую функцию глотания, потребность в нутритивной поддержке и индивидуальные дозиметрические показатели структур, участвующих в глотании.

Заключение

1. ХЛТ местнораспространенного плоскоклеточного рака гортаноглотки с применением технологии SIB–VMAT (69,96/59,40/54,12 Гр за 33 фракции) продемонстрировала высокую частоту полного ответа первичной опухоли (86,5 %) и удовлетворительные показатели 24-месячной общей выживаемости (79,5 %) и локорегионарного контроля (65,1 %), сопоставимые с результатами ведущих зарубежных центров.

2. Токсичность исследуемого режима была удовлетворительна при 100 %-ной завершенности лечения; благоприятный профиль поздней ксеростомии (отсутствие или 1-я степень у 81,1 % пациентов) свидетельствует об адекватном снижении дозы на околоушные слюнные железы. Высокая частота тяжелых форм поздней дисфагии указывает на необходимость оптимизации дозиметрического планирования с приоритетом снижения дозы на констрикторы глотки. Также требуется проведение дополнительных исследований с оценкой влияния дозы на констриктор на частоту тяжелой дисфагии по достижению медианы наблюдения за группой более трех лет.

3. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения SIB–VMAT как компонента органосохраняющего лечения рака гортаноглотки в рамках проспективных многоцентровых исследований с расширенным сроком наблюдения и всесторонней оценкой качества жизни.

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
This study was conducted 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. Протокол исследования одобрен этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиалом ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with Patient Rights and Bioethical Standards
All procedures involving patients were conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 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.
Authors' contributions
All authors contributed equally to the preparation of this publication: developing the study concept, acquiring and analyzing data, drafting and revising the manuscript, and reviewing and approving the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GLOBOCAN 2022. Hypopharynx fact sheet. Global Cancer Observatory, IARC/WHO. URL: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/5-hypopharynx-fact-sheet.pdf.
2. Jang W., Kim S., Son Y., et al. Global, Regional, and National Burden of Pharyngeal Cancer and Projections to 2050 in 185 Countries: A Population-Based Systematic Analysis of GLOBOCAN 2022. *J Korean Med Sci*. 2025; 40(30): e177.-DOI: 10.3346/jkms.2025.40.e177.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2024; 275.-URL: https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2024. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute. 2024; 275.-URL: https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf (In Rus)].
4. Escalante D., Hohman M.H., Sanders O., et al. Hypopharyngeal Cancer. StatPearls. 2026.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567720/.
5. American Cancer Society. Survival Rates for Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer. Updated May 28, 2026.-URL: https://www.cancer.org/cancer/types/laryngeal-and-hypopharyngealcancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html.
6. Lefebvre J.L., Chevalier D., Luboinski B., et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative

Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(13): 890-899.-DOI: 10.1093/jnci/88.13.890.

7. Liu W.S., Hsin C.H., Chou Y.H., et al. Long-term results of intensity-modulated radiotherapy concomitant with chemotherapy for hypopharyngeal carcinoma aimed at laryngeal preservation. *BMC Cancer*. 2010; 10: 102.-DOI: 10.1186/1471-2407-10-102.
8. Jiang L., Zhang Y., Yang Z., et al. A comparison of clinical outcomes between simultaneous integrated boost (SIB) versus sequential boost (SEQ) intensity modulated radiation therapy (IMRT) for head and neck cancer: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019; 98(34): e16942.-DOI: 10.1097/MD.0000000000016942.
9. Сокуренко В.П., Карпенко А.В., Лущаева Т.А., Понежа Т.Е. Опухоли головы и шеи: адъювантная лучевая терапия в режиме гипофракционирования. *Лучевая диагностика и терапия*. 2022; 13(4): 115-123.-DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123. [Sokurenko V.P., Karpenko A.V., Lushchaeva T.A., Ponezha T.E. Head and neck cancer: hypofractionated adjuvant radiation therapy. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2022; 13(4): 115-123.-DOI: 10.22328/2079-5343-2022-13-4-115-123 (In Rus)].
10. Huang W.Y., Jen Y.M., Chen C.M., et al. Intensity modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for larynx preservation of advanced resectable hypopharyngeal cancer. Radiat Oncol. 2010; 5: 37.-DOI: 10.1186/1748-717X-5-37.
11. Daly M.E., Le Q.T., Jain A.K., et al. Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cancers of the larynx and hypopharynx. Head Neck. 2011; 33(1): 103-111.-DOI: 10.1002/hed.21406.
12. Sad L.M., Khalil M.B., Khedr R.A. SIB-IMRT radiotherapy concomitant with cisplatin in locally advanced hypopharyngeal cancer: safety, feasibility. *Onkologia i Radioterapia = Oncology and Radiotherapy.* 2021; 15(4): 9-14.-URL: https://www.oncologyradiotherapy.com/articles/sibimrt-radiotherapy-concomitant-with-cisplatin-in-locally-advanced-hypopharyngeal-cancer-safety-feasibility-70602.html.
13. Fondevilla Soler A., López-Guerra J.L., García Fernández A., et al. Outcome and toxicity of intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in patients with pharyngo-laryngeal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(7): 881-890.-DOI: 10.1007/s12094-018-1995-0.
14. Kuo Y.H., Liang J.A., Wang T.C., et al. Comparative effectiveness of simultaneous integrated boost vs sequential intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal or hypopharyngeal cancer patients: A population-based propensity score-matched analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(51): e18474.-DOI: 10.1097/MD.0000000000018474.
15. Studer G., Huguenin P.U., Davis J.B., et al. IMRT using simultaneously integrated boost (SIB) in head and neck cancer patients. Radiat Oncol. 2006; 1: 7.-DOI: 10.1186/1748-717X-1-7.
16. Grover A., Soni T.P., Patni N., et al. A randomized prospective study comparing acute toxicity, compliance and objective response rate between simultaneous integrated boost and sequential intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. Radiat Oncol J. 2021; 39(1): 15-23.-DOI: 10.3857/roj.2020.01018.
17. Jensen K., Friborg J., Hansen C.R., et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2020; 151: 149-151.-DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.037.
18. Nutting C.M., Morden J.P., Harrington K.J., et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 127-136.-DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4.
19. Nutting C., Finneran L., Roe J., et al. Dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy versus standard intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer (DARS): a phase 3, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2023; 24(8): 868-880.-DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00265-6.

Поступила в редакцию / Received / 04.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 06.07.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Алексей Владимирович Семенов / Aleksey V. Semenov / ORCID ID: 0000-0001-6434-3174; SPIN: 3901-1289; AuthorID: 926728; Scopus ID: 57200541354.

Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: 0000-0002-2759-297X; SPIN: 2492-5581; AuthorID: 597359; Scopus ID: 6603150052.

Михаил Алексеевич Кропотов / Mikhail A. Kropotov / ORCID ID: 0000-0002-9132-3416; SPIN: 8213-1313; AuthorID: 545180; Scopus ID: 6508073612.

Николай Васильевич Михайловский / Nikolay V. Mikhaylovskiy / ORCID ID: 0000-0001-5961-1111; SPIN: 1015-6883; Author ID: 1039327; Scopus ID: 57223400190.

Варвара Максимовна Маевская / Varvara M. Mayevskaya / ORCID ID: 0009-0000-4812-3542.

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

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

CC BY NC ND

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.329:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

© *Е.А. Тонеев[1,2], Н.В. Деньгина[1], Е.П. Анохина[1], Н.Д. Крымзалова[2], Д.В. Глумнушина[2]*

Сравнение двух режимов одновременной химиолучевой терапии по схемам CROSS и FOLFOX у пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода: одноцентровое когортное исследование с использованием псевдорандомизации

[1]Государственное учреждение здравоохранения «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Российская Федерация

© *Evgeny A. Toneev[1,2], Natalia V. Dengina[1], Ekaterina P. Anokhina[1], Natalia D. Krymzalova[2], Daria V. Glumnushina[2]*

Comparison of Two Concurrent Chemoradiotherapy Approaches Using the CROSS and FOLFOX Regimens in Patients with Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Cohort Study with Propensity Score Matching

[1]State Healthcare Institution Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, the Russian Federation
[2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, the Russian Federation

Введение. Химиолучевая терапия рака грудного отдела пищевода является одним из наиболее распространенных подходов в мультимодальном лечении. Данные о применении режима FOLFOX в составе одновременной химиолучевой терапии в настоящий момент крайне ограничены.

Цель. Сравнить переносимость лечения, непосредственные клинические результаты, патоморфологический ответ у оперированных пациентов и отдаленные онкологические исходы при использовании CROSS и FOLFOX.

Материалы и методы. В одноцентровое наблюдательное когортное исследование включены 132 пациента, получавшие CROSS (n = 104) или FOLFOX (n = 28) с последующей оценкой возможности хирургического этапа. Для уменьшения систематического смещения выполнено сопоставление по индексу склонности (*propensity score matching*) в соотношении 1:2. Проанализированы 84 сопоставленных пациента: 56 в группе CROSS и 28 в группе FOLFOX. Оценивали завершенность химиолучевой терапии, нежелательные явления, клинический полный ответ, частоту выполнения хирургического этапа, патоморфологический регресс по шкале Mandard, общую и безрецидивную выживаемость.

Результаты. Все пациенты завершили запланированный курс химиолучевой терапии. Хирургический этап выполнен у 23 из 56 (41,1 %) пациентов группы CROSS и 11 из 28 (39,3 %) группы FOLFOX (p = 1,000); клинический полный ответ зарегистрирован у 17,9 % в обеих группах. Различия патоморфологического регресса у оперированных пациентов статистически незначимы (p = 0,364). Нейтропения 1–2-й степени наблюдалась у 32,1 и 14,3 %, 3–4-й степени — у 10,7 и 0 % соответственно, фебрильной нейтропении не было. Различия негематологической токсичности статистически незначимы. Медиана общей выживаемости

Introduction. Chemoradiotherapy is one of the most widely used approaches in the multimodal treatment of thoracic esophageal cancer. Evidence on FOLFOX as part of concurrent chemoradiotherapy remains very limited.

Aim. To compare treatment tolerability, immediate clinical outcomes, pathological response in operated patients, and long-term oncological outcomes between the CROSS and FOLFOX regimens.

Materials and Methods. This single-center observational cohort study included 132 patients receiving CROSS (n = 104) or FOLFOX (n = 28), followed by assessment for surgery. Propensity score matching (1:2) was performed to reduce systematic bias. The matched analysis included 84 patients: 56 receiving CROSS and 28 receiving FOLFOX. Outcomes included chemoradiotherapy completion, adverse events, clinical complete response, surgery rate, Mandard tumor regression grade, overall survival, and disease-free survival.

Results. All patients completed the planned chemoradiotherapy course. Surgery was performed in 23/56 (41.1 %) patients in the CROSS group and 11/28 (39.3 %) in the FOLFOX group (p = 1.000). A clinical complete response was achieved in 17.9 % of patients in both groups. Pathological regression among operated patients did not differ significantly (p = 0.364). Grade 1–2 neutropenia occurred in 32.1 and 14.3 % of patients, and grade 3–4 neutropenia in 10.7 % and 0 %, respectively. No febrile neutropenia was observed. Differences in non-hematologic toxicity were not statistically significant. Median overall survival was 15.2 and 23.5 months (log-rank p = 0.241), and

составила 15,2 и 23,5 мес. (*log-rank* p = 0,241), безрецидивной выживаемости у оперированных пациентов — 5,1 и 27,5 мес. соответственно (*log-rank* p = 0,126). В многофакторном анализе режим лечения не был независимым фактором общей или безрецидивной выживаемости.

Заключение. Статистически значимых различий онкологических исходов между CROSS и FOLFOX не выявлено. Нейтропения численно чаще наблюдалась при CROSS. Отсутствие статистической значимости не доказывает эквивалентность режимов. FOLFOX может рассматриваться как клинически приемлемый вариант одновременной химиолучевой терапии у больных плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода, однако полученные данные требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях.

Ключевые слова: рак пищевода; плоскоклеточный рак пищевода; химиолучевая терапия; CROSS; FOLFOX; неоадъювантное лечение

Для цитирования: Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., Крымзалова Н.Д., Глумнушина Д.В. Сравнение двух режимов одновременной химиолучевой терапии по схемам CROSS и FOLFOX у пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода: одноцентровое когортное исследование с использованием псевдорандомизации. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1106-1115.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

disease-free survival among operated patients was 5.1 and 27.5 months, respectively (log-rank p = 0.126). In multivariable analysis, the treatment regimen was not an independent predictor of either survival outcome.

Conclusion. No statistically significant differences in oncological outcomes were found between the CROSS and FOLFOX regimens. Neutropenia was numerically more frequent with CROSS. The absence of statistical significance does not establish equivalence. FOLFOX may be considered a clinically acceptable concurrent chemoradiotherapy option for patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma. However, these findings require confirmation in larger prospective studies.

Keywords: esophageal cancer; esophageal squamous cell carcinoma; chemoradiotherapy; CROSS; FOLFOX; propensity score matching; neoadjuvant treatment

For Citation: Evgeny A. Toneev, Natalia V. Dengina, Ekaterina P. Anokhina, Natalia D. Krymzalova, Daria V. Glumnushina. Comparison of Two Concurrent Chemoradiotherapy Approaches Using the CROSS and FOLFOX Regimens in Patients with Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Cohort Study with Propensity Score Matching. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 00–00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2695

✉ Контакты: Тонеев Евгений Александрович, e.toneev@inbox.ru

Введение

Рак пищевода характеризуется неблагоприятным прогнозом, а выбор предоперационной стратегии определяется гистологическим вариантом опухоли, ее локализацией, стадией заболевания и общим функциональным статусом пациента [1, 2]. Протокол CROSS является одним из наиболее изученных вариантов неоадъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) [3–6]. Режим ХЛТ с использованием схемы химиотерапии (ХТ) FOLFOX рассматривается как возможная альтернатива, однако прямых сравнительных исследований этих режимов немного [7–10]. Вместе с тем данные о сравнении CROSS и FOLFOX в составе одновременной ХЛТ при плоскоклеточном раке пищевода в условиях клинической работы Российской Федерации остаются крайне ограниченными, что определяет актуальность настоящего исследования. Целью работы было сравнить переносимость, непосредственные результаты, патоморфологический ответ и отдаленные онкологические исходы после ХЛТ с использованием режима CROSS и лучевой терапии с химиотерапией FOLFOX у больных с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое наблюдательное когортное исследование 132 пациентов, получивших одновременную ХЛТ по схемам CROSS (n = 104) или FOLFOX (n = 28).

Критериями включения были: возраст 18 лет и старше, морфологически подтвержденный плоскоклеточный рак грудного отдела пищевода, отсутствие отдаленных метастазов на момент начала лечения, проведение одновременной ХЛТ по схеме CROSS или FOLFOX с последующей оценкой возможности хирургического этапа, а также наличие данных о завершенности лечения, токсичности, клиническом ответе и последующем наблюдении. Критериями невключения были: аденокарцинома пищевода или пищеводно-желудочного перехода, опухоль шейного отдела пищевода, наличие отдаленных метастазов, проведение паллиативной лучевой терапии, использование иных схем химиотерапии, предшествующее противоопухолевое лечение по поводу рака пищевода, отсутствие данных для оценки клинического ответа или отдаленных исходов.

Первичное стадирование включало эзофагогастродуоденоскопию с биопсией, КТ органов грудной и брюшной полости с внутривенным контрастированием, а также ПЭТ–КТ при наличии клинических показаний и технической доступности. Эндоскопическое ультразвуковое исследование выполнялось выборочно и не являлось обязательным методом стадирования в данной ретроспективной когорте. Решение о проведении ХЛТ принималось на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта. Одновременную ХЛТ с радикальной целью проводили пациентам, функциональное состояние которых позволяло выполнить запланированную комбинированную программу, функциональный статус не являлся критерием выбора между режимами CROSS и FOLFOX.

После завершения ХЛТ всем пациентам проводилось рестадирование с оценкой клинического ответа, функционального статуса и возможности хирургического этапа. Решение о хирургическом лечении принималось на мультидисциплинарном консилиуме с учетом резектабельности опухоли, общего состояния пациента, операционно-анестезиологического риска, наличия или отсутствия прогрессирования заболевания, а также согласия пациента на операцию. При выявлении клинического полного ответа часть пациентов отказывалась от хирургического этапа в пользу строгого динамического наблюдения. Таким образом, хирургический этап рассматривался как возможный компонент радикальной тактики после ХЛТ, но его выполнение зависело от результатов рестадирования и клинического состояния пациента.

Для уменьшения систематических различий между группами рассчитывали вероятность назначения FOLFOX (*propensity score*) методом бинарной логистической регрессии с включением пола, возраста, индекса массы тела, клинической стадии и индекса коморбидности Чарлсона. Применяли оптимальное сопоставление (*optimal matching*) 1:2 с точным соответствием по полу и клинической стадии, без замены и фиксированного калипера. Баланс оценивали по абсолютным стандартизованным различиям (*standardized mean differences*, SMD) ковариат до и после PSM; |SMD|<0,1 считали показателем хорошего баланса. Дополнительно оценивали перекрытие распределений *propensity score*. После сопоставления в анализ вошли 84 пациента: 28 в группе FOLFOX и 56 в группе CROSS. Лучевую терапию проводили дистанционным фотонным облучением с разовой очаговой дозой 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 45–50,4 Гр. Использовали 3D-конформное или IMRT-планирование с учетом дозиметрических ограничений для легких, сердца и спинного мозга. Локализацию опухоли в грудном отделе пищевода учитывали при контурировании объема облучения; она не определяла выбор режима химиотерапии. Принципы планирования, разовая доза и диапазон суммарной дозы были едиными для обеих групп. При CROSS назначали паклитаксел 50 мг/м² и карбоплатин AUC 2 один раз в неделю на фоне лучевой терапии. При FOLFOX назначали оксалиплатин 85 мг/м² в первый день, лейковорин 200 мг/м² — в первый и второй дни, 5-фторурацил 400 мг/м² — болюсно в первый день с последующей 46-часовой инфузией 2400 мг/м²; всего два курса с интервалом две недели на фоне лучевой терапии. Оценивали завершенность лечения, нежелательные явления по CTCAE 5.0, клинический ответ по RECIST 1.1 и данным метаболического ответа по ПЭТ–КТ, патоморфологический ответ у оперированных пациентов по шкале Mandard, общую и безрецидивную выживаемость. Общую выживаемость рассчитывали во всей сопоставленной когорте от начала лечения до смерти от любой причины или последнего наблюдения. Безрецидивную выживаемость (DFS) рассчитывали только у оперированных пациентов от даты операции до рецидива или смерти; неоперированных пациентов в этот анализ не включали. Административная дата отсечки — 01.01.2026. Медиану продолжительности наблюдения рассчитывали отдельно для каждой группы обратным методом Каплана — Майера.

Статистические расчеты выполняли с использованием программного обеспечения StatTech v.4.8.11 (ООО «Статтех», Россия), а также среды R (версия 4.4.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты

Исходные клинико-демографические характеристики, характеристики опухолевого процесса и параметры лучевой терапии сопоставленных групп представлены в табл. 1, 2.

После сопоставления статистически значимых различий по cT и cN не выявлено. Полное соответствие достигнуто по полу и клинической стадии (|SMD| = 0); для индекса массы тела |SMD| не превышало 0,1. Остаточные различия сохранялись по возрасту (|SMD| = 0,24) и индексу Чарлсона (|SMD| = 0,37), поэтому полного баланса ковариат достичь не удалось. Все пациенты завершили запланированную ХЛТ. Нежелательные явления представлены в табл. 3.

Нейтропения 1–2-й степени численно чаще регистрировалась при CROSS; нейтропения 3–4-й степени отмечена только в этой группе. Межгрупповые различия не достигли статистической значимости. Фебрильной нейтропении не было. Негематологические нежелательные явления преимущественно соответствовали легкой и умеренной степени; значимых различий по их частоте не выявлено (табл. 3).

Хирургический этап был выполнен у 23 из 56 (41,1 %) пациентов группы CROSS и у 11 из 28 (39,3 %) группы FOLFOX (p = 1,000). Тридцатидневная послеоперационная летальность составила 4 из 23 случаев (17,4 %) в группе CROSS и 0 из 11 случаев (0 %) в группе FOLFOX, статистически значимых различий между группами не выявлено (p = 0,280).

Хирургический этап не выполнен у 50 пациентов: 33 в группе CROSS и 17 в группе FOLFOX. Основными причинами отказа от хирургического вмешательства были низкие функциональные резервы и высокий операционно-

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов в сопоставленных группах

Показатели	Категории	Вид лечения		p-value
		CROSS (n = 56)	FolFox (n = 28)	
Пол, абс. (%)	женский	12 (21,4 %)	6 (21,4 %)	1,000
	мужской	44 (78,6 %)	22 (78,6 %)	
Возраст, M (SD)		62,43 (8,18)	60,79 (6,76)	0,362
ИМТ, Me [IQR]		23,50 [20,68; 25,95]	22,23 [18,89; 25,85]	0,310
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	нет гипертензии	17 (30,4 %)	5 (17,9 %)	0,295
	есть гипертензия	39 (69,6 %)	23 (82,1 %)	
ХСН, абс. (%)	ХСН0	39 (69,6 %)	21 (75,0 %)	0,798
	ХСН1	17 (30,4 %)	7 (25,0 %)	
ИБС, абс. (%)	нет	43 (76,8 %)	23 (82,1 %)	0,779
	есть	13 (23,2 %)	5 (17,9 %)	
СД, абс. (%)	есть	12 (21,4 %)	4 (14,3 %)	0,561
	нет	44 (78,6 %)	24 (85,7 %)	
Курение, абс. (%)	нет	21 (37,5 %)	8 (28,6 %)	0,473
	да	35 (62,5 %)	20 (71,4 %)	
Индекс Чарлсона, Me [IQR]		5,00 [4,00; 5,00]	5,00 [5,00; 6,00]	0,124

ИМТ — индекс массы тела; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ГБ — гипертоническая болезнь.

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients in the matched groups

Variable	Category	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p-value
Sex, n (%)	Female	12 (21.4 %)	6 (21.4 %)	1,000
	Male	44 (78.6 %)	22 (78.6 %)	
Age, years, mean (SD)		62,43 (8,18)	60.79 (6.76)	0.362
BMI, kg/m², median [IQR]		23,50 [20,68; 25,95]	22.23 [18.89; 25.85]	0.310
Hypertension, n (%)	Absent	17 (30.4 %)	5 (17.9 %)	0,295
	Present	39 (69.6 %)	23 (82.1 %)	
Chronic heart failure, n (%)	Absent	39 (69.6 %)	21 (75.0 %)	0,798
	Present	17 (30.4 %)	7 (25.0 %)	
Ischemic heart disease, n (%)	Absent	43 (76.8 %)	23 (82.1 %)	0,779
	Present	13 (23.2 %)	5 (17.9 %)	
Diabetes mellitus, n (%)	Present	12 (21.4 %)	4 (14.3 %)	0,561
	Absent	44 (78.6 %)	24 (85.7 %)	
Smoking, n (%)	No	21 (37.5 %)	8 (28.6 %)	0,473
	Yes	35 (62.5 %)	20 (71.4 %)	
Charlson Comorbidity Index, median [IQR]		5,00 [4,00; 5,00]	5.00 [5.00; 6.00]	0.124

BMI, body mass index; CHF, chronic heart failure; IHD, ischemic heart disease; DM, diabetes mellitus; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

анестезиологический риск, прогрессирование либо клинический полный ответ с отказом пациента от операции в пользу строгого динамического наблюдения. У оперированных пациентов значимых различий в распределении степеней регресса по Mandard не выявлено (p = 0,364). TRG1 зарегистрирован у семи из 11 больных группы FOLFOX (63,6 %) и у восьми из 23 группы CROSS (34,8 %); TRG4-5 — у шести из 23 пациентов группы CROSS (26,1 %) и ни у одного пациента группы FOLFOX. Эти наблюдения имеют описательный характер ввиду малого числа оперированных больных. Ассоциации режима лечения и исходных характеристик с отдаленными результатами оценены в многофакторном анализе (табл. 4).

В многофакторной Cox-регрессионной модели режим лечения не являлся независимым фактором, ассоциированным с общей или безрецидивной выживаемостью. Для общей выживаемости статистически значимыми факторами были стадия III–IV по сравнению со

Таблица 2. Характеристики опухолевого процесса и параметры лучевой терапии в сопоставленных группах

Показатели	Категории	Вид лечения		p-value
		CROSS (n = 56)	FolFox (n = 28)	
cT, абс. (%)	cT2	22 (39,3 %)	16 (57,1 %)	0,230
	cT3	33 (58,9 %)	11 (39,3 %)	
	cT4	1 (1,8 %)	1 (3,6 %)	
cN, абс. (%)	N0	20 (35,7 %)	11 (39,3 %)	0,603
	N1	14 (25,0 %)	9 (32,1 %)	
	N2	22 (39,3 %)	8 (28,6 %)	
Протяженность опухоли, M (SD)		51,38 (21,91)	71,79 (29,66)	< 0,001

Table 2. Tumor characteristics and radiotherapy parameters in the matched groups

Variable	Category	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p-value
cT category, n (%)	cT2	22 (39.3 %)	16 (57.1 %)	0.230
	cT3	33 (58.9 %)	11 (39.3 %)	
	cT4	1 (1.8 %)	1 (3.6 %)	
cN category, n (%)	cN0	20 (35.7 %)	11 (39.3 %)	0.603
	cN1	14 (25.0 %)	9 (32.1 %)	
	cN2	22 (39.3 %)	8 (28.6 %)	
Tumor length, cm, mean (SD)		51.38 (21.91)	71.79 (29.66)	< 0.001

cT, clinical primary tumor category; cN, clinical regional lymph node category; SD, standard deviation

Таблица 3. Нежелательные явления при проведении одновременной химиолучевой терапии в сопоставленных группах

Показатель	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p
Нейтропения 1–2-й степени	18 (32,1 %)	4 (14,3 %)	0,114
Нейтропения 3–4-й степени	6 (10,7 %)	0 (0,0 %)	0,172
Фебрильная нейтропения	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	–
Применение Г-КСФ	5 (8,9 %)	0 (0,0 %)	0,164
Тошнота ≥ 1-й степени	23 (41,1 %)	18 (64,3 %)	0,064
Тошнота ≥ 2-й степени	6 (10,7 %)	2 (7,1 %)	0,713
Рвота ≥ 1-й степени	15 (26,8 %)	4 (14,3 %)	0,272
Лучевой эзофагит ≥ 1-й степени	29 (51,8 %)	15 (53,6 %)	1,000
Лучевой эзофагит ≥ 2-й степени	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	1,000
Лучевой дерматит ≥ 1-й степени	26 (46,4 %)	12 (42,9 %)	0,819
Лучевой дерматит ≥ 2-й степени	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)	1,000
Стоматит ≥ 1-й степени	17 (30,4 %)	10 (35,7 %)	0,629
Стоматит ≥ 2-й степени	2 (3,6 %)	2 (7,1 %)	0,598

Степень токсичности оценивали по CTCAE 5.0; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Table 3. Adverse events during concurrent chemoradiotherapy in the matched groups

Variable	CROSS (n = 56)	FOLFOX (n = 28)	p-value
Grade 1–2 neutropenia	18 (32.1 %)	4 (14.3 %)	0.114
Grade 3–4 neutropenia	6 (10.7 %)	0 (0.0 %)	0.172
Febrile neutropenia	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	–
G-CSF administration	5 (8.9 %)	0 (0.0 %)	0.164
Grade ≥ 1 nausea	23 (41.1 %)	18 (64.3 %)	0.064
Grade ≥ 2 nausea	6 (10.7 %)	2 (7.1 %)	0.713
Grade ≥ 1 vomiting	15 (26.8 %)	4 (14.3 %)	0.272
Grade ≥ 1 radiation esophagitis	29 (51.8 %)	15 (53.6 %)	1.000
Grade ≥ 2 radiation esophagitis	1 (1.8 %)	0 (0.0 %)	1.000
Grade ≥ 1 radiation dermatitis	26 (46.4 %)	12 (42.9 %)	0.819
Grade ≥ 2 radiation dermatitis	1 (1.8 %)	0 (0.0 %)	1.000
Grade ≥ 1 stomatitis	17 (30.4 %)	10 (35.7 %)	0.629
Grade ≥ 2 stomatitis	2 (3.6 %)	2 (7.1 %)	0.598

Toxicity was graded according to CTCAE version 5.0. G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

стадиями I–II и индекс массы тела; индекс коморбидности Чарлсона демонстрировал пограничную ассоциацию. В модели выживаемости без прогрессирования (DFS) статистически значимых независимых предикторов выявлено не было, что требует осторожной интерпретации с учетом малого числа оперированных пациентов и ограниченного числа событий. Медиана времени наблюдения, рассчитанная обратным методом Каплана — Майера, составила 52,4 мес. в группе CROSS и 28,2 мес. в группе FOLFOX.

Таблица 4. Многофакторный анализ факторов, ассоциированных с общей и безрецидивной выживаемостью

Переменная	OS: HR (95 % ДИ), p	DFS: HR (95 % ДИ), p
Лечение: FOLFOX vs CROSS	0,67 (0,37–1,21), p = 0,180	0,42 (0,14–1,29), p = 0,130
Возраст, на 1 год	1,03 (0,99–1,07), p = 0,171	1,06 (0,99–1,15), p = 0,115
Пол: мужской vs женский	1,43 (0,71–2,87), p = 0,313	3,04 (0,75–12,39), p = 0,120
Стадия III–IV vs I–II	1,77 (1,03–3,04), p = 0,039	2,50 (0,89–6,97), p = 0,081
ИМТ, на 1 кг/м^2	0,93 (0,87–0,99), p = 0,030	1,00 (0,87–1,16), p = 0,950
Индекс Чарлсона, баллы	1,26 (1,00–1,57), p = 0,050	1,19 (0,76–1,85), p = 0,447

Анализ DFS выполнен у оперированных пациентов; ИМТ — индекс массы тела.

Table 4. Multivariable analysis of factors associated with overall and disease-free survival

Variable	OS: HR (95% CI), p-value	DFS: HR (95% CI), p-value
Treatment: FOLFOX vs. CROSS	0,67 (0,37–1,21), p = 0,180	0,42 (0,14–1.29), p = 0,130
Age, per 1-year increase	1,03 (0,99–1,07), p = 0,171	1,06 (0,99–1,15), p = 0,115
Sex: male vs. female	1,43 (0,71–2,87), p = 0.313	3,04 (0,75–12,39), p = 0,120
Stage III–IV vs. I–II	1,77 (1,03–3,04), p = 0,039	2,50 (0,89–6,97), p = 0,081
BMI, per 1 kg/m² increase	0,93 (0,87–0,99), p = 0,030	1,00 (0,87–1,16), p = 0,950
Charlson Comorbidity Index, per 1-point increase	1,26 (1,00–1,57), p = 0,050	1,19 (0,76–1,85), p = 0,447

DFS analysis was performed in operated patients. BMI, body mass index.

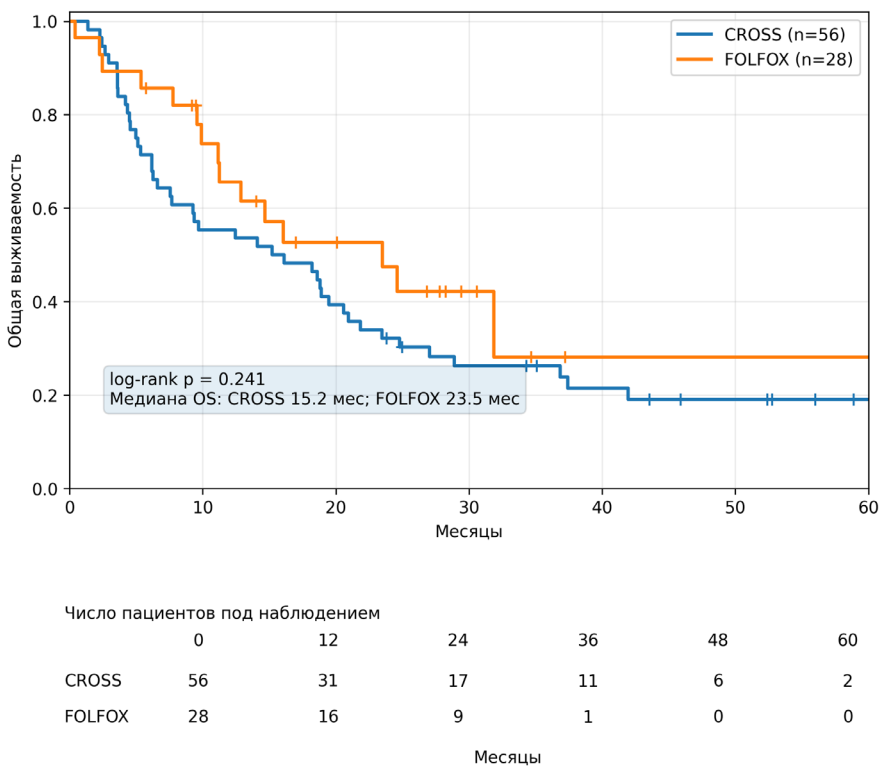


Рис. 1. Общая выживаемость во всей сопоставленной когорте
Fig. 1. Overall survival in the entire matched cohort

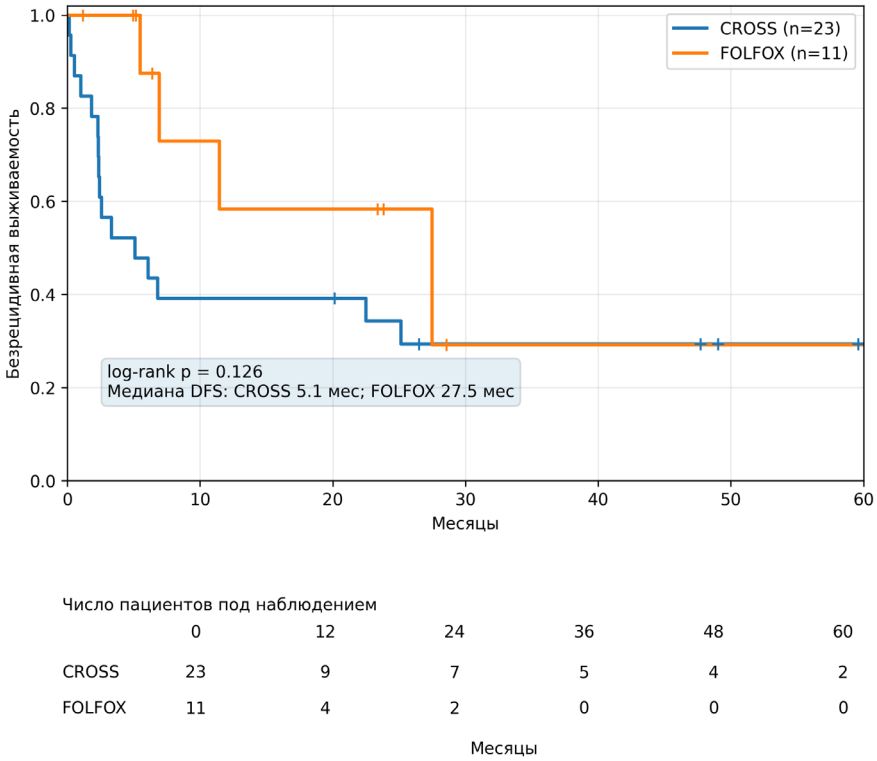


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость у оперированных пациентов
Fig. 2. Disease-free survival in operated patients

Медиана общей выживаемости составила 15,2 мес. в группе CROSS и 23,5 мес. в группе FOLFOX, статистически значимых различий между группами не выявлено (*log-rank* p = 0,241).

Медиана безрецидивной выживаемости составила 5,1 мес. в группе CROSS и 27,5 мес. в группе FOLFOX. Статистически значимых различий между группами не получено (*log-rank* p = 0,126). Низкая медиана DFS в группе CROSS у оперированных пациентов обусловлена тем, что в качестве события учитывали не только рецидив, но и смерть без предшествующего документированного рецидива. Среди 16 событий DFS рецидив был первым событием у семи пациентов, смерть без зарегистрированного рецидива у девяти. Часть летальных исходов относилась к раннему послеоперационному периоду и была связана с хирургическими осложнениями.

Обсуждение

В представленном одноцентровом исследовании после сопоставления групп методом *propensity score matching* статистически значимых различий между CROSS и ХЛТ с использованием FOLFOX по основным клиническим и онкологическим исходам у пациентов с плоскоклеточным раком грудного отдела пищевода не выявлено. Все пациенты завершили запланированный курс ХЛТ, частота клинического полного ответа и выполнения хирургического этапа была сходной. Нейтропения численно чаще регистрировалась при CROSS, причем случаи 3–4-й степени отмечались только в этой группе. По негематологической токсичности статистически значимых различий не установлено. Эти результаты следует рассматривать с учетом небольшого объема выборки и особенностей отбора пациентов для операции.

CROSS остается одним из наиболее изученных режимов неоадъювантной ХЛТ при резектабельном плоскоклеточном раке пищевода [4, 11]. При десятилетнем наблюдении преимущество ХЛТ с последующей операцией сохранялось: общая выживаемость составила 38 против 25 % после только хирургического лечения [5]. Однако исходное исследование включало отобранных пациентов 18–75 лет, со статусом ECOG ≤ 2 и потерей массы тела ≤ 10 %, что ограничивает распространение его результатов на более широкую популяцию. В исследовании H. Wang и соавт. с участием 3301 пациента расширение критериев CROSS не сопровождалось увеличением частоты полного патоморфологического ответа и радикальных операций, но было связано с более высокой частотой послеоперационных осложнений (61,8 против 58,3 %) и летальности (4,6 против 3,2 %) [12]. Последующий анализ той же группы показал связь худшей общей выживаемости прежде всего с возрастом

старше 75 лет, потерей массы тела более 10 % и менее благоприятным статусом ECOG [13]. Метаанализ Z. Liang и соавт., объединивший семь рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 1372 пациентов, подтвердил преимущество неоадъювантной ХЛТ перед ХТ по выживаемости, полному патоморфологическому ответу и частоте R0-резекций, одновременно показав более высокую послеоперационную летальность и частоту нежелательных явлений ≥ 3-й степени [14]. Следовательно, при оценке альтернатив CROSS необходимо учитывать как противоопухолевую эффективность, так и переносимость лечения и результаты хирургического этапа.

Данные о применении FOLFOX в сочетании с лучевой терапией при раке пищевода ограничены. Среди опубликованных работ значительную часть составляют исследования специально отобранных больных, которым противопоказан цисплатин, либо пациентов, получавших самостоятельную радикальную ХЛТ. В нашей когорте после ХЛТ предусматривалась оценка возможности операции, однако хирургический этап был выполнен менее чем у половины пациентов каждой группы. Это обстоятельство необходимо учитывать при сопоставлении собственных результатов с литературными данными о неоадъювантном лечении.

В РКИ T. Conroy и соавт. при самостоятельной радикальной ХЛТ местнораспространенного рака пищевода FOLFOX не улучшал выживаемость без прогрессирования по сравнению с 5-фторурацилом и цисплатином: медианы составили 9,7 и 9,4 мес. соответственно (ОР 0,93; p = 0,64). Вместе с тем при FOLFOX наблюдалось меньше летальных исходов, связанных с непереносимостью лечения (1 против 6), и реже повышался уровень креатинина [7]. В последующих небольших исследованиях применения FOLFOX при плоскоклеточном раке пищевода также были получены удовлетворительные результаты [10, 15]. В ретроспективной работе M. Yada и соавт. оценивали радикальную ХЛТ с FOLFOX у 15 пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком пищевода и противопоказаниями к цисплатину. Несмотря на неблагоприятный профиль больных (медиана возраста — 72,5 года), все завершили два курса FOLFOX и запланированную лучевую терапию; полный клинический ответ зарегистрирован в 40,0 % случаев, а шестимесячная общая выживаемость составила 85,7 % [8]. Эти публикации подтверждают возможность применения режима в изученных клинических ситуациях, но не дают окончательного ответа о его сравнительной эффективности как компонента неоадъювантной ХЛТ. Различия показаний и последующей лечебной тактики ограничивают прямое сравнение с нашей когортой.

Статистически значимых различий по общей выживаемости и безрецидивной выживаемости у оперированных пациентов не выявлено; в многофакторных моделях режим ХЛТ также не был независимым фактором этих исходов. Однако отсутствие статистической значимости не доказывает эквивалентность или не меньшую эффективность FOLFOX по сравнению с CROSS. Исследование имело ретроспективный дизайн и ограниченный объем выборки и не было спланировано для проверки не меньшей эффективности. Отдельной осторожности требует оценка безрецидивной выживаемости, проведенная только в небольшой подгруппе оперированных больных с ограниченным числом событий.

Частота TRG1 у оперированных пациентов была численно выше при FOLFOX: семь из 11 (63,6 %) против восьми из 23 (34,8 %) при CROSS. TRG4–5 в группе FOLFOX не наблюдались. Однако статистически значимых различий в распределении степеней регресса по Mandard не выявлено (p = 0,364). Поэтому результаты оценки патоморфологического ответа имеют описательный характер и требуют подтверждения в более крупной выборке. В систематическом обзоре и метаанализе C. Gaber и соавт., включившем 84 исследования и 6451 пациента с неметастатическим раком пищевода, частота полного патоморфологического ответа после неоадъювантной ХЛТ при плоскоклеточном раке составляла 32 % (95 %-ный ДИ: 26–39 %), после неоадъювантной ХТ 9 % (95 %-ный ДИ: 6–14 %) [16]. Эти данные характеризуют выраженность ответа на ХЛТ, однако сами по себе не позволяют судить о преимуществах отдельных режимов в нашей когорте.

Прямое сопоставление частоты полного ответа также ограничено различиями режимов ХЛТ и доз лучевой терапии в исследованиях, включенных в метаанализ.

Основные ограничения исследования — это ретроспективный одноцентровый дизайн, небольшая группа FOLFOX и малое число оперированных пациентов. PSM не обеспечил полного баланса ковариат: сохранялись остаточные различия по возрасту (|SMD| = 0,24) и индексу коморбидности Чарлсона (|SMD| = 0,37). Нельзя исключить остаточное смешение, не устраненное сопоставлением и многофакторной корректировкой. Это ограничивает оценку самостоятельного влияния режима ХЛТ и требует осторожности при интерпретации наблюдаемых различий. Вместе с тем исследование отражает результаты лечения пациентов с потенциально резектабельным плоскоклеточным раком пищевода в повседневной клинической практике.

Полученные результаты поддерживают дальнейшее изучение FOLFOX в составе ХЛТ. Для определения его места в лечении плоскоклеточного рака пищевода необходимы многоцентровые проспективные исследования с достаточной статистической мощностью и стандартизированными критериями отбора пациентов.

Заключение

1. В сопоставленной одноцентровой когорте статистически значимых различий между CROSS и FOLFOX по основным клиническим и онкологическим исходам не выявлено. Все пациенты завершили запланированную ХЛТ.

2. Нейтропения 1–2-й степени численно чаще отмечалась при CROSS, а 3–4-й степени — только в этой группе; различия не достигли статистической значимости. Частота TRG1 была численно выше при FOLFOX, однако распределение степеней регресса значимо не различалось. Ретроспективный дизайн, остаточный дисбаланс групп и небольшая хирургическая подгруппа ограничивают выводы: результаты не доказывают эквивалентность режимов или преимущество одного из них.

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 принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.) и одобрено Этическим комитетом, протокол № 5 от 1 июня 2022 г.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 revision) and was approved by the local Ethics Committee (Protocol No. 5, 1 June 2022).

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Тонеев Е.А. — концепция исследования, сбор и анализ клинического материала, написание текста;
Деньгина Н.В. — дизайн исследования, интерпретация данных и редактирование;
Анохина Е.П., Крымзалова Н.Д. — сбор материала, обзор литературы и подготовка рукописи;
Глумнушина Д.В. — статистический анализ и интерпретация результатов.
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
The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.
Toneev E.A. — study concept, clinical data collection and analysis, manuscript drafting;
Dengina N.V. — study design, data interpretation and editing;
Anokhina E.P., Krymzalova N.D. — data collection, literature review and manuscript preparation;
Glumnushina D.V. — statistical analysis and interpretation of the results.
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. 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: 10.3322/caac.21834.
2. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Деньгина Н.В., et al. Результаты комбинированного и химиолучевого лечения больных раком грудного отдела пищевода по данным регионального онкологического центра. *Сибирский онкологический журнал*. 2023; 22(5): 84-95.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95. [Toneev E.A., Pikin O.V., Dengina N.V., et al. Results of combined and chemoradiation treatment of patients with thoracic esophageal cancer according to the data of the regional cancer center. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(5): 84-95.-DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-84-95 (In Rus)].
3. Тонеев Е.А., Пикин О.В., Мартынов А.А., et al. Хирургическое и комплексное лечение больных раком грудного отдела пищевода в региональном онкологическом центре. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2023; 65(5): 579-588.-DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588. [Toneev E.A., Pikin O.V., Martynov A.A., et al. Surgical and multimodality treatment of patients with cancer of the thoracic esophagus in the regional oncology center. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya= Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023; 65(5): 579-588.-DOI: 10.24022/0236-2791-2023-65-5-579-588 (In Rus)].
4. van Hagen P., Hulshof M.C.C.M., van Lanschot J.J.B., et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2074-2084.-DOI: 10.1056/NEJMoa1112088.
5. Eyck B.M., van Lanschot J.J.B., Hulshof M.C.C.M., et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(18): 1995-2004.-DOI: 10.1200/JCO.20.03614.
6. van Laarhoven H., Verhoeven R.H.A., van Berge Henegouwen M., et al. Real-world outcomes of the CROSS regimen in patients with resectable esophageal or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: a nationwide cohort study in the Netherlands. *EClinicalMedicine*. 2025; 80: 103067.-DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.103067.
7. Conroy T., Galais M.P., Raoul J.L., et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial.

Lancet Oncol. 2014; 15(3): 305-314.-DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.

8. Yada M., Yamamoto S., Honma Y., et al. Retrospective analysis of definitive chemoradiotherapy with FOLFOX in patients with esophageal cancer intolerant to cisplatin. *In Vivo*. 2024; 38(2): 761-766.-DOI: 10.21873/invivo.13499.
9. Kadono T., Yamamoto S., Hirose T., et al. Safety and short-term efficacy of preoperative FOLFOX therapy in patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma who are ineligible for cisplatin. *Esophagus*. 2023; 20(1): 109-115.-DOI: 10.1007/s10388-022-00951-4.
10. Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Шагдалеев Р.Ф., et al. Опыт применения химиолучевого лечения рака пищевода с использованием химиотерапии по схеме FOLFOX. *Медицинский совет*. 2024; 18(21): 62-69.-DOI: 10.21518/ms2024-527. [Toneev E.A., Dengina N.V., Shagdaleev R.F., et al. The experience of using chemoradiotherapy for esophageal cancer with the FOLFOX chemotherapy regimen. *Meditsinskiy Sovet= Medical Council*. 2024; 18(21): 62-69.-DOI: 10.21518/ms2024-527 (In Rus)].
11. Тонеев Е.А., Деньгина Н.В., Анохина Е.П., et al. Результаты химиолучевого лечения рака грудного отдела пищевода в режиме CROSS. *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 24(3): 103-113.-DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113. [Toneev E.A., Dengina N.V., Anokhina E.P., et al. Results of chemoradiotherapy with CROSS regimen for middle third esophageal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2025; 24(3): 103-113.-DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-103-113 (In Rus)].
12. Wang H.H., de Heer E.C., Hulshoff J.B., et al. Effect of extending the original CROSS criteria on tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer patients: a national multicenter cohort analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(7): 3951-3960.-DOI: 10.1245/s10434-020-09372-y.
13. Wang H.H., Nolte I.M., Verhoeven R.H.A., et al. Impact of extending the original criteria in the Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer followed by Surgery Study (CROSS) regimen on treatment outcome in locally advanced esophageal cancer patients. *ESMO Open*. 2025; 10(5): 105098.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.105098.
14. Liang Z., Chen T., Li W., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced esophageal cancer: an updated meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2024; 103(3): e36785.-DOI: 10.1097/MD.0000000000036785.
15. Shiraishi K., Okada M., Yamamoto S., et al. The efficacy and safety of FOLFOX therapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 8031.-DOI: 10.1038/s41598-025-92657-7.
16. Gaber C.E., Sarker J., Abdelaziz A.I., et al. Pathologic complete response in patients with esophageal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2024; 13(4): e7076.-DOI: 10.1002/cam4.7076.

Поступила в редакцию / Received / 05.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 11.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Александрович Тонеев / Evgeny A. Toneev / ORCID ID: 0000-0001-8590-2350; eLibrary SPIN: 2236-3277.

Наталья Владимировна Деньгина / Natalia V. Dengina / ORCID ID: 0000-0002-6608-2745.

Екатерина Павловна Анохина / Ekaterina P. Anokhina / ORCID ID: 0000-0002-8121-4654.

Наталия Дмитриевна Крымзалова / Natalia D. Krymzalova / ORCID ID: 0009-0001-0777-0142.

Дарья Валериевна Глумнушина / Daria V. Glumnushina / ORCID ID: 0009-0000-3679-7187.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2837

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.33-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2837

© *И.А. Рожков, Н.С. Бесова, А.Е. Калинин, М.В. Черных, И.С. Стилиди*

Гемостатическая лучевая терапия при опухолевом кровотечении из первичной опухоли желудка: промежуточные результаты проспективного исследования

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

© *Ivan A. Rozhkov, Natalia S. Besova, Alexey E. Kalinin, Marina V. Chernykh, Ivan S. Stilidi*

Hemostatic Radiotherapy for Primary Gastric Tumor Bleeding: Interim Results of a Prospective Study

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

Введение. Кровотечение из первичной опухоли — частое осложнение местнораспространенного и диссеминированного рака желудка, которое может привести к анемии и вынуждает откладывать системное лечение. При неэффективности эндоскопического и эндоваскулярного гемостаза возможно применение дистанционной лучевой терапии, однако общепринятого режима фракционирования на сегодняшний день нет.

Цель. Оценить эффективность и безопасность ускоренного режима гемостатической дистанционной лучевой терапии у больных раком желудка с кровотечением из первичной опухоли.

Материалы и методы. Одноцентровое проспективное одногрупповое исследование I–II фазы с бесшовным дизайном. В промежуточный анализ вошли 66 больных с морфологически верифицированным раком желудка и состоявшимся или продолжающимся кровотечением из первичной опухоли (тип Ib, IIa, IIb или IIc по классификации Forrest), пролеченных в 2022–2025 гг. Облучение проводили в разовой очаговой дозе 3,7 Гр до суммарной очаговой дозы 14,8 Гр за четыре фракции, по две фракции в сутки с интервалом не менее 6 ч (BED10 20,3 Гр; EQD2 16,9 Гр), в технологиях IMRT/VMAT с ежедневным контролем положения пациента по изображениям. В объем облучения включали весь желудок. Первичная конечная точка — отсутствие клинически значимого кровотечения в течение первого месяца после окончания курса (критерии ISTH). Острую токсичность оценивали по CTCAE v5.0.

Результаты. Гемостаз достигнут у 51 из 66 больных: 77,3 % (95 %-ный ДИ Клоппера — Пирсона 65,3–86,7 %; односторонний точный биномиальный тест, p = 0,002 при H0: p ≤ 0,60). Гемостаз не достигнут у пяти больных (7,6 %). Еще у 10 больных (15,2 %) первичную точку оценить не удалось из-за выбывания из-под наблюдения или смерти от причин, не связанных с кровотечением; в основном анализе эти наблюдения учтены как неуспехи. Нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с облучением, не зарегистрировано.

Выводы. Ускоренный курс (3,7 Гр × 4 фракции, 14,8 Гр за двое суток) останавливает кровотечение у 77,3 % больных местнораспространенным и диссеминированным ра-

Introduction. Bleeding from the primary tumor is a common complication of locally advanced and metastatic gastric cancer. It may lead to anemia and often delays systemic treatment. When endoscopic and endovascular hemostasis fails, external beam radiotherapy can be used; however, no generally accepted fractionation regimen has been established to date.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of an accelerated hemostatic external beam radiotherapy regimen in gastric cancer patients with bleeding from the primary tumor.

Materials and Methods. This was a single-center, prospective, single-arm, seamless phase I/II clinical trial. The interim analysis included 66 patients with morphologically verified gastric cancer and recent or ongoing bleeding from the primary tumor (Forrest type Ib, IIa, IIb or IIc) treated in 2022–2025. Radiotherapy was delivered at a single dose of 3.7 Gy to a total dose of 14.8 Gy in 4 fractions (two fractions daily with an interval of at least 6 hours; BED_{10} 20.3 Gy; EQD_2 16.9 Gy) using IMRT/VMAT with daily image-guided patient positioning. The target volume included the whole stomach. The primary endpoint was the absence of clinically significant bleeding within 1 month after completion of radiotherapy (ISTH criteria). Acute toxicity was graded according to CTCAE v5.0.

Results. Hemostasis was achieved in 51 of 66 patients: 77.3 % (95 % Clopper — Pearson CI 65.3–86.7 %; one-sided exact binomial test, p = 0.002 under H_0: p ≤ 0.60). Hemostasis was not achieved in 5 patients (7.6 %). In another 10 patients (15.2 %) the endpoint could not be assessed because of loss to follow-up or death unrelated to bleeding; these were counted as failures in the main analysis. No radiation-related grade 3–4 adverse events were recorded.

Conclusion. The accelerated regimen (3.7 Gy × 4 fractions; 14.8 Gy over 2 days) achieves hemostasis in 77.3 % of patients with locally advanced and metastatic gastric cancer

ком желудка и не сопровождается тяжелой лучевой токсичностью. Набор больных и оценка отсроченных исходов продолжаются.

Ключевые слова: рак желудка; опухолевое кровотечение; гемостатическая лучевая терапия; гипофракционирование; паллиативное лечение

Для цитирования: Рожков И.А., Бесова Н.С., Калинин А.Е., Черных М.В., Стилиди И.С. Гемостатическая лучевая терапия при опухолевом кровотечении из первичной опухоли желудка: промежуточные результаты проспективного исследования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1116–1123.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2837

without severe radiation toxicity. Patient accrual and assessment of long-term outcomes are ongoing.

Keywords: gastric cancer; tumor bleeding; hemostatic radiotherapy; hypofractionation; palliative treatment

For Citation: Ivan A. Rozhkov, Natalia S. Besova, Alexey E. Kalinin, Marina V. Chernykh, Ivan S. Stilidi. Hemostatic radiotherapy for primary gastric tumour bleeding: Interim results of a prospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1116–1123.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2837

✉ Контакты: Рожков Иван Алексеевич, i.rozhkov@ronc.ru

Введение

Рак желудка остается одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований: по данным GLOBOCAN 2022, он занимает пятое место в мире и по заболеваемости, и по смертности [1]. В России в 2024 г. выявлено 33 473 новых случая, «грубый» показатель заболеваемости составил 22,91 на 100 тыс. населения; за десятилетие 2014–2024 гг. стандартизованный показатель снизился с 14,77 до 11,30 на 100 тыс. населения [2]. Опухоль по-прежнему выявляется поздно: в 2023 г. на III стадию пришлось 18,8 % случаев, на IV — 35,6 % [3].

Кровотечение из первичной опухоли — одно из самых тяжелых осложнений распространенного рака желудка. Оно приводит к анемии и повторным гемотрансфузиям, увеличивает число госпитализаций и часто заставляет прерывать противоопухолевое лечение [4]. При диффузно-инфильтративном росте и распаде опухоли эндоскопический гемостаз технически труден и малоэффективен, а селективная эмболизация и операция у соматически отягощенных больных сопряжены с высоким риском осложнений [4].

Дистанционную лучевую терапию применяют для остановки опухолевого кровотечения с 1970-х гг. [5, 6]. Гемостатическое действие связывают с повреждением эндотелия опухолевых сосудов и тромбозом капилляров, с повышением адгезии тромбоцитов, а в более отдаленные сроки — с фиброзом сосудов и регрессией опухоли [7].

Оптимальный режим фракционирования до сих пор не установлен. В многоцентровой ретроспективной серии K. Takeda и соавт. (Япония; 120 курсов у 117 больных) гемостаз достигнут в 59,6 % случаев, а более высокая биологически эффективная доза оказалась независимым предиктором ответа при многофакторном анализе (отношение шансов (ОШ): 43,44; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ): 2,48–761,55; p = 0,01) [8]. В первом многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании JROSG 17-3 (T. Saito и соавт.; n = 55) ответ к четвертой неделе составил 53 % в популяции intention-to-treat (ITT) и 78 % среди больных, доступных для оценки; разница объясняется ранней смертностью в группе ITT и выбыванием из-под наблюдения [9]. Применяемые на практике режимы варьируют от однократного облучения до 30 Гр за 10 фракций [10, 11].

У больных с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, которым необходимо как можно скорее вернуться к системной терапии, самостоятельное значение приобретает длительность курса лучевой терапии. Исходя из этого, был разработан ускоренный режим облучения, основной задачей которого стала максимально высокая доза за минимальное время (48 ч).

Цель работы — оценить эффективность и безопасность ускоренного режима гемостатической дистанционной лучевой терапии (3,7 Гр × 4 фракции, 14,8 Гр за двое суток) у больных раком желудка с кровотечением из первичной опухоли по данным промежуточного анализа.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Одноцентровое проспективное одногрупповое исследование I–II фазы с бесшовным дизайном. Первые 10 больных составили группу, в которой проводилась оценка безопасности: набор продолжен после того, как все 10 пациентов были прослежены в течение 90 дней после завершения курса и не было зарегистрировано токсичности 4–5-й степени по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, связанной с проведением лучевой терапии. Настоящий промежуточный анализ выполнен на 66 больных и охватывает первичную конечную точку и профиль острой лучевой токсичности.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол от 16.12.2022) до включения первого больного. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения и невключения. В анализ включали больных 18 лет и старше с морфологически верифицированным раком желудка

и кровотечением из опухоли типа Ib, IIa, IIb или IIc по классификации Forrest [12], подтвержденным эзофагогастродуоденоскопией, при функциональном статусе ECOG 0–3 и подписанном информированном согласии. Не включали больных с ECOG 4, ожидаемой продолжительностью жизни менее одного месяца, субкомпенсированным и декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка, перфорацией или подозрением на перфорацию желудка, а также с активным жизнеугрожающим кровотечением (тип Ia по Forrest), требующим экстренной операции. Классификация Forrest создавалась для язвенных кровотечений, но широко используется и для опухолевых поражений [4].

Характеристика больных. В промежуточный анализ включены 66 больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2022 по 2025 г. Демографические и клинические характеристики приведены в табл. 1.

Конечные точки и сроки наблюдения. Первичная конечная точка — отсутствие клинически значимого кровотечения в течение первого месяца после окончания лучевой терапии. Клинически значимым считали кровотечение, отвечающее хотя бы одному критерию: снижение уровня гемоглобина на 20 г/л и более относительно значения перед началом облучения; потребность в трансфузии двух и более доз эритроцитсодержащих компонентов; необходимость дополнительного гемостатического вмешательства (эндоскопического, эндоваскулярного или хирургического); смерть, связанная с продолжающимся или рецидивным кровотечением. Определение основано на критериях большого кровотечения Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [13]. Эндоскопическую оценку проводили по классификации Forrest [12].

Вторичные конечные точки — доля больных без клинически значимого кровотечения через 3 мес., доля больных, прошедших запланированные курсы системной терапии, и общая выживаемость. Результаты анализа вторичных конечных точек будут представлены в последующих публикациях. В настоящем анализе оценивали только первичную точку и острую токсичность, связанную с проведением лучевой терапии по CTCAE v5.0 [14].

Анализируемые переменные. Анализировали пол, возраст, функциональный статус ECOG,

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных (n = 66)

Характеристика	Значение / n (%)
Возраст, лет — медиана (диапазон)	62 (41–79)
Пол: мужчины / женщины	45 (68,2) / 21 (31,8)
Функциональный статус ECOG 0–1 / 2–3	43 (65,2) / 23 (34,8)
Клиническая стадия (TNM, 8-я редакция): III / IV	34 (51,5) / 32 (48,5)
Отдаленные метастазы (категория M1)	32 (48,5)
Гистологический тип: аденокарцинома / перстневидноклеточный рак / иные варианты	55 (83,3) / 8 (12,1) / 3 (4,5)
Тип по Lauren: кишечный / диффузный / смешанный	30 (45,5) / 26 (39,4) / 10 (15,2)
Тип по Borrmann: I / II / III / IV	5 (7,6) / 10 (15,2) / 32 (48,5) / 19 (28,8)
Тип по Forrest при включении: Ib / IIa / IIb / IIc	12 (18,2) / 24 (36,4) / 18 (27,3) / 12 (18,2)
Уровень гемоглобина до лучевой терапии, г/л — медиана (диапазон)	82 (52–118)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients (n = 66)

Characteristic	Value / n (%)
Age, years — median (range)	62 (41–79)
Sex: male / female	45 (68.2) / 21 (31.8)
ECOG performance status 0–1 / 2–3	43 (65.2) / 23 (34.8)
Clinical stage (TNM, 8th edition): III / IV	34 (51.5) / 32 (48.5)
Distant metastases (M1 category)	32 (48.5)
Histological type: adenocarcinoma / signet ring cell carcinoma / other types	55 (83.3) / 8 (12.1) / 3 (4.5)
Lauren type: intestinal / diffuse / mixed	30 (45.5) / 26 (39.4) / 10 (15.2)
Borrmann type: I / II / III / IV	5 (7.6) / 10 (15.2) / 32 (48.5) / 19 (28.8)
Forrest type at enrolment: Ib / IIa / IIb / IIc	12 (18.2) / 24 (36.4) / 18 (27.3) / 12 (18.2)
Haemoglobin level before radiotherapy, g/L — median (range)	82 (52–118)

клиническую стадию по TNM, наличие отдаленных метастазов, гистологический тип, тип по классификациям Lauren и Borrmann, тип кровотечения по Forrest, уровень гемоглобина до начала облучения, факт достижения первичной конечной точки, вид и степень острых нежелательных явлений.

Режим и объем облучения. Дистанционную лучевую терапию проводили в разовой очаговой дозе 3,7 Гр до суммарной очаговой дозы 14,8 Гр за четыре фракции, по две фракции в сутки с интервалом не менее 6 ч; длительность курса — двое суток. Расчетные значения: биологически эффективная доза при $\alpha/\beta = 10$ Гр (BED10) 20,3 Гр, эквивалентная доза в фракциях по 2 Гр (EQD2) 16,9 Гр. В клинический объем облучения (CTV) включали весь желудок по данным топометрической подготовки; планируемый объем облучения (PTV) формировали равномерным отступом 1,5 см от CTV. Четырехмерную компьютерную томографию, формирование объема внутреннего движения опухолевой мишени (ITV) и системы контроля дыхания не применяли; отступ 1,5 см выбран для компенсации дыхательной подвижности желудка и возможного изменения объема в зависимости от его наполнения. Лечение проводили с применением интенсивно модулированной терапии (IMRT/VMAT) с ежедневным контролем укладки по изображениям (IGRT).

Использованы следующие ограничения доз на критические органы (по показателям, выгружаемым из системы планирования): на тело больного — максимальная доза (D0,03 см³) менее 110 % от предписанной; на левую и правую почку — средняя доза менее 5,0 Гр; на спинной мозг и планируемый объем риска спинного мозга (PRV 5 мм) — максимальная доза (D0,03 см³) менее 13,0 Гр. Все планы соответствовали приведенным ограничениям.

Наблюдение. Через 1 мес. после окончания курса проводилось контрольное обследование: осмотр, контроль уровня гемоглобина и, по показаниям, эндоскопическое исследование. В случае невозможности явиться на очный осмотр анализировалась медицинская документация больного — выписки из амбулаторных и стационарных карт, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Статистический анализ. Основную гипотезу проверяли точным одновыборочным биномиальным критерием при одностороннем уровне значимости $\alpha = 0{,}05$. Нулевая гипотеза H0: $p \leq 0{,}60$, альтернативная H1: $p \geq 0{,}75$. При объеме выборки 66 больных результат считали значимым при достижении первичной точки не менее чем у 47 из них (фактический уровень: $\alpha = 0{,}040$; мощность: 80,5 % при $p1 = 0{,}75$). Для долей рассчитывали двусторонний 95 %-ный ДИ Клоппера — Пирсона. Промежуточный анализ по достижении 66 включенных больных был предусмотрен планом исследования и не предполагал правил досрочного прекращения набора, поэтому поправку на множественность сравнений не вносили.

Основной анализ проведен в популяции полного анализа, включившей всех 66 больных. По заранее заданному правилу протокола больных, первичную точку у которых нельзя было оценить из-за выбывания ранее первого месяца или смерти от причин, не связанных с кровотечением, учитывали как не достигших конечной точки. Дополнительно выполнен анализ чувствительности среди больных, доступных для оценки ($n = 56$); он носит вспомогательный характер и приведен только для оценки устойчивости результата к правилу учета неоцениваемых наблюдений. Выводы исследования основаны на популяции полного анализа. Расчеты выполнены в IBM SPSS Statistics версии 23.0.

Результаты

У всех 66 больных курс завершен в полном запланированном объеме (четыре фракции по 3,7 Гр до суммарной дозы 14,8 Гр). Прерываний курса по медицинским или иным причинам не было. У первых 10 больных, включенных в исследование для оценки безопасности, токсичности 4–5-й степени не отмечено, что позволило продолжить набор без коррекции протокола.

Первичная конечная точка. Гемостатический эффект достигнут у 51 из 66 больных: 77,3 % (95 %-ный ДИ Клоппера — Пирсона 65,3–86,7 %). Полученное значение превысило заданный протоколом порог в 47 пациентов, у которых удалось добиться гемостаза из 66, и позволило отклонить нулевую гипотезу H0: $p \leq 0{,}60$ (односторонний точный биномиальный тест, $p = 0{,}002$). Гемостатический эффект не достигнут у пяти больных (7,6 %; 95 %-ный ДИ: 2,5–16,8 %). Еще у 10 человек (15,2 %; 95 %-ный ДИ: 7,5–26,1 %) первичную точку оценить не удалось: шесть больных умерли от причин, не связанных с кровотечением из опухоли желудка, четыре выбыли из-под наблюдения ранее одного месяца. В основном анализе эти наблюдения отнесены к группе больных, не достигших стойкого гемостаза (рис. 1).

В анализе чувствительности среди больных, доступных для оценки ($n = 56$), гемостатический эффект достигнут у 51: 91,1 % (95 %-ный ДИ: 80,4–97,0 %). Результат вспомогательный и приведен для оценки устойчивости основного вывода.

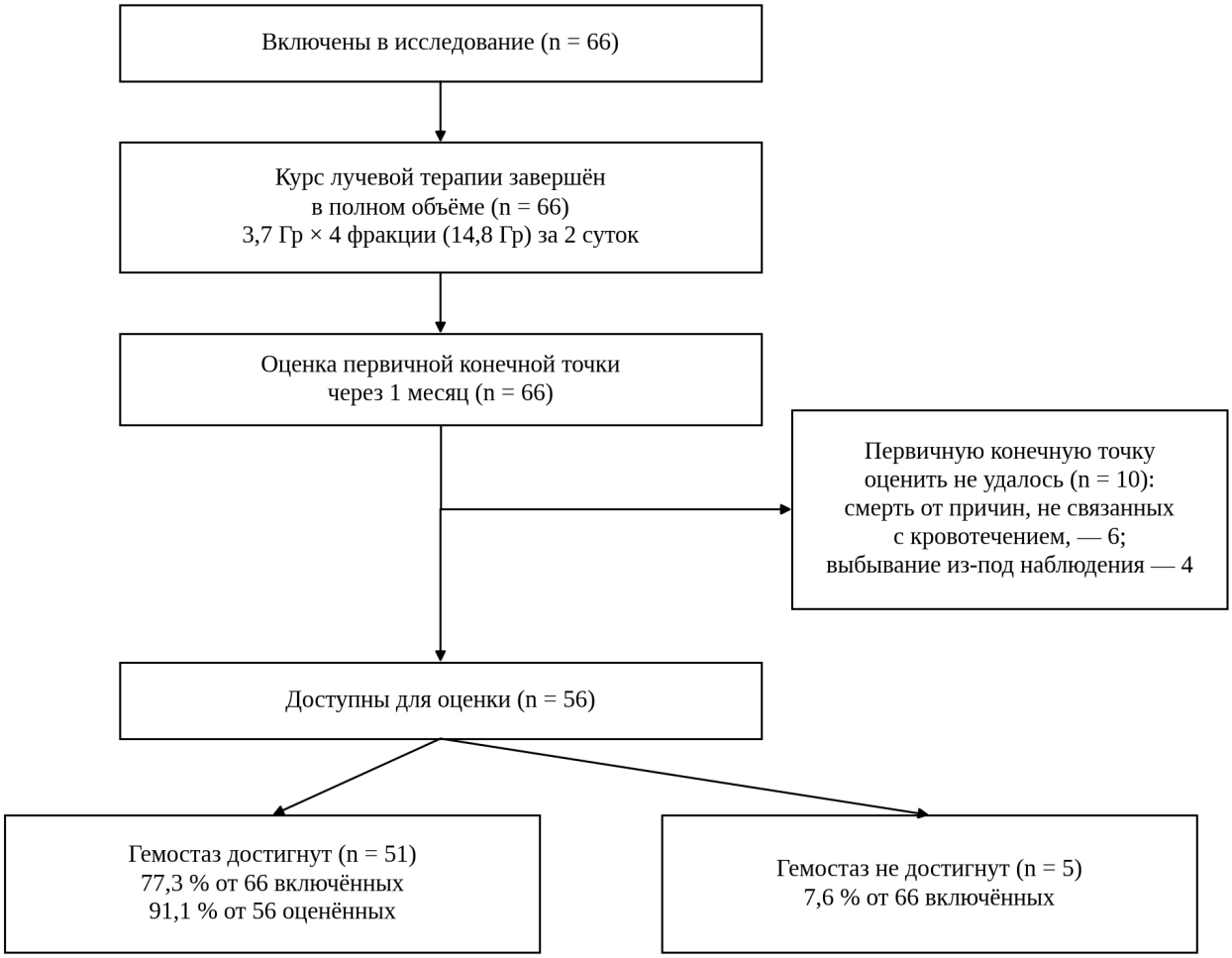


Рис. 1. Схема движения больных в исследовании
Fig. 1. Patient flow diagram

Таблица 2. Профиль острой лучевой токсичности по CTCAE v5.0 (n = 66)

Нежелательное явление	1–2-я степень, n (%)	3–4-я степень, n (%)
Общая слабость	26 (39,4)	0 (0)
Тошнота	10 (15,2)	0 (0)
Рвота	3 (4,5)	0 (0)
Боль в эпигастрии	5 (7,6)	0 (0)
Диарея	0 (0)	0 (0)
Лучевой эзофагит	0 (0)	0 (0)

Table 2. Acute radiation toxicity profile according to CTCAE v5.0 (n = 66)

Adverse event	Grade 1–2, n (%)	Grade 3–4, n (%)
Fatigue	26 (39.4)	0 (0)
Nausea	10 (15.2)	0 (0)
Vomiting	3 (4.5)	0 (0)
Epigastric pain	5 (7.6)	0 (0)
Diarrhoea	0 (0)	0 (0)
Radiation oesophagitis	0 (0)	0 (0)

Острая лучевая токсичность. Профиль острой токсичности представлен в табл. 2. Нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с облучением, не зарегистрировано. Все зарегистрированные явления соответствовали 1–2-й степени по CTCAE v5.0, купировались стандартной поддерживающей терапией и не потребовали прерывания курса.

Обсуждение

Промежуточный анализ показал, что ускоренный гипофракционированный режим позволяет контролировать опухолевое кровотечение у трех четвертей больных и не дает тяжелой токсичности. Полученная частота гемостатического эффекта 77,3 % (95 %-ный ДИ: 65,3–86,7 %) укладывается в диапазон современных данных: 59,6 % в многоцентровой ретроспективной серии K. Takeda и соавт. [8] и 53 % в популяции ITT, либо 78 % среди оцениваемых больных к четвертой неделе в исследовании JROSG 17-3 [9]. Прямое сопоставление ограничено: определения гемостатического ответа в этих работах различаются, а точкой отсчета служит начало облучения, а не его окончание.

Практическое отличие нашего режима — длительность. Курс завершается за двое суток против двух недель при 30 Гр за 10 фракций и недели при 20 Гр за пять фракций. Для соматически отягощенного больного это означает отказ от длительной госпитализации и возможность вернуться к системному лечению в ближайшие дни.

Наиболее спорным остается вопрос о величине биологически эффективной дозы. Примененный режим соответствует BED10 20,3 Гр, что почти вдвое ниже стандартного курса 30 Гр за 10 фракций (BED10 39 Гр) и заметно ниже режима 20 Гр за пять фракций (BED10 28 Гр). У K. Takeda и соавт. более высокая биологически эффективная доза была независимым предиктором гемостаза, а при разделении выборки по медианному значению 39 Гр частота гемостаза составила 71,1 против 32,4 % ($p < 0,0001$) [8]. Порог 39 Гр, однако, представляет собой медиану распределения доз в конкретной когорте, а не заранее заданное биологическое пороговое значение. Авторы сами указывают, что 64,2 % больных получили 30 Гр за 10 фракций и 19,2 % — 20 Гр за пять фракций, из-за чего оценить эффективность однократного облучения и доз выше BED10 39 Гр в их материале было затруднительно [8]. Сопоставимая частота гемостаза при вдвое меньшей BED10 в нашей серии может отражать различие критериев ответа и особенности отбора больных, но не исключено и влияние ускоренного подведения дозы. Ответ на этот вопрос может дать оценка отсроченных точек, прежде всего частоты рецидива кровотечения к трем месяцам.

Данные о дозовой зависимости противоречивы. Метаанализ G.A. Viani и соавт. (11 исследований) дал общую частоту гемостатического ответа 0,77 (95 %-ный ДИ: 0,73–0,81) и выявил линейную корреляцию между BED10 и ответом при метарегрессии ($p < 0,0001$); в подгрупповом анализе ответ при BED10 менее 30 Гр составил 0,64 (95 %-ный ДИ: 0,50–0,70) против 0,79 при более высоких дозах ($p = 0,0001$), на основании чего авторы рекомендуют BED10 выше 30 Гр [15]. Наш результат 77,3 % при BED10 20,3 Гр этой закономерности не подчиняется. Возможные объяснения — различие в критериях ответа, отбор больных с типами Ib–IIc по Forrest без активного струйного кровотечения, а также то, что линейно-квадратичная модель, лежащая в основе расчета BED, плохо описывает режимы с двумя фракциями в сутки и короткой продолжительностью лечения.

Те же авторы отмечают, что короткие режимы с высокой дозой за фракцию уместны у больных с неудовлетворительным функциональным статусом, когда кровотечение нужно остановить срочно [15]. Однократное облучение 8 Гр в этой роли изучено меньше: в материале K. Takeda и соавт. однофракционные режимы были представлены единичными наблюдениями и отдельно не анализировались [8]; в JROSG 17-3 однократное облучение 8 Гр, напротив, входило в число трех наиболее часто применявшихся режимов, однако результаты по отдельным режимам фракционирования авторами не приводились [9]. Примененный нами режим занимает промежуточное положение: он сохраняет фракционирование, но укладывается в те же двое суток, что и однократное облучение с последующим наблюдением. Прямое сравнение четырех фракций за двое суток с однократным облучением 8 Гр заслуживает отдельного исследования.

Отсутствие нежелательных явлений 3–4-й степени можно сопоставить с данными K. Takeda и соавт., где такие явления зарегистрированы в 5,0 % случаев: анорексия 3-й степени у пяти больных и перфорация желудка 4-й степени у одного больного с опухолью T4 и инвазией печени, получившего 30 Гр за 10 фракций [8]. Разница может объясняться и вдвое меньшей суммарной дозой, и технологией: в цитируемой работе применялась исключительно трехмерная конформная терапия, IMRT не использовалась ни у одного больного. При этом наша выборка не позволяет исключить редкие осложнения: при нулевом числе событий

у 66 больных верхняя граница 95 %-ный ДИ Клоппера — Пирсона составляет 5,4 %. Самым частым проявлением острой реакции была общая слабость, типичная для облучения верхнего этажа брюшной полости и обычно кратковременная. Ни лучевого эзофагита, ни диареи не зарегистрировано, что мы связываем с небольшой суммарной дозой и высокой конформностью планов [15].

Ограничения исследования. Исследование одноцентровое и одногрупповое. Без группы сравнения невозможно отделить эффект облучения от естественного течения состоявшегося кровотечения, а обобщаемость результатов ограничена. Клиническая разнородность когорты усиливается включением больных с разными типами кровотечения по Forrest, от Ib до IIc.

Второе ограничение касается полноты данных. У 15,2 % больных первичную точку оценить не удалось; в основном анализе эти наблюдения отнесены к группе с недостигнутым гемостазом, что дает консервативную оценку, тогда как среди всех оцениваемых больных частота гемостаза достигает 91,1 %. Исход оценивался по клиническим и лабораторным критериям, а контрольная эндоскопия выполнялась по показаниям, а не всем больным, поэтому эпизоды кровотечения без клинических проявлений могли остаться неучтенными.

Наконец, представленные данные охватывают только первичную точку и острую токсичность. Оценка отсроченных исходов продолжается и будет представлена в окончательной публикации.

Заключение

Ускоренный режим гемостатической дистанционной лучевой терапии (3,7 Гр × 4 фракции, 14,8 Гр за двое суток) обеспечивает клинически значимый гемостаз у 77,3 % больных с кровотечением из первичной опухоли при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка; результат превышает заданный протоколом порог эффективности и статистически значим ($p = 0{,}002$ при $H0: p \leq 0{,}60$).

Тяжелой острой лучевой токсичности не зарегистрировано: все нежелательные явления соответствовали 1–2-й степени и не потребовали прерывания курса.

Завершение курса за двое суток снижает организационную нагрузку на больного и на клинику и позволяет раньше возобновить системное лечение.

Окончательное суждение о методике возможно после анализа отсроченных точек: стойкости гемостаза к трем месяцам, доли больных, прошедших запланированную системную терапию, и общей выживаемости.

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 received no 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. и правилами надлежащей клинической практики (GCP). Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол от 16.12.2022). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures involving patients were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 revision) and the principles of Good Clinical Practice (GCP). The study was approved by the local Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation (protocol dated 16 December 2022). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Рожков И.А. — концепция и дизайн исследования, набор больных, получение данных для анализа, статистическая обработка, написание текста рукописи;
Бесова Н.С. — концепция и дизайн исследования, набор больных;
Калинин А.Е. — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи;
Черных М.В. — концепция и дизайн исследования, научное руководство, редактирование статьи;
Стилиди И.С. — концепция и дизайн исследования, научное руководство.
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 complies with the international ICMJE criteria.
Rozhkov I.A. — study conception and design, patient recruitment, data acquisition, statistical analysis, manuscript drafting;
Besova N.S. — study conception and design, patient recruitment;
Kalinin A.E. — study conception and design, article editing;
Chernykh M.V. — study conception and design, scientific supervision, article editing;
Stilidi I.S. — study conception and design, scientific supervision.
All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate investigation and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

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: 10.3322/caac.21834.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Золотарев Н.Ю., ред. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость). Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2025: 178.-ISBN 978-5-85502-311-4.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/10/zis_2024_elektronnaya-versiya_itog.pdf. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., Zolotarev N.Yu. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (morbidity). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2025: 178.-ISBN 978-5-85502-311-4.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/10/zis_2024_elektronnaya-versiya_itog.pdf (In Rus)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024: 262.-ISBN 978-5-85502-297-1.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 2024: 262.-ISBN 978-5-85502-297-1.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf (In Rus)].
4. Kim Y.I., Choi I.J. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer. *Clin Endosc*. 2015; 48(2): 121-127.-DOI: 10.5946/ce.2015.48.2.121.
5. Chaw C.L., Niblock P.G., Chaw C.S., Adamson D.J. The role of palliative radiotherapy for haemostasis in unresectable gastric cancer: a single-institution experience. *Ecancermedicalscience*. 2014; 8: 384.-DOI: 10.3332/ecancer.2014.384.
6. Tey J., Back M.F., Shakespeare T.P., et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 67(2): 385-388.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.070.
7. Cihoric N., Crowe S., Eychmüller S., et al. Clinically significant bleeding in incurable cancer patients: effectiveness of hemostatic radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2012; 7: 132.-DOI: 10.1186/1748-717X-7-132.
8. Takeda K., Sakayauchi T., Kubozono M., et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer bleeding: a multi-institutional retrospective study. *BMC Palliat Care*. 2022; 21(1): 52.-DOI: 10.1186/s12904-022-00943-2.
9. Saito T., Kosugi T., Nakamura N., et al. Treatment response after palliative radiotherapy for bleeding gastric cancer: a multicenter prospective observational study (JROSG 17-3). *Gastric Cancer*. 2022; 25(2): 411-421.-DOI: 10.1007/s10120-021-01254-w.
10. Asakura H., Hashimoto T., Harada H., et al. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: Is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(1): 125-130.-DOI: 10.1007/s00432-010-0866-z.
11. Sapienza L.G., Ning M.S., Jhingran A., et al. Short-course palliative radiation therapy leads to excellent bleeding control: A single centre retrospective study. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019; 14: 40-46.-DOI: 10.1016/j.ctro.2018.11.007.
12. Forrest J.A., Finlayson N.D., Shearman D.J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974; 2(7877): 394-397.-DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91770-x.
13. Schulman S., Kearon C.; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(4): 692-694.-DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
14. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. National Cancer Institute. 2017.-URL: https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/trial-development#ctcae-and-ctep-codes.
15. Viani G.A., Arruda C.V., Hamamura A.C., et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: Is there a dose relationship between bleeding response and radiotherapy? *Clinics* (Sao Paulo). 2020; 75: e1644.-DOI: 10.6061/clinics/2020/e1644.

Поступила в редакцию / Received / 22.09.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 22.10.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Иван Алексеевич Рожков / Ivan A. Rozhkov / ORCID ID: 0009-0007-6904-7682; eLibrary SPIN: 3685-0654.

Наталия Сергеевна Бесова / Natalia S. Besova / ORCID ID: 0000-0002-1693-0523; eLibrary SPIN: 7464-5830.

Алексей Евгеньевич Калинин / Alexey E. Kalinin / ORCID ID: 0000-0001-7457-3889; eLibrary SPIN: 8638-3526.

Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: 0000-0003-4944-4035; eLibrary SPIN: 4152-3432.

Иван Сократович Стилиди / Ivan S. Stilidi / ORCID ID: 0000-0002-5229-8203; eLibrary SPIN: 9622-7106.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2740

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.37-006.6:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2740

© И.С. Королев[1], Д.С. Колесников[1], А.А. Стаценко[1], С.А. Попов[1], А.В. Павловский[1], В.Е. Моисеенко[1,2], А.В. Козлов[1], А.В. Мешечкин[1], Ю.Н. Виноградова[1], Н.В. Ильин[1], Д.А. Гранов[1,2]

Первый опыт применения неоадъювантной внутриартериальной химиоэмболизации и химиоинфузии препаратами схемы FOLFIRINOX в сочетании с конформной лучевой терапией у больных резектабельным раком головки поджелудочной железы

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ivan S. Korolev[1], Denis S. Kolesnikov[1], Andrej A. Statsenko[1], Sergey A. Popov[1], Vladislav E. Moiseenko[1,2], Aleksandr V. Pavlovskii[1], Alexey V. Kozlov[1], Aleksej V. Meshechkin[1], Julia N. Vinogradova[1], Nikolay V. Ilyin[1], Dmitrii A. Granov[1,2]

First Experience of Neoadjuvant Intra-Arterial Chemoembolization and Chemoinfusion with FOLFIRINOX Regimen Combined with Conformal Radiotherapy in Patients with Resectable Pancreatic Head Cancer

[1]Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Проблема улучшения отдаленных результатов лечения больных, страдающих локализованным раком поджелудочной железы (РПЖ), продолжает оставаться крайне актуальной. Несмотря на успехи адъювантной терапии, ее доступность остается низкой в связи с тяжелым соматическим статусом больных и послеоперационными осложнениями. Перспектива улучшения результатов заключается в реализации комплексного подхода, включающего в себя сочетание различных методов противоопухолевого лечения и их периоперационное применение.

Цель. Повышение эффективности лечения больных резектабельным раком поджелудочной железы путем сочетания предоперационной внутриартериальной полихимиотерапии, химиоэмболизации, конформной лучевой терапии с последующим радикальным оперативным лечением.

Материалы и методы. Проведен анализ безопасности и эффективности комплексного лечения 21 больного резектабельной протоковой аденокарциномой головки ПЖ в период с мая 2022 по декабрь 2025 гг. в ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. Всем пациентам была проведена предоперационная внутриартериальная (ВА) полихимиотерапия (ПХТ) и химиоэмболизация (ХЭ) по схеме FOLFIRINOX в сочетании с конформной лучевой терапией (ЛТ) с последующим радикальным оперативным лечением.

Результаты. При анализе безопасности ВА ХЭ и ВА ПХТ отмечались гематологические нежелательные явления (НЯ) I–II степени: анемия, тромбоцитопения, нейтропения у 10 (47,6 %), девяти (42,9%) и трех (14,3 %) больных соответственно. Нейтропения III степени зарегистрирова-

Introduction. The problem of improving long-term treatment outcomes in patients with localized pancreatic cancer (PC) remains highly relevant. Despite advances in adjuvant therapy, its accessibility remains low due to the poor performance status of patients and postoperative complications. The prospect of improving outcomes lies in implementing a comprehensive approach that combines various antitumor treatment modalities and their perioperative application.

Aim. To improve treatment outcomes in patients with resectable PC by combining preoperative intra-arterial polychemotherapy, chemoembolization, and conformal radiotherapy followed by radical surgical treatment.

Materials and Methods. A safety and efficacy analysis was performed of comprehensive treatment in 21 patients with resectable ductal adenocarcinoma of the pancreatic head treated between May 2022 and December 2025 at the Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia. All patients underwent preoperative intra-arterial (i.a.) polychemotherapy (PCT) and chemoembolization (CE) using the FOLFIRINOX regimen combined with conformal radiotherapy (RT), followed by radical surgery.

Results. Safety analysis of i.a. CE and i.a. PCT revealed grade I–II hematologic adverse events (AEs): anemia, thrombocytopenia, and neutropenia in 10 (47.6 %), 9 (42.9 %), and 3 (14.3 %) patients, respectively. Grade III neutropenia was registered in one patient (4.8 %). After RT, grade I AEs were

на у одного больного (4,8 %). После ЛТ были выявлены НЯ I степени: энтерит и диарея у трех (14,3 %) наблюдаемых. После завершения химиолучевой терапии (ХЛТ) 18 (85,7 %) больных соответствовали критериям общего статуса ECOG 0, а трое (14,3 %) — ECOG 1, в сравнении с 13 (61,9 %) и восьмью (38,1 %) соответственно до начала лечения ($p < 0,05$). Медианное снижение уровня онкомаркера CA 19-9 составило 72,3 %. Послеоперационные осложнения не превышали III степень: у девяти (42,9 %) — I степень, у двух (9,5 %) — III степень. По данным патологоанатомического исследования у 20 (95,2 %), пациентов зарегистрирован лечебный патоморфологический ответ. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,1 мес., общей — 38,5 мес. Показатель однолетней общей выживаемости составил 71,4 %.

Выводы. Предлагаемый алгоритм лечения обеспечивает не только высокий уровень локального контроля над опухолевым процессом, но и существенное снижение риска тяжелых послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; протоковая аденокарцинома; внутриартериальная химиоэмболизация; комбинированное лечение

Для цитирования: Королев И.С., Колесников Д.С., Стаценко А.А., Попов С.А., Павловский А.В., Моисеенко В.Е., Козлов А.В., Мешечкин А.В., Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В., Гранов Д.А. Первый опыт применения предоперационной внутриартериальной химиоэмболизации и химиоинфузии препаратами схемы FOLFIRINOX в сочетании с конформной лучевой терапией у больных резектабельным раком головки поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1124–1134.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2740

identified: enteritis and diarrhea in three (14.3 %) patients. After completing chemoradiotherapy (CRT), 18 (85.7 %) patients met the ECOG performance status 0 criteria, and three (14.3 %) had ECOG 1, compared with 13 (61.9 %) and 8 (38.1 %), respectively, before treatment ($p < 0.05$). The median reduction in CA 19-9 tumor marker level was 72.3 %. Postoperative complications did not exceed grade III: grade I in 9 (42.9 %) patients, grade III in two (9.5 %). Pathological examination revealed treatment-induced pathomorphosis in 20 (95.2 %) patients. Median recurrence-free survival was 13.1 months, and median overall survival (OS) was 38.5 months. The 1-year OS rate was 71.4 %.

Conclusion. The proposed treatment algorithm ensures not only a high level of local tumor control but also a significant reduction in the risk of severe postoperative complications.

Keywords: pancreatic cancer; ductal adenocarcinoma; intra-arterial chemoembolization; combined treatment

For Citation: Ivan S. Korolev, Denis S. Kolesnikov, Andrej A. Statsenko, Sergey A. Popov, Vladislav E. Moiseenko, Aleksandr V. Pavlovskii, Alexey V. Kozlov, Aleksej V. Meshechkin, Julia N. Vinogradova, Nikolay V. Ilyin, Dmitrii A. Granov. First experience of neoadjuvant intra-arterial chemoembolization and chemoinfusion with FOLFIRINOX regimen combined with conformal radiotherapy in patients with resectable pancreatic head cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1124–1134.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2740

✉ Контакты: Королев Иван Сергеевич, unbreakble1998@gmail.com

Введение

Улучшение отдаленных результатов лечения больных, страдающих раком поджелудочной железы (РПЖ), продолжает оставаться крайне актуальным. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в Российской Федерации РПЖ занимает до 3,3 %, при этом показатель летальности остается одним из самых высоких среди всех ЗНО и значимо не меняется в течение последних десятилетий [1, 2]. У большинства пациентов при постановке диагноза выявляются отдаленные метастазы, в связи с чем до 70 % из них погибают в течение первого года после выявления болезни [3, 4]. Только у 20 % радикально прооперированных больных появляется шанс на достижение пятилетней выживаемости, однако отдаленные результаты только хирургического лечения остаются неудовлетворительными [5].

Значительно улучшить отдаленный прогноз позволяет сочетание оперативного вмешательства с противоопухолевой лекарственной терапией [6]. Результаты исследования CONKO-001 демонстрируют эффективность адъювантной терапии (АТ), позволяющей увеличить показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) практически вдвое по сравнению с группой первичной хирургии [7]. Однако более чем треть прооперированных пациентов не получает АТ в связи с низким соматическим статусом и перенесенными послеоперационными осложнениями, а еще в 40 % случаев требуется редукция доз или раннее прекращение лечения [8]. Таким образом, гарантированное проведение химиотерапии (ХТ) возможно на дооперационном этапе в неоадъювантном режиме, что продемонстрировали авторы исследования ESPAC-5 [9]. Примечательно, что назначение неоадъювантной терапии (НАТ) может быть значительно эффективнее, чем хирургия первым этапом при лечении пациентов с исходно резектабельным, погранично-резектабельным и местнораспространенным РПЖ [10]. Обнадеживающие результаты показывают проведение периоперационной лучевой терапии (ЛТ): частота R0 может достигать 71 % в сравнении с 40 % у пациентов, оперированных первым этапом, а локальный рецидив — 32 и 54 % соответственно [11]. Так, в исследовании PREOPANC-1 дополнение неоадъювантной терапии химиолучевой терапии (НАХЛТ) в протокол комплексного лечения втрое увеличило показатель пятилетней выживаемости с 6,5 до 20,5 % в сравнении с группой первичной резекции. Несмотря на обнадеживающие результаты, проведение НАХЛТ так и не стало рутинным при лечении больных РПЖ в связи с прогнозируемой токсичностью и пролонгацией времени до оперативного лечения.

В ряде исследований для снижения частоты и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) полихимиотерапии (ПХТ), применяли внутриартериальное (ВА) введение химиопрепаратов с химиоэмболизацией (ХЭ) сосудов опухоли, что позволило за счет сверхвысокой местной концентрации цитостатиков редуцировать дозы лекарств и снизить токсичность без потери эффективности [12]. Сочетание ВА ПХТ с ХЭ и ЛТ может обладать более благоприятным профилем токсичности, что дает возможность провести полный курс противоопухолевого лечения даже у пациентов с низким общим статусом, обеспечивая им безопасный переход к радикальной операции [13]. Применение такого протокола в большинстве случаев позволяет достигнуть лечебного патоморфологического ответа в опухоли, увеличить медиану общей выживаемости, а также уменьшить частоту тяжелого послеоперационного панкреонекроза [14].

Целью данного исследования является повышение эффективности лечения больных резектабельным раком поджелудочной железы путем сочетания предоперационной ВА ПХТ по схеме FOLFIRINOX с ХЭ сосудов опухоли, конформной лучевой терапии с последующим радикальным оперативным лечением.

Материалы и методы

Протокол дооперационного противоопухолевого лечения включал в себя проведение двух циклов ВА химиоинфузии и ХЭ опухоли ПЖ препаратами схемы mFOLFIRINOX, курс конформной ЛТ на пораженную область и регионарные лимфатические узлы.

После катетеризации бедренной артерии проводили диагностическую ангиографию: последовательно выполняли целиакографию, верхнюю мезентерикографию, возвратную портографию с оценкой сосудистой анатомии и исключением опухолевой узурации магистральных сосудов. С целью минимизации нецелевого введения лекарственных препаратов, всем больным выполнена перераспределительная эмболизация правой желудочно-сальниковой артерии металлическими спиральными эмболами. ХЭ головки ПЖ осуществляли путем селективного введения в гастродуоденальную артерию суспензии водного раствора оксалиплатина 50 мг и 2 мл сверхжидкого липиодола, приготовленной *ex tempore*. После проведения ХЭ катетер устанавливали в общую печеночную артерию для продленной ВА химиоинфузии препаратами схемы FOLFIRINOX. Суммарно вводили: оксалиплатин — 85 мг/м² ВА за 120 мин, иринотекан — 180 мг/м² ВА за 90 мин, кальция фолинат — 400 мг/м² внутривенно (в/в) за 120 мин, 5-фторурацил — 400 мг/м² в/в болюсно, 2400 мг/м² в/в за последующие 46 ч. Всем больным проводили профилактику постэмболизационного синдрома, заключающуюся в назначении препарата Октреотид в дозе 300 мкг два раза в сутки, в течение первых 48 ч после процедуры, а также сопроводительную консервативную терапию (инфузионную, спазмолитическую, противоязвенную, антисекреторную, антиэметическую). Повторный цикл проводился на 15-й день от начала первого введения. До и после каждого цикла оценивались показатели клинического и биохимического анализов крови, общий статус пациента. Следующим этапом выполняли компьютерную или магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием для оценки динамики опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1. Вторым этапом проводили ЛТ с применением линейного ускорителя Elekta Axesse энергией 6 МэВ тормозным излучением в режиме дневного мультифракционирования с двухкратным облучением: интервал в 4–6 ч, пять дней в неделю с разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 50 Гр, эквивалентной 62 Гр обычного фракционирования. Нежелательные явления оценивались на каждом этапе лечения в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0.

После завершения ЛТ в сроки от семи до 32 сут (среднее значение — 26,1 ± 16,2 сут), всем больным выполнено радикальное оперативное лечение в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (пПДР), проведенное одной бригадой хирургов. Оценивались непосредственные результаты и безопасность хирургического этапа лечения после НАХЛТ, а именно интраоперационная кровопотеря, длительность оперативного вмешательства, продолжительность послеоперационного койко-дня и частота послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien — Dindo. Операционный материал подвергался патолого-морфологическому исследованию с обязательной оценкой лечебного патоморфологического ответа с использованием шкалы Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score.

После операции все больные получили адъювантную противоопухолевую терапию по схеме mFOLFIRINOX в сроки от 3 до 8 недель, после оперативного лечения.

Оценку эффективности НАТ и комплексного лечения в целом проводили на основании данных динамики онкомаркеров, результатов КТ/МРТ, степени терапевтического патоморфологического ответа и отдаленных результатов: средней продолжительности жизни, общей и медианы общей выживаемости.

Статистический анализ производили с применением пакета программ статистической обработки данных MedCalc версия 20.218 (2023). Для установления достоверности различий показателей использовали методы хи-квадрат Пирсона и t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для оценки достоверности изменений в связанных выборках проводился анализ с применением критерия Уилкоксона. Для оценки показателей выживаемости использовали метод построения таблиц дожития методом Каплана — Майера. Порог статистической достоверности в исследовании соответствовал p = 0,05. Количественные данные представлены в виде (M ± SD), где (M) — среднее арифметическое, а (SD) — стандартное отклонение.

Результаты

В одноцентровое исследование включены больные только резектабельной протоковой аденокарциномой головки ПЖ, которым было проведено комплексное лечение в период с мая 2022 по декабрь 2025 гг. на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. Критериями включения являлись: гистологическая верификация опухоли, стадия заболевания IA–IIB, подтвержденная по результатам МСКТ, МРТ: T1-3, N0-1, M0, удовлетворительный соматический статус и отсутствие значимых некупированных осложнений опухолевого процесса (ECOG 0-1). Фиксировали показатели онкомаркера CA 19-9 до начала и после завершения неоадъювантного лечения.

В исследование включен 21 пациент: 15 (71,4 %) мужчин и шесть (28,6 %) женщин (табл. 1). Средний возраст составил 63,9 ± 7,4 года. Общий соматический статус большинства больных (n = 13) соответствовал ECOG 0, у восьми — ECOG 1. Чаще диагностировалась IB стадия заболевания, соответствующая T2N0M0, выявленная у 11 (52,4 %) человек, реже опухолевый процесс соответствовал IIA и IIB стадии в четырех (19 %), шести (28,6 %) случаях соответственно. По данным МСКТ или МРТ, признаки поражения регионарных лимфатических узлов были обнаружены у пяти (23,8 %) пациентов. Средние размеры опухоли составляли 30,4 ± 12,2 мм. При механической желтухе до начала противоопухолевого лечения 16 больным (76,2 %) выполнена билиарная декомпрессия с применением малоинвазивных методик: чрескожное-чреспеченочное дренирование и ретроградное эндоскопическое стентирование у восьми (50 %) и семи (43,8 %) больных соответственно, у одного пациента (6,2 %) желтуха была разрешена путем наложения чрескожной холецистостомы.

Всем пациентам (n = 21) комбинированное противоопухолевое лечение проведено в запланированном объеме. Госпитальной летальности зафиксировано не было. При анализе безопасности ВА ХЭ и ВА ПХТ отмечались гематологические НЯ преимущественно I–II степени: анемия, тромбоцитопения, нейтропения у 10 (47,6 %), девяти (42,9 %) и трех (14,3 %) больных соответственно. Нейтропения III степени выявлена только у одного больного (4,8 %), при этом не было зарегистрировано ни одного НЯ IV степени и выше (табл. 2). Среди проявлений негематологической токсичности наиболее частыми НЯ были тошнота и рвота I–II степени — у шести (28,6 %) наблюдаемых, повышение уровня ГГТП и АЛТ/АСТ сыворотки в семи (33,3 %) и восьми случаях (38,1 %) соответственно. Редко отмечено повышение амилазы сыворотки I–III степени — у двух (9,5 %) больных, а также диарея I–II степени — у одного (4,8 %) пациента. В двух случаях (9,5 %) отмечены специфические осложнения, связанные с артериальным доступом (гематома мягких тканей паховой области), которые были купированы консервативно (табл. 2).

После проведенной ЛТ были выявлены НЯ I степени в виде энтерита и диареи, отмеченные у трех (14,3 %) наблюдаемых.

Необходимо отметить, что НАЛТ не ухудшала общее состояние всех пациентов. После завершения этапа НАХЛТ 18 (85,7 %) больных соответствовали критериям общего статуса ECOG 0, а трое (14,3 %) — ECOG 1, в сравнении с 13 (61,9 %) и восьмью (38,1 %) соответственно до начала лечения (p < 0,05).

Во всех случаях оперативное лечение было выполнено в запланированные сроки. Длительность операции в среднем составляла 462,0 ± 57,8 мин при средней интраоперационной кровопотере 708,8 ± 231,5 мл. Средняя продолжительность госпитального послеоперационного периода составила 18,6 ± 7,0 сут. Послеоперационные осложнения по шкале Clavien — Dindo не превышали III степени. У девяти (42,9 %) наблюдаемых выявлены осложнения I степени, в двух (9,5 %) случаях отмечены осложнения III степени (табл. 3).

Медианный уровень CA19-9 до начала лечения составлял 406,0 Ед/мл (межквартильный размах — 114–1176), медианный уровень CA19-9 после НАХЛТ терапии — 32,5 Ед/мл (межквартильный размах — 21,8–286,9), а медианное снижение уровня CA 19-9 составило 72,3 % (межквартильный размах — 34–91 %) (p < 0,05). Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом снижении уровня онкомаркера после проведения полного цикла неоадъювантной терапии в 80 % случаев (рис. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Критерий	Число пациентов	
	абс.	отн. (%)
Пол Мужчины Женщины	 15 6	 (71,4 %) (28,6 %)
Средний возраст (M), лет	63,9 ± 7,4	
Состояние по шкале ECOG 0 1	 13 8	 (61,9 %) (38,1 %)
Механическая желтуха в анамнезе	16	(76,2 %)
Средний размер опухоли, мм	30,4 ± 12,2	
T-стадия T1 T2 T3	 0 12 9	 (0 %) (57 %) (43 %)
N-стадия N0 N1	 16 5	 (76 %) (24 %)
Стадия заболевания IB IIA IIB	 11 4 6	 (52,4 %) (19 %) (28,6 %)
Степень дифференцировки опухоли G1 G2 G3	 4 12 5	 (19 %) (57 %) (24 %)
Медианный уровень CA19-9 до начала лечения, Ед/мл Межквартильный размах, Ед/мл	406,0 113,75–1176	
Всего	21	(100 %)

Table 1. Patient characteristics

Parameter	Number of patients	
	abs.	rel. (%)
Sex Male Female	 15 6	 (71.4 %) (28.6 %)
Mean age, years	63.9 ± 7.4	
ECOG performance status 0 1	 13 8	 (61.9 %) (38.1 %)
History of obstructive jaundice	16	(76.2 %)
Mean tumor size, mm	30.4 ± 12.2	
T stage T1 T2 T3	 0 12 9	 (0 %) (57 %) (43 %)
N stage N0 N1	 16 5	 (76 %) (24 %)
Disease stage IB IIA IIB	 11 4 6	 (52.4 %) (19 %) (28.6 %)
Tumor grade G1 G2 G3	 4 12 5	 (19 %) (57 %) (24 %)
Median CA19-9 level before treatment, U/mL Interquartile range, U/mL	406.0 113.75–1176	
Total	21	(100 %)

Таблица 2. Нежелательные явления неоадъювантной химиолучевой терапии

Вид нежелательного явления	Группа исследования (n = 21)	
	степень тяжести (Grade)	абс. (%)
Анемия (Grade 1–2)	1–2	10 (47,6)
Нейтропения	1–2	3 (14,3)
	3	1 (4,8)
Тромбоцитопения	1–2	9 (42,9)
Повышение амилазы сыворотки	1–2	1 (4,8)
	3	1 (4,8)
Повышение АЛТ/АСТ сыворотки	1–2	8 (38,1)
Повышение ГГТП сыворотки	1–2	7 (33,3)
Тошнота	1–2	6 (28,6)
Рвота	1–2	6 (28,6)
Диарея	1–2	1 (4,8)
Постлучевой энтерит, диарея	1	3 (14,3)

Table 2. Adverse events of neoadjuvant chemoradiotherapy

Type of adverse event	Study group (n = 21)	
	Grade	Abs. (%)
Anemia (Grade 1–2)	1–2	10 (47.6)
Neutropenia	1–2	3 (14.3)
	3	1 (4.8)
Thrombocytopenia	1–2	9 (42.9)
Serum amylase elevation	1–2	1 (4.8)
	3	1 (4.8)
Serum ALT/AST elevation	1–2	8 (38.1)
Serum GGT elevation	1–2	7 (33.3)
Nausea	1–2	6 (28.6)
Vomiting	1–2	6 (28.6)
Diarrhea	1–2	1 (4.8)
Post-radiation enteritis, diarrhea	1	3 (14.3)

По данным патологоанатомического исследования, у всех больных подтвержден диагноз протоковой аденокарциномы ПЖ. R0-резекция выполнена в 18 (85,7 %) случаях. У 20 (95,2 %) пациентов был зарегистрирован лечебный патоморфологический ответ, при этом у четырех (19,0 %) больных он соответствовал I степени, у 14 (66,6 %) — II степени, у двух (9,5 %) — III степени.

На момент статистического анализа (15 июня 2026) из группы больных (n = 21) живы 13 (61,9 %) пациентов при сроках наблюдения *от* 6,2 до 38,5 мес., семь (33,3 %) наблюдаемых умерли в связи с прогрессированием онкологического заболевания. Один больной скончался в связи с причинами, не связанными с РПЖ — острое нарушение мозгового кровообращения. Согласно полученным данным, медиана безрецидивной выживаемости составила 13,1 мес., общей выживаемости — 38,5 мес. Показатель однолетней общей выживаемости составил 71,4 %.

Обсуждение

До настоящего времени данные литературы, посвященные эффективности и безопасности НАХЛТ при РПЖ, остаются противоречивыми: протоковая аденокарцинома является исходно гиповаскулярной опухолью, что может значительно ухудшать ее чувствительность к лекарственной терапии вследствие низкого клиренса препаратов к опухолевым клеткам. Эмболизация сосудов липиодолом, используемым в нашем исследовании, позволяет обеспечить более длительную экспозицию химиопрепаратов в опухолевой ткани по сравнению с внутривенным введением, обеспечивая тем самым непосредственное цитотоксическое воздействие лекарств и радиомодификацию для проведения более эффективной

Таблица 3. Непосредственные результаты хирургического этапа лечения

Критерий	Основная группа исследования (n = 21)
Длительность операции, мин	462,0 ± 57,8
Интраоперационная кровопотеря, мл	708,8 ± 231,5
Средняя продолжительность госпитального послеоперационного периода, сут	18,6 ± 7,0
Послеоперационные осложнения по шкале Clavien — Dindo I II III	 9 (42,9 %) 0 (0 %) 2 (9,5 %)
Послеоперационные осложнения Раневая инфекция Панкреатическая фистула, тип А Желудочно-кишечное кровотечение Серозный плеврит	 5 (23,8 %) 4 (19,0 %) 1 (4,8 %) 1 (4,8 %)
Лечебный патоморфологический ответ по шкале Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score, степень Нет 0 I II III	20 (95,2 %) 1 (4,8 %) 0 (0 %) 4 (19,0 %) 14 (66,6 %) 2 (9,5 %)
R0-резекция	18 (85,7 %)
Медианное снижение уровня СА 19-9, ЕД/мл Межквартильный размах	72,3 % 34–91 %
Однолетняя выживаемость, %	71,4 %
Медиана общей выживаемости, мес.	38,5 мес.
Медиана безрецидивной выживаемости, мес.	13,1 мес.

Table 3. Early outcomes of the surgical phase of treatment

Parameter	Study group (n = 21)
Operation duration, min	462.0 ± 57.8
Intraoperative blood loss, mL	708.8 ± 231.5
Mean postoperative hospital stay, days	18.6 ± 7.0
Postoperative complications according to Clavien — Dindo I II III	 9 (42.9 %) 0 (0 %) 2 (9.5 %)
Postoperative complications Surgical site infection Pancreatic fistula, type A Gastrointestinal bleeding Serous pleurisy	 5 (23.8 %) 4 (19.0 %) 1 (4.8 %) 1 (4.8 %)
Pathologic response (Modified Ryan Scheme for Tumor Regression Score) None Grade 0 Grade I Grade II Grade III	20 (95.2 %) 1 (4.8 %) 0 (0 %) 4 (19.0 %) 14 (66.6 %) 2 (9.5 %)
R0 resection	18 (85.7 %)
Median reduction in CA 19-9 level, U/mL Interquartile range, U/mL	72.3 % 34–91 %
One-year survival rate, %	71.4 %
Median overall survival, months	38.5 months
Median recurrence-free survival, months	13.1 months

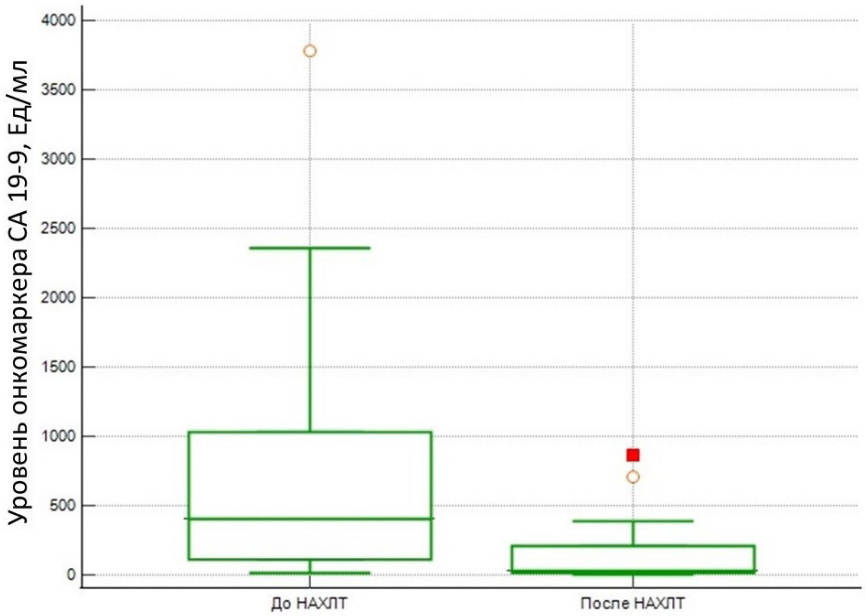


Рис. 1. Динамика онкомаркера CA19-9 на фоне проведения предоперационной ХЛТ
Fig. 1. Dynamics of the CA 19-9 tumor marker level during preoperative chemoradiotherapy

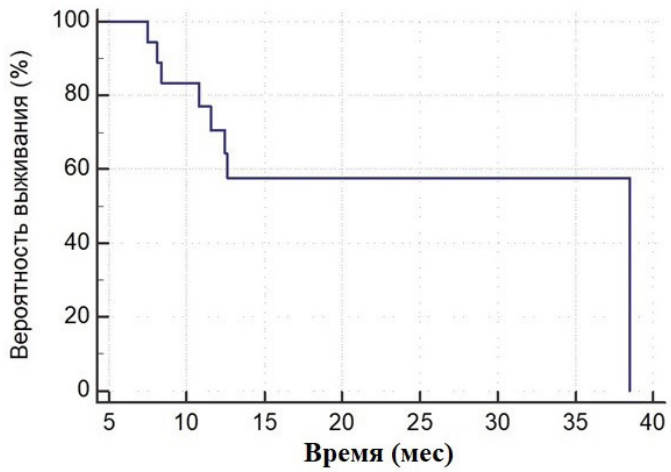


Рис. 2. Эффективности комплексного лечения. Оценка общей выживаемости по методу Каплана — Майера.
Fig. 2. Efficacy of comprehensive treatment. Assessment of overall survival using the Kaplan — Meier method

ЛТ в будущем, а также вызывая обратимую ишемию с последующей реоксигенацией ткани к моменту ее начала. Дискуссионным вопросом остается целесообразность регионарного введения иринотекана, являющегося пролекарством. Основным активатором препарата выступает фермент карбоксиэстераза 2 (CES2). Согласно данным M. Capello и соавт., в опухолевой ткани протоковой аденокарциномы ПЖ характерна сохранная, а в ряде случаев — повышенная экспрессия CES2 [15], что позволяет рассматривать его как перспективный предиктор эффективности внутриартериальной терапии.

Применяемые схемы НАХТ, такие как FOLFIRINOX и GEMOX, обладают достаточной эффективностью, однако имеют высокую частоту НЯ, часто вызывая нейтропению, тяжелую диарею и периферическую полинейропатию у 65, 35 и 12 % пациентов соответственно. В комбинации с ЛТ, вызывающей общую астению, местные лучевые реакции, лучевой гастрит и энтерит побочные эффекты полихимиотерапии могут усугубляться [16, 17]. В ряде современных исследований ставится под сомнение необходимость рутинного назначения НАХТ, поскольку отдельные схемы АТ демонстрируют высокую эффективность. Так, режим mFOLFIRINOX в исследовании PRODIGE 24 обеспечил медиану общей выживаемости 54 мес. Вместе с тем интерпретация этих данных требует осторожности, поскольку на результаты могли повлиять критерии отбора пациентов: в исследование не включались больные с уровнем CA 19-9 более 180 Ед/мл, а соответственно и высокой опухо-

левой нагрузкой. Кроме того, полный объем лечения был выполнен лишь у 66,4 % пациентов, а частота НЯ третьей-четвертой степени достигала 75,9 %. Напротив, в нашем исследовании все больные (100 %) получили запланированное лечение, а НЯ третьей степени были зафиксированы лишь в 4,8 % случаев (без явлений четвертой степени), что не повлияло на сроки проведения ХТ, редукцию дозы и пропуск цикла, а также на отсрочку следующего этапа комбинированного лечения у всех пациентов, что не всегда возможно при рутинном применении системной ХТ [18]. Средний интервал до начала адъювантной терапии после оперативного вмешательства составил 43,4 ± 8,7 дня, что свидетельствует о быстрой реабилитации пациентов.

Ключевым преимуществом предложенного нами терапевтического подхода стало значительное снижение частоты микроскопически положительного края резекции (R1): 14,3 по сравнению с 40,1 % в группе PRODIGE 24. Терапевтический ответ опухоли выявлен у 20 пациентов (95,2 %), при этом патоморфологический ответ I степени отмечен в четырех случаях (19,0 %).

По данным литературы, ХЛТ в неоадъювантном режиме позволяет уменьшить площадь контакта образования с сосудами, увеличить вероятность отрицательного края резекции, воздействовать на микрометастазы в регионарных лимфатических узлах и печени. В нашей группе у восьми (38 %) больных на момент постановки диагноза было выявлено сдавление воротной и\или верхней брыжеечной вены менее 180 градусов без нарушения ее контура. Достижение футлярности и четкого отграничения опухоли после курса НАХЛТ обеспечило возможность достижения R0 края без резекций магистральных сосудов. До начала лечения поражение регионарных лимфатических узлов (cN1) по данным инструментальной диагностики было выявлено у пяти (23,8 %) пациентов. При патоморфологическом исследовании операционного материала pN0 статус был подтвержден у четырех из пяти больных с клинически пораженными лимфатическими узлами. Благодаря ЛТ отмечено небольшое число значимых панкреатических фистул: четыре (19,0 %) — в наблюдаемой группе, а также не зарегистрировано ни одного случая тяжелого панкреонекроза, что может быть связано с постлучевым фиброзом паренхимы ПЖ — схожий эффект продемонстрировал G. Marchegiani с соавт. [19]. После проведения НАХЛТ зафиксирован объективный ответ в виде снижения уровня СА 19-9 у 86 % больных, стабилизация и частичный ответ по критериям RECIST 1.1 отмечены в 16 (76 %) и пяти (24 %) случаях соответственно.

Заключение

Таким образом, применение предоперационной внутриартериальной химиотерапии препаратами схемы FOLFIRINOX и химиоэмболизации в сочетании с конформной лучевой терапией представляется перспективным направлением в комбинированном лечении больных с резектабельным раком поджелудочной железы. Разработанный алгоритм противоопухолевого лечения обеспечивает не только высокий уровень локального контроля над опухолевым процессом, снижение биологической активности на основании снижения онкомаркера СА19-9, но и существенное снижение риска тяжелых послеоперационных осложнений. Был достигнут высокий уровень частоты лечебного патоморфологического ответа в сравнении с данными литературных источников. Также было достигнуто статистически значимое улучшение общего статуса больных после проведения НАХЛТ. Высокая частота R0-резекций дает основания ожидать улучшения отдаленных результатов, уменьшения частоты местных рецидивов. Хорошие показатели однолетней выживаемости 71,4 % делают предложенную методику перспективной и требуют продолжения исследований с проведением сравнительной оценки отдаленной выживаемости.

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. Проводимые методики были одобрены локальным этическими комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, протокол № 01-02/2021 от 11 февраля 2021 г. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures involving human subjects were performed in accordance with the WMA Declaration of Helsinki (as amended in 2013). The study was approved by the local Ethics Committee of the Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 01-02/2021 dated February 11, 2021). Diagnostic and therapeutic procedures, data and material collection, and patient interviews were conducted after obtaining written informed consent from all participants.

Участие авторов
Королев И.С., Стаценко А.А., Попов С.А. — анализ литературы, набор клинических данных, написание статьи, статистический анализ данных исследования;

Таразов П.Г., Ильин Н.В. — общий дизайн исследования, написание и рецензирование статьи;
Гранов Д.А., Павловский А.В. — общий дизайн исследования, рецензирование статьи;
Колесников Д.С., Мешечкин А.В., Виноградова Ю.Н., Моисеенко В.Е. — лечение пациентов, набор клинических данных.
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
Korolev I.S., Statsenko A.A., Popov S.A. — literature review, collection of clinical data, writing of the manuscript, statistical analysis of the study data;
Tarazov P.G., Ilyin N.V. — outlined the general design of the study, wrote and reviewed the article;
Granov D.A., Pavlovskii A.V. — study concept and design, reviewing of the manuscript;
Kolesnikov D.S., Meshechkin A.V., Vinogradova Y.N., Moiseenko V.E. — patient treatment, collection of clinical data.
All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including the proper investigation and resolution of any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work..

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2025: 275.-ISBN: 978-5-85502-309-1. [The status of oncological care to the population of russia in 2024. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia. 2025: 275.-ISBN: 978-5-85502-309-1 (In Rus)].
2. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J Oncol*. 2019; 10(1): 10-27.-DOI: 10.14740/wjon1166.
3. Leowattana W., Leowattana P., Leowattana T. Systemic treatment for advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2023; 15(10): 1691-1711.-DOI: 10.4251/wjgo.v15.i10.1691.
4. Delle Cave D. Emerging Therapeutic Options in Pancreatic Cancer Management. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(3): 1929.-DOI: 10.3390/ijms25031929.
5. Путов Н.В., Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю. Рак поджелудочной железы. СПб.: Питер. 2005: 396.-ISBN: 5-94723-517-X. [Putov N.V., Artemieva N.N., Kokhanenko N.Yu. Pancreatic cancer. Saint-Petersburg: Piter. 2005: 396.-ISBN 5-94723-517-X (In Rus)].
6. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Ястребова Е.В., et al. Хирургия протокового рака поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017; 22(4): 18-30.-DOI: 10.16931/1995-5464.2017418-30. [Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Yastrebova E.V., et al. Surgical treatment of pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2017; 22(4): 18-30.-DOI: 10.16931/1995-5464.2017418-30 (In Rus)].
7. Oettle H., Post S., Neuhaus P., et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 297(3): 267-77.-DOI: 10.1001/jama.297.3.267.
8. Chikhladze S., Lederer A.K., Kousoulas L., et al. Adjuvant chemotherapy after surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: retrospective real-life data. *World J Surg Oncol*. 2019; 17(1): 185.-DOI: 10.1186/s12957-019-1732-3.
9. Ghaneh P., Palmer R., Cicconi S., et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023; 8(2): 157-168.-DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00348-X.
10. Miller P.N., Romero-Hernandez F., Calthorpe L., et al. Long-duration neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX yields favorable outcomes for patients who undergo surgery for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2024; 31(9): 6147-6156.-DOI: 10.1245/s10434-024-15579-0.
11. Versteijne E., Suker M., Groothuis K., et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the Dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(16): 1763-1773.-DOI: 10.1200/JCO.19.02274.
12. Novelli P.M., Zureikat A.H., Pishvaian M.J., et al. Intra-arterial gemcitabine versus intravenous gemcitabine: Pharmacokinetic sub-study of the TIGeR-PaC phase 3 clinical trial. *J Clin Oncol*. 2025; 43: 719-719.-DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.719.
13. Корытова Л.И., Скляр Д.А., Власова Е.В., et al. Оценка эффективности неоадъювантной лучевой терапии в режиме двойного дневного фракционирования у больных операбельным раком головки поджелудочной железы. *Радиология — практика*. 2022; (2): 9-23.-DOI: 10.52560/2713-0118-2022-2-9-23. [Korytova L.I., Sklyar D.A., Vlasova E.V., et al. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant radiation twice a day fractionation therapy in patients with resectable pancreatic head cancer. *Radiology — Practice*. 2022; (2): 9-23.-DOI: 10.52560/2713-0118-2022-2-9-23 (In Rus)].
14. Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., et al. Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неоадъювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 965-973.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973. [Kozlov A.V., Tarazov P.V., Korytova L.I., et al. Regional chemotherapy in combination with radiotherapy as adjuvant treatment of patients with pancreatic head cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 965-973.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973 (In Rus)].
15. Capello M., Lee M., Wang H., et al. Carboxylesterase 2 as a determinant of response to irinotecan and neoadjuvant FOLFIRINOX therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107(8).-DOI: 10.1093/jnci/djv132.
16. Versteijne E., van Dam J.L., Suker M., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(16): 1763-1773.-DOI: 10.1200/JCO.19.02274.
17. Conroy T., Hammel P., Hebbar M., et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer; AC-

CORD/PRODIGE 24 investigators. *N Engl J Med*. 2018; 379(25): 2395-2406.-DOI: 10.1056/NEJMoa1809775.

18. Parikh A.A., Maiga A., Bentrem D., et al. Adjuvant Therapy in Pancreas Cancer: Does It Influence Patterns of Recurrence? *J Am Coll Surg*. 2016; 222(4): 448-56.-DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.031.
19. Marchegiani G., Andrianello S., Nessi C., et al. Neoadjuvant therapy versus upfront resection for pancreatic cancer: the actual spectrum and clinical burden of postoperative complications. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(3): 626-637.-DOI: 10.1245/s10434-017-6281-9.

Поступила в редакцию / Received / 24.06.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 11.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Иван Сергеевич Королев / Ivan S. Korolev / ORCID ID: 0009-0006-9422-0400.

Денис Сергеевич Колесников / Denis S. Kolesnikov / ORCID ID: 0009-0004-0825-7692; SPIN: 4891-2900.

Андрей Анатольевич Стаценко / Andrew A. Statsenko / ORCID ID: 0000-0002-2664-4918; SPIN: 5258-5456.

Сергей Александрович Попов / Sergey A. Popov / ORCID ID: 0000-0002-9567-3376; SPIN: 2615-8848.

Владислав Евгеньевич Моисеенко / Vladislav E. Moiseenko / ORCID ID: 0000-0002-5058-8821; AuthorID: 386980.

Александр Васильевич Павловский / Aleksandr V. Pavlovskii / ORCID ID: 0000-0003-3994-1329; AuthorID: 128941.

Алексей Владимирович Козлов / Alexey V. Kozlov / ORCID ID: 0000-0002-6878-6762; SPIN: 3790-3030.

Алексей Владимирович Мешечкин / Aleksej V. Meshechkin / ORCID ID: 0000-0002-7866-9607; SPIN: 1805-8980.

Юлия Николаевна Виноградова / Julia N. Vinogradova / ORCID ID: 0000-0002-0938-5213; SPIN: 8876-8936.

Николай Васильевич Ильин / Nikolay V. Ilyin / ORCID ID: 0000-0002-8422-0689; SPIN: 2242-2112.

Дмитрий Анатольевич Гранов / Dmitrii A. Granov / ORCID ID: 0000-0002-8746-8452; SPIN: 5256-2744.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.37-006:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

© А.С. Бутримова, Ю.Н. Виноградова, Л.И. Корытова, О.В. Корытов, А.В. Мешечкин, Н.В. Ильин

Оптимизация лучевого компонента в химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком поджелудочной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anastasiya S. Butrimova, Julia N. Vinogradova, Luiza I. Korytova, Aleksey V. Meshechkin, Oleg V. Korytov, Nikolay V. Ilyin

Optimization of Radiotherapy in Chemoradiation Treatment of Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation

Введение. Результаты лечения местнораспространенного рака поджелудочной железы (МРРПЖ) остаются неудовлетворительными. Роль лучевой терапии (ЛТ) и наиболее эффективный режим фракционирования окончательно не определены и являются предметом продолжающихся исследований.

Цель. Повышение эффективности комбинированного лечения МРРПЖ IIb–III стадий путем оптимизации лучевого компонента терапии.

Материалы и методы. В одноцентровое ретропроспективное исследование включен 91 пациент с МРРПЖ IIb–III стадий (T_{1-4} N_{0-1} M_0). После индукционной полихимиотерапии (FOLFIRINOX или GemCap) проводили ЛТ. Пациенты были распределены на три сопоставимые группы: группу 1 (n = 30) — ЛТ в режиме дневного дробления суточной дозы (ДД), суммарная очаговая доза (СОД — 50 Гр); группу 2 (n = 30) — стереотаксическая ЛТ (СТЛТ, 7,5 Гр до СОД 37,5 Гр); группу 3 (n = 31) — среднее фракционирование (СФ, 3,0 Гр до СОД 51,0 Гр). Медиана наблюдения — 24,5 мес. Основными конечными точками исследования являлись токсичность, непосредственный локальный ответ, общая выживаемость (ОВ).

Результаты. Ранние негематологические лучевые реакции встречались чаще при применении СФ по сравнению как с ДД (83,9 против 30,0 %; p < 0,001), так и с СТЛТ (83,9 против 46,7 %; p = 0,003). Статистически значимых различий по частоте ранних гематологических реакций и поздних осложнений между группами не выявлено. Полных ответов не было; частичный ответ, стабилизация и прогрессирование — без межгрупповых различий. Одно- и двухлетняя общая выживаемость были выше в группе ДД по сравнению с СТЛТ и СФ: 76,7, 63,3 и 51,6 % (p = 0,039) и 33,3, 20,0 и 6,5 % соответственно (p = 0,012). Медиана ОВ: ДД — 18,5 мес. (95 %-ный ДИ: 14,7–23,7), СТЛТ — 15,0 мес. (11,5–21,4), СФ — 12,0 мес. (10,0–15,4), p = 0,028.

Выводы. Применение ДД продемонстрировало лучшие отдаленные результаты по сравнению с гипофракционированными режимами и меньшей частотой негематологических лучевых реакций.

Ключевые слова: местнораспространенный рак поджелудочной железы; дневное дробление дозы; стереотаксическая лучевая терапия; среднее фракционирование

Introduction. Treatment outcomes for locally advanced pancreatic cancer (LAPC) remain unsatisfactory. The role of radiotherapy (RT) and the most effective fractionation regimen have not been definitively established and are subjects of ongoing research.

Aim. To improve the efficacy of multimodality treatment of stage IIb–III LAPC by optimizing the RT component.

Materials and Methods. This single-center retrospective–prospective study included 91 patients with stage IIb–III LAPC (T1–4 N0–1 M0). RT was administered following induction polychemotherapy (FOLFIRINOX or GemCap). Patients were allocated into three comparable groups: Group 1 (n = 30) received RT using a twice-daily fractionation regimen (bis in die, BID) to a total dose of 50 Gy; Group 2 (n = 30) received stereotactic RT (SBRT; 7.5 Gy per fraction, total dose 37.5 Gy); Group 3 (n = 31) received moderate fractionation (MF; 3.0 Gy per fraction, total dose 51.0 Gy). The median follow-up was 24.5 months. The primary endpoints were toxicity, immediate local response, and overall survival (OS).

Results. Early non-hematological radiation reactions occurred more frequently with MF than with either BID (83.9 vs 30.0 %; p < 0.001) or SBRT (83.9 vs 46.7 %; p = 0.003). No statistically significant differences were observed between the groups in the incidence of early hematological reactions or late complications. No complete responses were observed; partial response, stable disease, and disease progression rates did not differ significantly between groups. The 1- and 2-year OS rates were higher in the BID group than in the SBRT and MF groups: 76.7, 63.3, and 51.6 %, respectively (p = 0.039), and 33.3, 20.0, and 6.5 %, respectively (p = 0.012). Median OS was 18.5 months (95 % CI 14.7–23.7) in the BID group, 15.0 months (11.5–21.4) in the SBRT group, and 12.0 months (10.0–15.4) in the MF group (p = 0.028).

Conclusion. The BID fractionation regimen was associated with better long-term outcomes than hypofractionated regimens and with a lower incidence of non-hematological radiation reactions.

Keywords: locally advanced pancreatic cancer; bis in die fractionation; stereotactic body radiotherapy; moderate hypofractionation

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

Для цитирования: Бутримова А.С., Виноградова Ю.Н., Корытова Л.И., Корытов О.В., Мешечкин А.В., Ильин Н.В. Оптимизация лучевого компонента в химиолучевом лечении больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1135–1143.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

For Citation: Anastasiya S. Butrimova, Julia N. Vinogradova, Luiza I. Korytova, Aleksey V. Meshechkin, Oleg V. Korytov, Nikolay V. Ilyin. Optimization of radiotherapy in chemoradiation treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1135–1143.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2812

✉ Контакты: Бутримова Анастасия Сергеевна, butrim2020@gmail.com

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Несмотря на совершенствование методов системной терапии, хирургического лечения и лучевых технологий, РПЖ остается одной из ведущих причин смертности. При местнораспространенном РПЖ (МРРПЖ) проведение радикального хирургического вмешательства невозможно у большинства пациентов вследствие вовлечения магистральных сосудистых структур, а основными причинами прогрессирования остаются как раннее системное распространение, так и высокий риск локального прогрессирования [1–3].

Современный подход к лечению МРРПЖ предусматривает проведение интенсивной системной терапии, преимущественно режимами FOLFIRINOX или гемцитабин-содержащими комбинациями, с последующим рассмотрением возможности применения лучевой терапии (ЛТ) у пациентов без признаков прогрессирования заболевания. Однако роль ЛТ и наиболее эффективный режим фракционирования остаются предметом продолжающихся исследований [4, 5].

Традиционно химиолучевая терапия при МРРПЖ проводится в режиме стандартного фракционирования с суммарной очаговой дозой (СОД) около 50–54 Гр. Такой подход характеризуется приемлемым профилем безопасности, однако потенциально ограничен недостаточным уровнем биологической эффективности дозы и длительным временем лечения [6]. Развитие технологий высокоточной ЛТ привело к широкому внедрению стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ), позволяющей повысить разовую дозу и увеличить биологически эффективную дозу на опухоль (BED_{10}). Ряд исследований продемонстрировал высокие показатели локального контроля при использовании СТЛТ у пациентов с МРРПЖ, однако преимущества увеличения дозы в отношении общей выживаемости (ОВ) остаются неоднозначными [7–9].

Особенностью ЛТ при РПЖ является непосредственная близость опухоли к органам риска — двенадцатиперстной кишке (ДПК), желудку и тонкой кишке. В связи с этим увеличение дозы за фракцию сопровождается не только повышением BED_{10} опухолевой ткани, но и значительным ростом BED_3 для поздно реагирующих тканей, что может приводить к увеличению частоты тяжелых гастроинтестинальных осложнений.

По данным исследований, посвященных анализу токсичности в зависимости от BED, частота поздних осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта возрастает при увеличении EQD2/BED для нормальных тканей. При этом использование BED исключительно как показателя опухолевой эффективности может приводить к переоценке преимуществ дозовой эскалации без учета ограничения со стороны органов риска [12].

Одним из возможных потенциальных вариантов оптимизации лучевого лечения может являться использование альтернативного режима фракционирования, например дневного дробления суточной дозы (ДД), однако роль его при МРРПЖ остается неизученной.

Цель — повышение эффективности комбинированного лечения МРРПЖ IIb–III стадий путем оптимизации лучевого компонента терапии.

Задачи исследования включали оценку токсичности комбинированной терапии при разных режимах фракционирования, а также непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования и лечения 91 пациента с МРРПЖ IIb–III стадий (T_{1-4} N_{0-1} M_0) в рамках одноцентрового сравнительного ретропроспективного исследования. В период с 02.2018 по 09.2025 всем пациентам на первом этапе проводили индукционную полихимиотерапию по схемам FOLFIRINOX или GemCap, после чего выполняли ЛТ на линейном ускорителе Electa Axesse с использованием тормозного излучения высоких энергий (6 МэВ) в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России с последующим химиотерапевтическим лечением. В зависимости от режима фракционирования, пациенты были распределены на три сопоставимые группы: пациенты группы 1 (n = 30) получали ЛТ в режиме ДД на две фракции по 2,0 Гр с интервалом

между фракциями 6 ч пять дней в неделю (физическая СОД — 50 Гр, BED_{10} = 60,0 Гр); группы 2 (n = 30) — СТЛТ (разовая очаговая доза (РОД) — 7,5 Гр, СОД — 37,5 Гр, BED_{10} = 65,6 Гр); группы 3 (n = 31) — ЛТ в режиме среднего фракционирования (СФ) пять дней в неделю (РОД — 3,0 Гр, СОД — 51,0 Гр, BED_{10} = 66,3 Гр). Медиана наблюдения составила 24,5 мес. и не различалась в исследуемых группах: 18,4 мес. — в группе 1; 16,5 мес. — в группе 2; 15,8 мес. — в группе 3 (p > 0,1). Основными конечными точками исследования являлись токсичность, непосредственный локальный ответ, ОВ.

Критериями включения являлись: статус по шкале ECOG 0–2, проведение не менее четырех курсов индукционной химиотерапии без признаков отдаленного метастазирования, отсутствие прямого прорастания опухоли в слизистую оболочку ДПК или желудка по данным ФГДС. С целью оценки локального контроля использовали критерии RECIST 1.1. Токсичность лечения определяли по критериям NCI CTCAE, v 5.0. В группах исследования сравнивали локальный контроль в условиях различных режимов фракционирования, медиану, одно- и двухлетнюю ОВ. Исходные характеристики пациентов были сопоставимы во всех трех группах (табл. 1).

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов

Параметр	Группа 1 ДД (n = 30)	Группа 2 СТЛТ (n = 30)	Группа 3 СФ/ (n = 31)	p (Гр.2 СТЛТ vs Гр.1 ДД)	p (Гр.3СФ vs Гр.1 ДД)	p (Гр.2 СТЛТ vs Гр.3 СФ)
Возраст, лет	62,1 ± 6,8	63,4 ± 8,0	62,3 ± 7,7	0,459	0,751	0,633
Мужчины	15 (50,0 %)	12 (40,0 %)	19 (61,3 %)	0,604	0,444	0,101
Женщины	15 (50,0 %)	18 (60,0 %)	12 (38,7 %)	0,604	0,444	0,101
ECOG 0–1	18 (60,0 %)	17 (56,7 %)	19 (61,3 %)	1,000	1,000	0,431
ECOG 2	12 (40,0 %)	13 (43,3 %)	12 (38,7 %)	1,000	1,000	0,431
IIb-стадия	12 (40,0 %)	17 (56,7 %)	14 (45,2 %)	0,301	0,797	0,298
III стадия	18 (60,0 %)	13 (43,3 %)	17 (54,8 %)	0,301	0,797	0,298
Головка	19 (63,3 %)	21 (70,0 %)	22 (71,0 %)	0,785	0,592	0,779
Тело/хвост	11 (36,7 %)	9 (30,0 %)	9 (29,0 %)	0,785	0,592	0,779
G2 (умеренная)	18 (60,0 %)	16 (53,3 %)	14 (45,2 %)	0,795	0,309	0,602
G3 (низкая)	12 (40,0 %)	14 (46,7 %)	17 (54,8 %)	0,795	0,309	0,602
FOLFIRINOX	16 (53,3 %)	19 (63,3 %)	18 (58,1 %)	0,601	0,799	0,779
GemCap	14 (46,7 %)	11 (36,7 %)	13 (41,9 %)	0,531	0,779	0,779
Количество циклов ХТ, среднее (M ± m)	7,4 ± 2,3	7,9 ± 2,3	7,4 ± 2,1	0,622	0,898	0,590

Table 1. General characteristics of the study groups

Parameter	Group 1 BID (n = 30)	Group 2 SBRT (n = 30)	Group 3 MF (n = 31)	p (Gr.2 SBRT vs Gr.1 BID)	p (Gr.3 MF vs Gr.1 BID)	p (Gr.2 SBRT vs Gr.3 MF)
Age, years	62.1 ± 6.8	63.4 ± 8.0	62.3 ± 7.7	0.459	0.751	0.633
Men	15 (50.0 %)	12 (40.0 %)	19 (61.3 %)	0.604	0.444	0.101
Women	15 (50.0 %)	18 (60.0 %)	12 (38.7 %)	0.604	0.444	0.101
ECOG 0–1	18 (60.0 %)	17 (56.7 %)	19 (61.3 %)	1.000	1.000	0.431
ECOG 2	12 (40.0 %)	13 (43.3 %)	12 (38.7 %)	1.000	1.000	0.431
Stage IIb	12 (40.0 %)	17 (56.7 %)	14 (45.2 %)	0.301	0.797	0.298
Stage III	18 (60.0 %)	13 (43.3 %)	17 (54.8 %)	0.301	0.797	0.298
Tumor location: head	19 (63.3 %)	21 (70.0 %)	22 (71.0 %)	0.785	0.592	0.779
Tumor location: body/ tail	11 (36.7 %)	9 (30.0 %)	9 (29.0 %)	0.785	0.592	0.779
G2 (moderate)	18 (60.0 %)	16 (53.3 %)	14 (45.2 %)	0.795	0.309	0.602
G3 (low)	12 (40.0 %)	14 (46.7 %)	17 (54.8 %)	0.795	0.309	0.602
FOLFIRINOX	16 (53.3 %)	19 (63.3 %)	18 (58.1 %)	0.601	0.799	0.779
GemCap	14 (46.7 %)	11 (36.7 %)	13 (41.9 %)	0.531	0.779	0.779
Number of CT cycles, mean ± SD	7.4 ± 2.3	7.9 ± 2.3	7.4 ± 2.1	0.622	0.898	0.590

Таблица 2. Радиобиологические параметры исследуемых режимов облучения

Параметр	Группа 1 ДД (n = 30)	Группа 2 СТЛТ (n = 30)	Группа 3 СФ (n = 31)
РОД, Гр / СОД, Гр	2,0–2 раза в день / 50,0	7,5 / 37,5	3,0 / 51,0
Количество фракций	25	5	17
(опухоль), Гр	60,0	65,6	66,3
(здоровые ткани), Гр	83,3	131,3	102,0
(опухоль), Гр	50,0	54,7	55,3
(здоровые ткани), Гр	50,0	78,8	61,2

Table 2. Radiobiological parameters of the studied irradiation regimens

Parameter	Group 1 BID (n = 30)	Group 2 SBRT (n = 30)	Group 3 MF (n = 31)
Dose per fraction, Gy / Total dose, Gy	2.0 twice daily / 50.0	7.5 / 37.5	3.0 / 51.0
Number of fractions	25	5	17
BED_{10} (tumor), Gy	60.0	65.6	66.3
BED_{3} (healthy tissue), Gy	83.3	131.3	102.0
$EQD2_{10}$ (tumor), Gy	50.0	54.7	55.3
$EQD2_{3}$ (healthy tissue), Gy	50.0	78.8	61.2

Все пациенты на первом этапе получали индукционную химиотерапию по схемам FOLFIRINOX (54,9 % больных) или GemCap (45,1 % больных). Среднее число проведенных курсов составило 8,0 ± 2,1 без значимых межгрупповых различий (p = 0,114).

Во всех исследуемых группах объем ЛТ определяли по единым принципам в соответствии с современными международными рекомендациями по оконтуриванию опухолей поджелудочной железы. В объем клинической мишени (CTV) включали первичную опухоль, визуализируемую по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии и/или позитронно-эмиссионной томографии (при наличии), а также зоны возможного микроскопического распространения опухолевого процесса. При планировании лечения профилактическое облучение регионарных лимфатических узлов не проводилось. Объем облучения ограничивали первичной опухолью и вовлеченными лимфатическими узлами, подтвержденными данными лучевых методов исследования.

Планируемый объем облучения (PTV) формировали путем изотропного расширения CTV с учетом возможных погрешностей укладки пациента и внутренних движений органов. При использовании ежедневной визуализации величина отступа составляла 5–10 мм в зависимости от клинической ситуации.

Особое внимание уделяли соблюдению дозовых ограничений для критических органов (ДПК, желудка, тонкой кишки, печени, почек и спинного мозга). Ограничения выбирались с учетом применяемого режима фракционирования и рассчитывались на основании эквивалентной дозы (EQD2/BED), что обеспечивало сопоставимость радиобиологической нагрузки на органы риска при сравнении исследуемых режимов ЛТ.

Сопоставление режимов фракционирования выполняли с использованием модели линейно-квадратичного уравнения для расчета BED и эквивалентной дозы во фракциях по 2 Гр (EQD2). Для опухоли принято соотношение Гр (), для поздних реакций здоровых тканей — Гр (). Физические и радиобиологические параметры представлены в табл. 2.

ЛТ проводили на линейных ускорителях с использованием интенсивно-модулированной терапии. Визуальный контроль укладки осуществляли посредством ежедневной конусно-лучевой компьютерной томографии перед каждым сеансом.

После проведения ЛТ всем пациентам осуществляли оценку непосредственных результатов. Далее при адъювантной химиотерапии во всех группах преобладала схема GemCis: 60,0 % пациентов — в группе 1, 53,3 % — в группе 2, и 64,5 % — в группе 3. Доля пациентов, получавших капецитабин, составила, соответственно, 40,0, 46,7 и 35,5 %. При попарном сравнении статистически значимых различий между группами по выбору схемы химиотерапии после ЛТ не выявлено: GemCis — p = 0,795 (группа 2 vs группа 1), p = 0,795 (группа 3 vs группа 1), и p = 0,440 (группа 2 vs группа 3).

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 17. Достоверность результатов в группах определяли путем

сравнительного анализа по критерию Пирсона, методу Фишера; достоверность средних значений определяли с помощью U-критерия Манна — Уитни и критерия Стьюдента. ОВ рассчитывали по методу Каплана — Майера. Для оценки риска раннего наступления неблагоприятного события использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

При оценке ранней токсичности продемонстрирована сопоставимая частота гематологических реакций Grade ≤ 2 во всех исследуемых группах, которая представлена в табл. 3. В отношении негематологической токсичности выявлено статистически значимое увеличение частоты ранних реакций при применении СФ по сравнению как с ДД (83,9 против 30,0 %; p < 0,001), так и с СТЛТ (83,9 против 46,7 %; p = 0,003). Между группами ДД и СТЛТ статистически значимых различий по частоте ранней негематологической токсичности не выявлено (p = 0,288).

Анализ поздних осложнений показал их высокую частоту во всех исследуемых группах. Поздняя ЖКТ-токсичность Grade 1–3 отмечалась у 86,7 % пациентов в группе ДД, 86,7 % — в группе СТЛТ, и 93,5 % — в группе СФ, без статистически значимых различий между группами. Тяжелые гастродуоденальные осложнения встречались реже: язва желудка/двенадцатиперстной кишки Grade 3 — у 3,3, 16,7 и 9,7 % пациентов, ЖКТ-кровотечение Grade 3 — у 3,3, 10,0 и 6,5 % соответственно. Статистически значимых различий при попарных сравнениях выявлено не было. Осложнений Grade 4–5 не зарегистрировано.

Непосредственные результаты представлены в табл. 3.

Из таблицы следует, что полный ответ во всех группах достигнут не был. Частота частичного ответа, стабилизации и прогрессирования

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения

Ответ опухоли	Группа 1 ДД (n = 30)	Группа 2 СТЛТ (n = 30)	Группа 3 СФ (n = 31)	p (Гр. 2 СТЛТ vs Гр. 1 ДД)	p (Гр.3 СФ vs Гр. 1 ДД)	p (Гр. 2 СТЛТ vs Гр. 3 СФ)
Полный ответ	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	– / –	– / –	– / –
Частичный ответ	6 (20,0 %)	10 (33,3 %)	8 (25,8 %)	0,382	0,762	0,584
Стабилизация	22 (73,3 %)	18 (60,0 %)	20 (64,5 %)	0,412	0,582	0,791
Прогрессирование	2 (6,7 %)	2 (6,7 %)	3 (9,7 %)	1,000	1,000	1,000
Всего	100 %	100 %	100 %	– / –	– / –	– / –

Table 3. Immediate treatment response

Tumor response	Group 1 BID (n = 30)	Group 2 SBRT (n = 30)	Group 3 MF (n = 31)	p (Gr. 2 SBRT vs Gr. 1 BID)	p (Gr. 3 MF vs Gr. 1 BID)	p (Gr. 2 SBRT vs Gr. 3 MF)
Complete response	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	–	–	–
Partial response	6 (20.0 %)	10 (33.3 %)	8 (25.8 %)	0.382	0.762	0.584
Stable disease	22 (73.3 %)	18 (60.0 %)	20 (64.5 %)	0.412	0.582	0.791
Progressive disease	2 (6.7 %)	2 (6.7 %)	3 (9.7 %)	1.000	1.000	1.000
Total	100 %	100 %	100 %	–	–	–

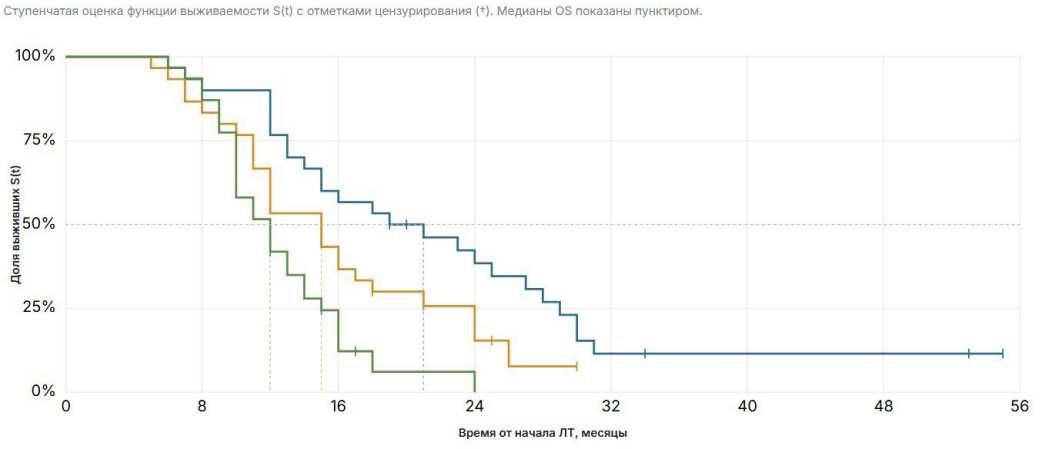


Рис. 1. Общая выживаемость в исследуемых группах после комбинированного лечения
Fig. 1. Overall survival in the study groups after combined treatment

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа неблагоприятных событий (модель Кокса)

Исследуемые факторы	Отношение рисков	95 % ДИ	
Возраст	1,01	0,98–1,04	0,520
ECOG 2 vs ECOG 1	1,85	1,15–2,98	0,012
Стадия III vs стадия IIb	1,58	1,02–2,45	0,039
Группа 2 СТЛТ vs группа 1 ДД	1,72	1,05–2,82	0,031
Группа 3 СФ vs группа 1 ДД	2,18	1,35–3,52	0,001

Table 4. Multivariate analysis of adverse events (Cox proportional hazards model)

Factor	Hazard Ratio (HR)	95 % CI for HR	p-value
Age	1.01	0.98–1.04	0.520
ECOG 2 vs ECOG 0–1	1.85	1.15–2.98	0.012
Stage III vs Stage IIb	1.58	1.02–2.45	0.039
Group 2 SBRT vs Group 1 BID	1.72	1.05–2.82	0.031
Group 3 MF vs Group 1 BID	2.18	1.35–3.52	0.001

были одинаковыми и не имели достоверных отличий. К моменту завершения периода наблюдения летальный исход был зарегистрирован у большинства пациентов во всех исследуемых группах. Частота летальных исходов в группе СТЛТ не отличалась от таковой в группе ДД (83,3 против 73,3 %; p = 0,532). Различия между группой ДД и группой СФ (90,3 против 73,3 %; p = 0,106) и между группами СТЛТ и СФ (83,3 против 90,3 %; p = 0,473) не достигли уровня статистической значимости.

Анализ показателей общей выживаемости выявил статистически значимое преимущество группы ДД (рис. 1).

Медиана общей выживаемости в Группе 1 составила 18,5 мес., что значимо превышало показатели Группы 2 (15,0 мес.) и Группы 3 (13,0 мес.). Группы 2 и 3 статистически значимо не различались по медиане общей выживаемости. Одно- и двухлетняя общая выживаемость в Группе 1 была выше, чем в Группе 3 (33,3 против 6,5 % соответственно; p = 0,012).

Для исключения влияния сопутствующих факторов на показатели выживаемости была построена многофакторная регрессионная модель Кокса (табл. 4).

Проведенный многофакторный анализ показал, что соматический статус ECOG 2 p = 0,012 и стадия III (p = 0,039) являются независимыми негативными прогностическими факторами. При проведении ЛТ в режимах СФ и СТЛТ риск неблагоприятных событий выше по сравнению с режимом ДД.

Обсуждение

Дискуссии о роли ЛТ у пациентов с неоперабельным МРРПЖ ведутся уже многие годы [7, 8, 9, 10, 11], и анализ результатов исследований выявляет значительные расхождения в показателях эффективности, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к лечению данной категории больных. Несмотря на доказанные преимущества комбинированной терапии в анализируемых работах, вопрос о том, в какой степени достигаемый эффект обусловлен режимом фракционирования ЛТ, остается неизученным.

Одним из ключевых анализов роли ЛТ при МРРПЖ стало рандомизированное исследование III фазы LAP07 [10]. Добавление химиолучевой терапии у пациентов после индукционной химиотерапии не привело к увеличению ОВ: медиана ОВ составила 15,2 мес. в группе химиолучевой терапии и 16,5 мес. в группе продолжения химиотерапии (HR 1,03; p = 0,83). Вместе с тем применение ЛТ сопровождалось снижением частоты локального прогрессирования — 32 против 46 % в группе химиотерапии (p = 0,03), что указывает на способность ЛТ обеспечивать преимущественно локальный контроль заболевания без обязательного увеличения продолжительности жизни.

Неутешительные отдаленные результаты лечения больных МРРПЖ способствовали росту исследований о возможном влиянии методики ЛТ на выживаемость данной категории пациентов. Так, крупный метаанализ G. Montesi и соавт. [7], в который включены пять ретроспективных сравнительных исследований (768 пациентов), посвящен сравнению обычного фракционирования и СТЛТ у больных МРРПЖ. Статистически значимого преимущества СТЛТ по критерию ОВ по сравнению с обычным фракционированием выявлено не было; также не отмечалось достоверных различий по выживаемости без прогрессирования. В нашем исследовании режим ДД продемонстрировал преимущество по сравнению с гипофракционированными режимами:

медиана ОВ составила 18,5 мес. в группе ДД, 15,0 мес. — в группе СТЛТ, и 13,0 мес. — в группе СФ (p = 0,028).

Полученные нами результаты в отношении острой токсичности не совпадают с результатами упомянутого выше метаанализа G. Montesi и соавт., в котором применение СТЛТ сопровождалось снижением риска тяжелой токсичности по сравнению с обычным фракционированием, но оказались схожими с данными сравнительного мультицентрового исследования PAULA-1 [8], где показано отсутствие статистически значимых различий между СТЛТ и обычным фракционированием как по острым реакциям (p = 0,175), так и по поздним желудочно-кишечным осложнениям (p = 0,244).

В крупном исследовании, выполненном А. Назаренко и соавт. [9], был проанализирован опыт применения СТЛТ у пациентов с местнораспространенным и рецидивным РПЖ с акцентом на обезболивающий эффект. Ранняя токсичность со стороны органов пищеварительного тракта преимущественно соответствовала 1–2 степени (32,5 и 62,5 %), тогда как при обычном фракционировании регистрировались реакции 2–3 степени (43,2 и 56,8 %; p < 0,05). В нашем исследовании различий в частоте ранней гематологической токсичности Grade 1–2 между группами не выявлено. При этом частота негематологических осложнений была статистически значимо выше в группе СФ по сравнению с группами СТЛТ и ДД.

Сопоставление полученных нами данных с результатами указанного исследования представляет интерес и в отношении поздней токсичности. По данным А. Назаренко и соавт. [9], у пациентов с МРРПЖ после СТЛТ поздние лучевые реакции преимущественно соответствовали 0–2 степени с преобладанием 1 степени (66,7 %), тогда как после обычного фракционирования регистрировались реакции 0–3 степени, наиболее часто — 2 степени (43,7 %); различия между группами были статистически значимыми. В нашем исследовании статистически значимых различий по частоте поздних осложнений между группами не выявлено: при сравнении группы СТЛТ с группой ДД — p = 1,000, группы СФ с группой ДД — p = 0,425, группы СТЛТ с группой СФ — p = 0,425. Таким образом, полученные нами результаты не выявили преимущество СТЛТ по критерию поздней токсичности.

Наши результаты согласуются с современными данными о том, что повышение дозы ЛТ само по себе не гарантирует повышение ОВ. Так, в исследовании SCALOP-2, опубликованном в 2024 г., сравнивали стандартную химиолучевую терапию 50,4 Гр за 28 фракций и режим эскалации дозы до 60 Гр за 30 фракций. Эскалация дозы не привела к статистически значимому повышению ОВ: медиана составила 16,9 и 15,6 мес. соответственно (p = 0,68). При этом локальное прогрессирование через 12 мес. наблюдалось несколько реже в группе высокой дозы — 23,9 против 33,3 %. Таким образом, увеличение дозы могло способствовать улучшению локального контроля, но не повышению ОВ [11].

Для оценки независимого влияния клинических факторов и режима ЛТ на ОВ нами проведен многофакторный анализ Кокса. Согласно полученным результатам, независимыми факторами, ассоциированными с повышенным риском наступления неблагоприятного события, являлись функциональный статус ECOG 2, III стадия заболевания, а также проведение ЛТ в режимах СТЛТ и СФ по сравнению с режимом ДД. Наличие ECOG 2 ассоциировалось с повышением риска события на 85 % по сравнению с ECOG 1 (HR = 1,85; 95 %-ный ДИ: 1,15–2,98; p = 0,012). III стадия заболевания также являлась неблагоприятным прогностическим фактором: риск события был на 58 % выше по сравнению со стадией IIb (HR = 1,58; 95 %-ный ДИ: 1,02–2,45; p = 0,039). Возраст пациента статистически значимого влияния на риск события не оказывал (HR = 1,01; 95 %-ный ДИ: 0,98–1,04; p = 0,520). При анализе режима фракционирования установлено, что по сравнению с группой ДД проведение СТЛТ ассоциировалось с более высоким риском неблагоприятного события (HR = 1,72; 95 %-ный ДИ: 1,05–2,82; p = 0,031), тогда как в группе СФ риск был более чем в два раза выше (HR = 2,18; 95 %-ный ДИ: 1,35–3,52; p = 0,001). Даже после учета возраста, функционального статуса и стадии заболевания режим ЛТ сохранял статистически значимую связь с общей выживаемостью.

Заключение

1. Конформная ЛТ в комбинированном лечении больных МРРПЖ является эффективным и безопасным методом.
2. Применение ДД обеспечивает наименьшую частоту нежелательных явлений по сравнению с другими режимами: частота ранних негематологических реакций при ДД была значимо ниже, чем при СФ (30,0 против 83,9 %; p < 0,001) и СТЛТ (30,0 против 46,7 %; p = 0,003). Различий по ранним гематологическим реакциям и поздним осложнениям между группами не выявлено.
3. ДД ассоциировано с достоверно лучшими отдаленными результатами: однолетняя ОВ составила 76,7 против 63,3 % (СТЛТ) и 51,6 % (СФ) (p = 0,039); двухлетняя ОВ — 33,3 против 20,0 и 6,5 % соответственно (p = 0,012). Меди-

ана ОВ в группе ДД достигла 18,5 мес. против 15,0 (СТЛТ) и 12,0 (СФ) (p = 0,028).

4. Проведенный многофакторный анализ показал, что соматический статус ECOG 2 (p = 0,012) и стадия III (p = 0,039) являются независимыми негативными прогностическими факторами. При проведении ЛТ в режимах фракционирования СТЛТ и СФ выше риск неблагоприятных событий по сравнению с режимом ДД.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
The study was conducted without external funding.

Информированное согласие
Пациенты подписывали информированное согласие на исследование.
Informed consent
Patients signed informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Бутримова А.С. — написание статьи, обработка результатов исследования, статистическая обработка данных, подбор и анализ литературных источников;
Виноградова Ю.Н. — общее руководство проектом, разработка концепции научной работы, написание статьи, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
Корытова Л.И. — общее руководство проектом, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Мешечкин А.В. — сбор материала исследования, обзор литературы;
Корытов О.В. — обзор литературы, статистическая обработка данных, редактирование;
Ильин Н.В. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование, разработка концепции и дизайна научной работы.
Все авторы одобрили окончательную версию статьи перед публикацией, согласились взять на себя ответственность за все аспекты работы, что подразумевает надлежащую проверку и решение вопросов, связанных с точностью или целостностью любой части работы.
Author contributions
The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.
Butrimova A.S. — manuscript writing, processing of research results, statistical data analysis, selection and analysis of literature sources;
Vinogradova Yu.N. — project supervision, development of the research concept, manuscript writing, manuscript editing with critical intellectual input;
Korytova L.I. — project supervision, analysis of the scientific work, critical revision with critical intellectual input;
Meshechkin A.V. — collection of research material, literature review;
Korytov O.V. — literature review, statistical data analysis, editing;
Ilyin N.V. — critical revision with critical intellectual input, scientific editing, development of the research concept and design.
All authors approved the final version of the manuscript before publication and agreed to take 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. 2024: 262.-ISBN: 978-5-85502-297-1.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf. [The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow. 2024: 262.-ISBN: 978-5-85502-297-1.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf (In Rus)].
2. Shi C., De B., Tran Cao HS., et al. Escalated-dose radiotherapy for unresected locally advanced pancreatic cancer: Patterns of care and survival in the United States. *Cancer Med*. 2024; 13(12): e7434.-DOI: 10.1002/cam4.7434.
3. Price. A.T., Schiff. J.P., Silberstein. A., et al. Feasibility of simulation free abdominal stereotactic adaptive radiotherapy using an expedited pre-plan workflow. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2024; 31: 100611.-DOI: 10.1016/j.phro.2024.100611.
4. Ильин М.А., Троценко С.Д., Подольская М.В. Радиотерапия больных раком поджелудочной железы. Прошлое и настоящее: обзор. *Лучевая диагностика и терапия*. 2025; 16(2): 20-28.-DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-2-20-28. [Ilin M.A., Trotsenko S.D., Podolskaya M.V. Radiotherapy of pancreatic cancer patients. Past and present: a review. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2025; 16(2): 20-28.-DOI: 10.22328/2079-5343-2025-16-2-20-28 (In Rus)].
5. Шарабура Т.М., Бочкарева Т.Н. Роль лучевых методов лечения рака поджелудочной железы. *Практическая онкология*. 2025; 26(1): 58-69.-DOI: 10.31917/2601058. [Sharabura T.M., Bochkareva T.N. The role of radiation methods in the treatment of pancreatic cancer. *Practical Oncology*. 2025; 26(1): 58-69.-DOI: 10.31917/2601058 (In Rus)].
6. Guo X., Zhou Y., Ji Y., et al. TisCRT-LAPC: A phase II study of tislelizumab combined with nab-paclitaxel and gemcitabine (AG) followed by consolidative radiotherapy in locally advanced pancreatic cancer (LAPC). *J Clin Oncol*. 2024; 42: e16350-e16350.-DOI: 10.1200/jco.2024.42.16_suppl.e16350.
7. Montesi G., Miszczyk M., Niespolo R.M., et al. Conventionally fractionated radiotherapy (CFRT) versus stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Cancers (Basel)*. 2026; 18(6): 971.-DOI: 10.3390/cancers18060971.
8. Arcelli A., Buwenge M., Macchia G., et al. Stereotactic body radiotherapy vs conventionally fractionated chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer: A multicenter case-control study (PAULA-1). *Cancer Medicine.* 2020; 9(21): 7879-7887.-DOI: 10.1002/cam4.3330.
9. Назаренко А.В., Знаткова Я.Р., Сагайдак И.В., et al. Оценка эффективности стереотаксической лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с местно рас-

пространенным и рецидивным нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Медицинский альманах*. 2018; 6(57).-URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-stereotaksicheskoy-luchevoy-terapii-v-kompleksnom-lechenii-patsientov-s-mestnorasprostranennym-i-retsidivnym. [Nazarenko A.V., Znatkova Ya.R., Sagaidak I.V., et al. Assessment of the effectiveness of stereotactic radiation therapy in the complex treatment of patients with locally advanced and recurrent unresectable pancreatic cancer. *Medical Almanac*. 2018; 6(57).-URL: https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-stereotaksicheskoy-luchevoy-terapii-v-kompleksnom-lechenii-patsientov-s-mestnorasprostranennym-i-retsidivnym. (In Rus)].

10. Hammel P., Huguet F., van Laethem J.-L., et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(17): 1844-53.-DOI: 10.1001/jama.2016.4324.
11. Hurt C.N., Falk S., Crosby T., et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116(10): 1264-1270.-DOI: 10.1038/bjc.2017.95.
12. Burmeister, J. W., et al. Academic program recommendations for graduate degrees in medical physics: AAPM Report No. 365 (Revision of Report No. 197). *J Appl Clin Med Phys*. 2022; 23(10): e13792.-DOI: 10.1002/acm2.13792.

Поступила в редакцию / Received / 31.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 07.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анастасия Сергеевна Бутримова / Anastasiya S. Butrimova / ORCID ID: 0009-0000-0717-7608; eLibrary SPIN: 7489-4354.

Юлия Николаевна Виноградова / Julia N. Vinogradova / ORCID ID: 0000-0002-0938-5213; eLibrary SPIN: 8876-8936.

Луиза Ибрагимовна Корытова / Luiza I. Korytova / ORCID ID: 0000-0003-0182-4856; eLibrary SPIN: 5360-1252.

Алексей Владимирович Мешечкин /Aleksey V. Meshechkin / ORCID ID: 0000-0002-7866-9607;

Олег Витальевич Корытов / Oleg V. Korytov / ORCID ID: 0000-0002-7472-9676;

Николай Васильевич Ильин / Nikolay V. Ilyin / ORCID ID: 0000-0002-8422-0689; eLibrary SPIN: 2242-2112.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2813

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.351-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2813

© О.А. Иванникова[1], М.В. Черных[1], З.З. Мамедли[1], Е.Г. Рыбаков[2], Е.Д. Александров[1], О.А. Мармазеева[1]

Ультрагипофракционная лучевая терапия с симультанным интегрированным бустом при местнораспространенном раке прямой кишки: промежуточные результаты проспективного исследования II фазы

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

© Olesya A. Ivannikova[1], Marina V. Chernykh[1], Zaman Z. Mamedli[1], Evgeny G. Rybakov[2], Evgeny D. Aleksandrov[1], Olesia A. Marmazeeva[1]

Ultra-hypofractionated Radiotherapy with a Simultaneous Integrated Boost for Locally Advanced Rectal Cancer: Interim Results of a Prospective Phase II Study

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[2]A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Короткий курс лучевой терапии (25 Гр за пять фракций) — один из стандартных вариантов неоадъювантного лечения местнораспространенного рака прямой кишки (МРРПК), однако он не предусматривает селективной эскалации дозы на макроскопическую опухоль.

Цель. Оценить эффективность, безопасность и клиническую реализуемость ультрагипофракционной лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом (СИБ) у больных МРРПК.

Материалы и методы. В проспективное мультицентровое одногрупповое исследование II фазы (февраль 2024 – октябрь 2025 г.) включены 53 больных МРРПК. На элективный объем подводили 25 Гр за пять фракций, одновременно на первичную опухоль и пораженные лимфатические узлы — 32,5 Гр за пять фракций; применяли методику VMAT на ускорителе Halcyon с ежедневным контролем посредством конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Первичная конечная точка — частота полного патоморфологического ответа (pCR, ypT0N0). Токсичность оценивали по CTCAE версии 5.0, послеоперационные осложнения — по классификации Clavien — Dindo. Представлены результаты промежуточного анализа.

Результаты. Острые лучевые реакции третьей степени зарегистрированы у семи (13 %) больных: проктит — у четырех (7 %), боль в прямой кишке — у двух (4 %), лучевой дерматит — у одного (2 %). Реакций четвертой степени и летальных исходов, связанных с лечением, не было. Хирургический этап на момент анализа выполнен 35 больным: резекция прямой кишки — 31 (89 %), брюшно-промежностная экстирпация — четырем (11 %). R0-резекция достигнута у 34 (97 %) больных, pCR — у 13 (37 %; 95 %-ный ДИ: 21,5–55,1 %). Послеоперационные осложнения II степени отмечены у семи (20 %) больных, III степени — у четырех (11 %).

Introduction. Short-course radiotherapy (25 Gy in 5 fractions) is a standard neoadjuvant option for locally advanced rectal cancer (LARC), but it does not allow selective dose escalation to the gross tumor.

Aim. To evaluate the efficacy, safety and clinical feasibility of ultra-hypofractionated radiotherapy with a simultaneous integrated boost (SIB) in patients with LARC.

Materials and Methods. A prospective multicentre single-arm phase II study was conducted (February 2024 — October 2025) and enrolled 53 patients with LARC. The elective volume received 25 Gy in 5 fractions with simultaneous escalation to 32.5 Gy in 5 fractions to the primary tumor and involved lymph nodes. Treatment was delivered using volumetric modulated arc therapy (VMAT) on a Halcyon linear accelerator under daily cone-beam computed tomography (CBCT) guidance. The primary endpoint was the pathological complete response (pCR, ypT0N0) rate. Toxicity was graded according to CTCAE v5.0 and postoperative complications according to the Clavien — Dindo classification. Interim results are reported.

Results. Grade 3 acute radiation reactions occurred in 7 (13 %) patients: proctitis in 4 (7 %), rectal pain in 2 (4 %) and radiation dermatitis in 1 (2 %). No grade 4 reactions or treatment-related deaths were observed. At the time of analysis 35 patients had undergone surgery: rectal resection in 31 (89 %) and abdominoperineal excision in 4 (11 %). R0 resection was achieved in 34 (97 %) patients and pCR in 13 (37 %; 95 % CI 21.5–55.1). Grade II postoperative complications were recorded in 7 (20 %) patients and grade III in 4 (11 %).

Выводы. Методика клинически реализуема и позволила выполнить радикальное хирургическое вмешательство у большинства больных при приемлемой токсичности. Окончательная оценка эффективности требует завершения хирургического этапа и анализа отдаленных онкологических результатов.

Ключевые слова: рак прямой кишки; неоадъювантная лучевая терапия; ультрагипофракционирование; симультанный интегрированный буст; полный патоморфологический ответ

Для цитирования: Иванникова О.А., Черных М.В., Мамедли З.З., Рыбаков Е.Г., Александров Е.Д., Мармазеева О.А. Ультрагипофракционная лучевая терапия с симультанным интегрированным бустом при местнораспространенном раке прямой кишки: промежуточные результаты проспективного исследования II фазы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1144–1153.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2813

Conclusion. The technique proved clinically feasible and enabled radical surgery in the majority of patients with an acceptable toxicity profile. Definitive assessment of efficacy requires completion of the surgical stage and analysis of long-term oncological outcomes.

Keywords: rectal cancer; neoadjuvant radiotherapy; ultra-hypofractionation; simultaneous integrated boost; pathological complete response

For Citation: Olesya A. Ivannikova, Marina V. Chernykh, Zaman Z. Mamedli, Evgeny G. Rybakov, Evgeny D. Aleksandrov, Olesia A. Marmazeeva. Ultra-hypofractionated radiotherapy with a simultaneous integrated boost for locally advanced rectal cancer: interim results of a prospective phase II study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1144–1153.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2813

✉ Контакты: Иванникова Олеся Александровна, olesya.ivannikova98@yandex.ru

Введение

Колоректальный рак остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. При местнораспространенном раке прямой кишки (МРРПК) неоадъювантное лечение направлено на снижение риска рецидива и повышение вероятности R0-резекции [3].

В лечении МРРПК применяют длительную химиолучевую терапию и короткий курс 25 Гр за пять фракций, в том числе в составе тотальной неоадъювантной терапии (ТНТ) [4–7]. В RAPIDO (920 больных) короткий курс с последующей химиотерапией улучшил контроль отдаленного прогрессирования и повысил частоту pCR [3]. В STELLAR (599 больных) трехлетняя общая выживаемость была сопоставимой с таковой после длительной химиолучевой терапии [5].

Стандартный короткий курс не предусматривает селективной эскалации дозы на макроскопическую опухоль. При этом pCR ассоциирован с благоприятными исходами [8, 9] и возможностью органосохраняющей тактики [10]. Дозозависимость полного ответа при классическом фракционировании [11] обосновывает изучение эскалации без удлинения лечения.

Одним из способов такой эскалации является симультантный интегрированный буст (СИБ), при котором повышенная доза подводится к первичной опухоли и пораженным лимфатическим узлам (ЛУ) одновременно с облучением элективного объема. Для классического фракционирования этот подход изучен достаточно подробно и продемонстрировал приемлемую переносимость при высокой частоте полных ответов [12–15]. Данные о применении СИБ в гипофракционном режиме ограничены отдельными сериями наблюдений [16, 17], а оптимальный уровень эскалации дозы не определен.

Разработана методика облучения элективного объема до 25 Гр и опухоли с пораженными узлами до 32,5 Гр за пять фракций (патент № 2850796), с применением VMAT на Halcyon и ежедневным контролем посредством конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Представлен промежуточный анализ исследования II фазы.

Цель исследования — оценить эффективность, безопасность и клиническую реализуемость ультрагипофракционной лучевой терапии с СИБ у больных МРРПК.

Задачи: оценить pCR, острую токсичность, выполнимость запланированного курса, R0-резекции и послеоперационные осложнения.

Материалы и методы

Расчет объема выборки и план промежуточного анализа

Проведено проспективное мультицентровое одногрупповое исследование II фазы в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Набор больных осуществляли с февраля 2024 по октябрь 2025 г. Рандомизация и формирование контрольной группы не предусматривались. В исследование включены 53 больных МРРПК, которым проведена ультрагипофракционная лучевая терапия с СИБ по разработанной методике.

Методика защищена патентом РФ «Способ ультрагипофракционированной лучевой терапии больных раком прямой кишки».

Расчет объема выборки выполняли по двухэтапному дизайну Саймона для бинарной первичной конечной точки — частоты полного патоморфологического ответа (pCR). На основании RAPIDO нулевую частоту pCR определили как 28 % (p_0 = 0,28), клинически значимую — как 42 % (p_1 = 0,42).

При одностороннем уровне значимости α = 0,05 и мощности 80 % на первом этапе

предусматривали включение 31 больного с переходом ко второму этапу при достижении pCR у ≥ 9 пациентов. Общий расчетный объем выборки составил 72 оцениваемых пациента; критерием перспективности режима являлось достижение pCR у ≥ 27 больных. С учетом предполагаемого выбывания 10 % планируемый объем набора составил 80 пациентов.

Настоящий промежуточный анализ не предусматривал окончательной проверки первичной статистической гипотезы.

Критерии включения: гистологически подтвержденная аденокарцинома прямой кишки; местнораспространенный опухолевый процесс cT2–4N1–2M0, соответствующий III стадии заболевания; отсутствие синхронных и метахронных злокачественных новообразований в анамнезе; отсутствие предшествующей лучевой терапии на область малого таза; функциональный статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–2.

Критерии исключения: отсутствие гистологического подтверждения аденокарциномы; несоответствие распространенности опухоли критериям cT2–4N1–2M0; предшествующая лучевая терапия на область малого таза; синхронные или метахронные злокачественные новообразования; функциональный статус ECOG > 2.

Перед началом лечения всем больным выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза с диффузионно-взвешенными изображениями и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. Исходная клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 63 года (37–91 год), преобладали мужчины и опухоли среднеампулярного отдела; неоадъювантная полихимиотерапия проведена 42 (79 %) больным.

Полихимиотерапию (ПХТ) получили 42 (79 %) больных. У 39 (74 %) проводилась консолидирующая ПХТ после завершения ЛТ по схеме CAPOX в объеме 4–6 курсов, у трех (6 %) — индукционная ПХТ до начала ЛТ по схеме CAPOX в объеме 4 курсов. У 11 (21 %) больных ПХТ не проводилась в связи с отказом от лекарственного лечения или наличием декомпенсированных сопутствующих заболеваний. На момент промежуточного анализа хирургический этап выполнен 35 больным. Медиана интервала от завершения ЛТ до хирургического вмешательства составила 130 дней (Q1–Q3: 110–164,5 дня).

Предлучевая подготовка и топометрия

Всем больным выполняли КТ-топометрию в положении на спине, головой в сторону гантри (Head First Supine), с расположением верхних конечностей на груди или за головой. Для иммобилизации использовали подколенник, фиксатор стоп и подголовник. Накануне рекомендовали диету с ограничением газообразующих продуктов и прием препаратов, уменьшающих метеоризм; непосредственно перед топометрией — умеренное наполнение мочевого пузыря и опорожнение прямой кишки. Толщина реконструируемых срезов составляла 5 мм.

Контуринг и формирование объемов облучения

Контуринг выполняли по данным МРТ малого таза, совмещенным с КТ-изображениями (*image fusion*). Макроскопический объем первичной опухоли (GTVp) определяли как участок прямой кишки, соответствующий протяженности опухоли по данным МРТ с учетом диффузионно-взвешенных изображений. Макроскопический объем пораженных лимфатических узлов (GTVn) включал узлы более 1 см по короткой оси, подозрительные по данным МРТ, а также узлы с морфологически подтвержденным поражением.

Элективный клинический объем (CTV25) включал мезоректальную клетчатку, пресакральные, параректальные, обтураторные, внутренние подвздошные и нижние брыжеечные ЛУ; при опухолях cT4 дополнительно включали наружные подвздошные коллекторы. Для пораженных ЛУ формировали отдельный клинический объем (CTVn) с отступом 10 мм от GTVn. Клинический объем для эскалации дозы (CTV32,5) формировали с отступом 20 мм от GTVp с включением мезоректума на соответствующем уровне, с учетом путей микрометастатического распространения, анатомических барьеров и границ CTV25 (рис. 1); пораженные ЛУ также включали в объем СИБ.

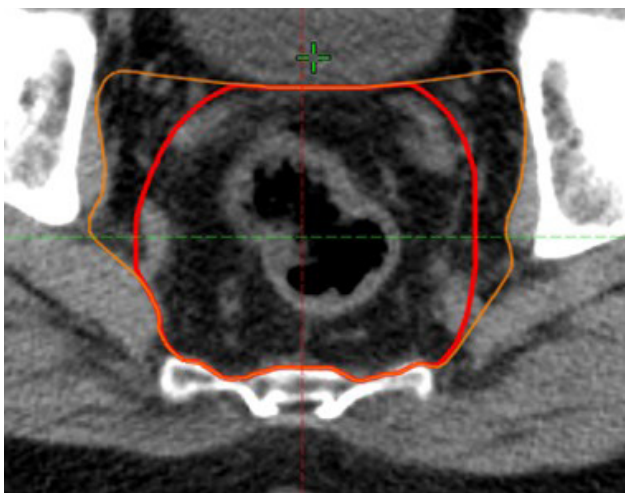


Рис. 1. Принцип формирования объемов при симультанном интегрированном бусте: аксиальный срез, красный контур — CTV32,5, оранжевый — CTV25

Fig. 1. Simultaneous integrated boost target volume concept on an axial slice: red contour — CTV32.5; orange contour — CTV25

Планируемые объемы облучения (PTV25 и PTV32,5) формировали добавлением 7 мм к соответствующим клиническим объемам с учетом внутренних движений органов и погрешностей позиционирования. К критическим органам относили кишечник, мочевой пузырь и головки бедренных костей. Контуринг выполняли в соответствии с рекомендациями RTOG по определению объемов облучения [18].

Методика лучевой терапии

За пять фракций на элективный объем подводили 25 Гр (5 Гр/фракция), на опухоль и пораженные узлы — 32,5 Гр (6,5 Гр/фракция) в едином плане СИБ. Применяли VMAT на Halcyon; при оптимизации приоритет отдавали покрытию PTV32,5 при соблюдении ограничений для критических органов (рис. 2).

Ежедневно перед каждой фракцией выполняли верификацию положения больного посредством КЛКТ с коррекцией укладки по результатам визуализации. Дозиметрические цели и ограничения для критических органов соответствовали клиническому и дозиметрическому протоколу отделения радиотерапии, разработанному для настоящего исследования (табл. 4).

Оценка эффективности и безопасности

Первичной конечной точкой являлась частота pCR, определяемого как отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани в удаленном препарате и в исследованных лимфатических узлах (ypT0N0). Дополнительно оценивали патологические категории ypT и ypN, состояние края резекции и достижение R0-резекции, вид хирургического вмешательства, частоту и степень послеоперационных осложнений, а также профиль острой лучевой токсичности.

Безопасность оценивали по частоте и степени острых лучевых реакций; острыми считали нежелательные явления, возникшие в течение 3 мес. после завершения лучевой терапии. Градацию токсичности проводили в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версии 5.0 [19] на основании медицинской документации и результатов анкетирования больных. Послеоперационные осложнения классифицировали по Clavien — Dindo [20].

Хирургический этап выполняли после завершения неоадъювантного лечения по решению мультидисциплинарной команды. Анализировали тип вмешательства, частоту R0-резекций и степень послеоперационных осложнений.

Анализируемые переменные

Анализировали демографические и клинические характеристики больных, локализацию и протяженность первичной опухоли, категории cT и cN, наличие экстрамуральной сосудистой

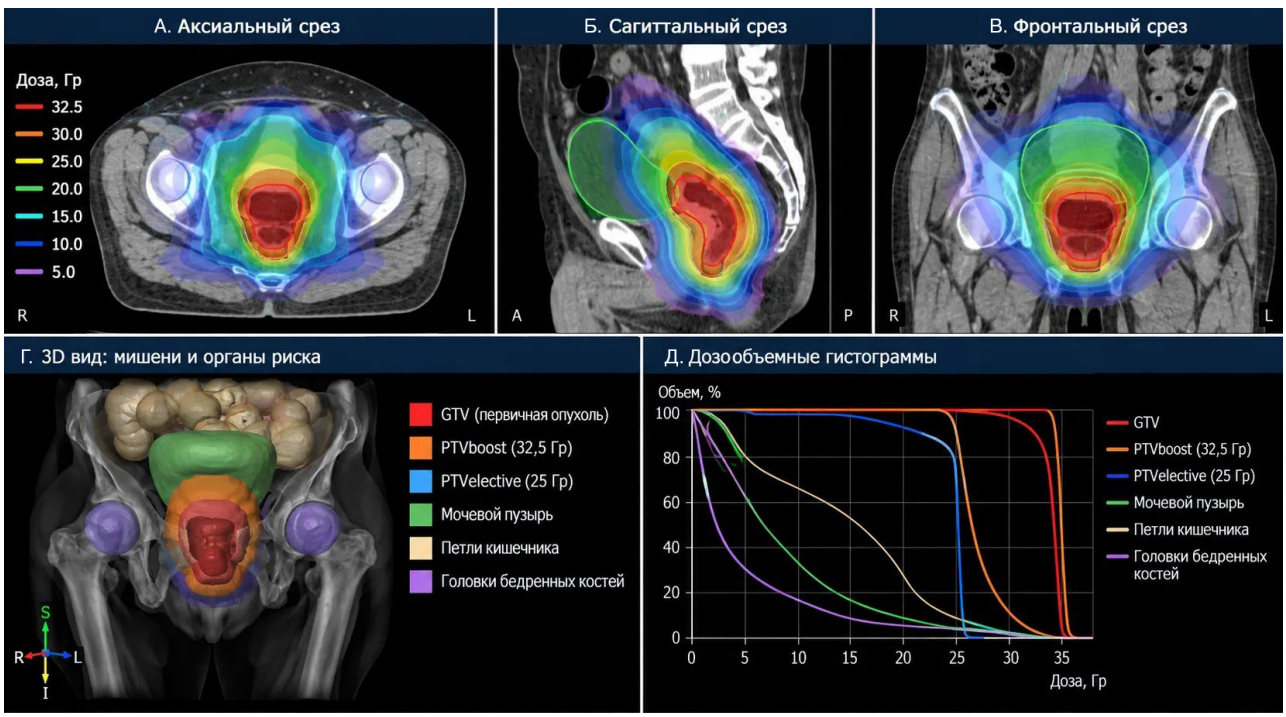


Рис. 2. Дозиметрическое планирование ультрагипофракционированной лучевой терапии с симультанным интегрированным бустом. А — аксиальный срез; Б — сагиттальный срез; В — фронтальный срез с распределением изодоз; Г — 3D-визуализация мишеней и органов риска; Д — дозообъемные гистограммы. Предписанная доза на PTVelective составляла 25 Гр за пять фракций, на PTVboost — 32,5 Гр за пять фракций. На 3D-реконструкции представлены первичная опухоль, PTVboost, PTVelective и органы риска: мочевой пузырь, петли кишечника и головки бедренных костей

Fig. 2. Dosimetric planning of ultra-hypofractionated radiotherapy with a simultaneous integrated boost. A — axial view; Б — sagittal view; B — coronal view showing the isodose distribution; Г — 3D visualization of target volumes and organs at risk; Д — dose–volume histograms. The prescribed dose was 25 Gy in 5 fractions to PTVelective and 32.5 Gy in 5 fractions to PTVboost. The 3D reconstruction shows the primary tumor, PTVboost, PTVelective, and organs at risk, including the urinary bladder, bowel loops, and femoral heads

инвазии, состояние циркулярного края резекции по данным МРТ, факт формирования превентивной колостомы, проведение и последовательность полихимиотерапии, параметры и полноту выполнения курса лучевой терапии, острую лучевую токсичность, выполнение и тип хирургического вмешательства, радикальность резекции, категории ypT и ypN, достижение pCR и послеоперационные осложнения. Влияние систематических ошибок минимизировали проспективным набором больных, едиными критериями включения, единым протоколом лучевой терапии и стандартизированной оценкой токсичности. Поскольку исследование одногрупповое и не предусматривало рандомизации, методы межгруппового контроля смешивающих факторов не применялись. Больные, у которых на момент промежуточного анализа хирургический этап не был выполнен, не включались в расчет показателей, требующих наличия операционного материала.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование (n = 53)

Показатель	Значение
Возраст, лет: среднее ± стандартное отклонение	63,0 ± 11,2
Возраст, лет: медиана (минимум–максимум)	63 (37–91)
Пол, n (%)	
мужчины	36 (68)
женщины	17 (32)
Локализация опухоли, n (%)	
верхнеампулярный отдел	1 (2)
среднеампулярный отдел	45 (85)
нижнеампулярный отдел	7 (13)
Клиническая категория cT, n (%)	
cT2	4 (8)
cT3	38 (72)
cT4a	8 (15)
cT4b	3 (6)
Клиническая категория cN, n (%)	
cN1a / cN1b / cN1c	9 (17) / 20 (38) / 10 (19)
cN2a / cN2b	12 (23) / 2 (4)
Клиническая стадия, n (%)	
IIIA / IIIB / IIIC	4 (8) / 41 (77) / 8 (15)
Экстрамуральная сосудистая инвазия (EMVI), n (%)	26 (49)
Вовлечение циркулярного края резекции (CRM), n (%)	23 (43)
Функциональный статус ECOG, n (%)	
0 / 1 / 2	4 (8) / 42 (79) / 7 (13)
Превентивная колостома до лучевой терапии, n (%)	2 (4)
Неоадъювантная полихимиотерапия, n (%):	
ПХТ проведена:	42 (79)
- консолидирующая ПХТ после ЛТ, CAPOX, 4–6 курсов	39 (74)
- индукционная ПХТ до ЛТ, CAPOX, 4 курса	3 (6)
ПХТ не проводилась	11 (21)

EMVI — экстрамуральная сосудистая инвазия; CRM — циркулярный край резекции; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group. Проценты округлены до целых значений и в сумме могут не составлять 100 %.

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients included in the study (n = 53)

Characteristic	Value
Age, years: mean ± SD	63.0 ± 11.2
Age, years: median (min–max)	63 (37–91)
Sex, n (%)	
Men	36 (68)
Women	17 (32)
Tumour location, n (%)	
Upper rectum	1 (2)
Middle rectum	45 (85)
Lower rectum	7 (13)
Clinical cT category, n (%)	
cT2	4 (8)
cT3	38 (72)
cT4a	8 (15)
cT4b	3 (6)
Clinical cN category, n (%)	
cN1a / cN1b / cN1c	9 (17) / 20 (38) / 10 (19)
cN2a / cN2b	12 (23) / 2 (4)
Clinical stage, n (%)	
IIIA / IIIB / IIIC	4 (8) / 41 (77) / 8 (15)
Extramural vascular invasion (EMVI), n (%)	26 (49)
Circumferential resection margin involvement (CRM), n (%)	23 (43)
ECOG performance status, n (%)	
0 / 1 / 2	4 (8) / 42 (79) / 7 (13)
Diverting colostomy before radiotherapy, n (%)	2 (4)
Neoadjuvant polychemotherapy, n (%)	
Polychemotherapy administered:	42 (79)
- Consolidation CAPOX after RT, 4–6 cycles	39 (74)
- Induction CAPOX before RT, 4 cycles	3 (6)
Polychemotherapy not administered	11 (21)

EMVI, extramural vascular invasion; CRM, circumferential resection margin; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. Percentages are rounded and may not total 100 %.

Таблица 2. Острая лучевая токсичность (n = 53)

Нежелательное явление	Степень 1–2, n (%)	Степень 3, n (%)	Степень 4, n (%)
Тошнота	2 (4)	0	0
Рвота	1 (2)	0	0
Диарея	19 (36)	0	0
Проктит	20 (38)	4 (7)	0
Цистит	7 (13)	0	0
Ректальная боль	9 (17)	2 (4)	0
Лучевой дерматит	3 (6)	1 (2)	0
Ректальный свищ	0	0	0

Степень токсичности оценивали согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) версии 5.0. Проценты рассчитаны от общего числа больных (n = 53).

Table 2. Acute radiation toxicity (n = 53)

Adverse event	Grade 1–2, n (%)	Grade 3, n (%)	Grade 4, n (%)
Nausea	2 (4)	0	0
Vomiting	1 (2)	0	0
Diarrhoea	19 (36)	0	0
Proctitis	20 (38)	4 (7)	0
Cystitis	7 (13)	0	0
Rectal pain	9 (17)	2 (4)	0
Radiation dermatitis	3 (6)	1 (2)	0
Rectal fistula	0	0	0

Toxicity was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Percentages were calculated using the total study population (n = 53) as the denominator.

Таблица 3. Хирургические и патоморфологические результаты, послеоперационные осложнения (n = 35)

Показатель	n (%)
Вид хирургического вмешательства	
резекция прямой кишки	31 (89)
брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	4 (11)
Радикальность вмешательства	
R0-резекция	34 (97)
R1-резекция	1 (3)
Патоморфологический ответ	
полный патоморфологический ответ (pCR, ypT0N0)	13 (37)
ypT1–2N0	3 (9)
ypT3–4N0	10 (29)
ypN+	9 (25)
Послеоперационные осложнения (Clavien — Dindo)	
отсутствовали	24 (69)
I степень	0
II степень	7 (20)
III степень	4 (11)
IV степень	0
V степень (летальный исход)	0

Анализ выполнен среди 35 больных, которым на момент промежуточного анализа выполнен хирургический этап лечения. Для частоты pCR приведен 95 %-ный ДИ: 21,5–55,1 %.

Table 3. Surgical and pathological outcomes and postoperative complications (n = 35)

Characteristic	n (%)
Type of surgical procedure	
Rectal resection	31 (89)
Abdominoperineal excision of the rectum	4 (11)
Resection margin status	
R0 resection	34 (97)
R1 resection	1 (3)
Pathological response	
Pathological complete response (pCR, ypT0N0)	13 (37)
ypT1–2N0	3 (9)
ypT3–4N0	10 (29)
ypN+	9 (25)
Postoperative complications (Clavien — Dindo)	
none	24 (69)
Grade I	0
Grade II	7 (20)
Grade III	4 (11)
Grade IV	0
Grade V (death)	0

The analysis included 35 patients who had undergone surgery at the time of the interim analysis. The 95 % CI for the pCR rate was 21.5–55.1 %.

Таблица 4. Дозиметрические цели и ограничения для мишеней и критических органов

Структура	Дозиметрический параметр	Критерий	Источник
PTV25	D98 %	≥ 23,75 Гр (≥ 95 % предписанной дозы)	Протокол отделения
	D2 %	≤ 26,75 Гр (≤ 107 % предписанной дозы)	Протокол отделения
PTV32,5	D98 %	≥ 30,88 Гр (≥ 95 % предписанной дозы)	Протокол отделения
	D2 %	≤ 34,13 Гр (≤ 105 % предписанной дозы)	Протокол отделения
Петли кишечника (*bowel bag*)	V23 Гр	< 200 см³	Протокол отделения
	V18 Гр	< 250 см³	Протокол отделения
	V10 Гр	< 400 см³	Протокол отделения
Мочевой пузырь	D45 %	≤ 21 Гр	Протокол отделения
Головки бедренных костей	Dmax	≤ 22 Гр	Протокол отделения
	Dmean	≤ 15 Гр	Протокол отделения

PTV25 — планируемый объем облучения с предписанной СД 25 Гр; PTV32,5 — планируемый объем СИБ с предписанной СД 32,5 Гр; D98 % — доза, получаемая не менее чем 98 % объема соответствующего PTV; D2 % — доза, получаемая 2 % объема соответствующего PTV; D45 % — доза, получаемая 45 % объема органа; Vx Гр — объем органа, получающий дозу ≥ x Гр; Dmax — максимальная доза; Dmean — средняя доза.

Table 4. Dosimetric objectives and constraints for target volumes and organs at risk

Structure	Dosimetric parameter	Criterion	Source
PTV25	D98 %	≥ 23.75 Gy (≥ 95 % of the prescribed dose)	Department protocol
	D2 %	≤ 26.75 Gy (≤ 107 % of the prescribed dose)	Department protocol
PTV32.5	D98 %	≥ 30.88 Gy (≥ 95 % of the prescribed dose)	Department protocol
	D2 %	≤ 34.13 Gy (≤ 105 % of the prescribed dose)	Department protocol
Bowel bag	V23 Gy	< 200 cm³	Department protocol
	V18 Gy	< 250 cm³	Department protocol
	V10 Gy	< 400 cm³	Department protocol
Bladder	D45 %	≤ 21 Gy	Department protocol
Femoral heads	Dmax	≤ 22 Gy	Department protocol
	Dmean	≤ 15 Gy	Department protocol

PTV25, planning target volume with a prescribed total dose of 25 Gy; PTV32.5, SIB planning target volume with a prescribed total dose of 32.5 Gy; D98 %, dose received by at least 98 % of the corresponding PTV; D2 %, dose received by 2 % of the corresponding PTV; D45 %, dose received by 45 % of the organ volume; Vx Gy, organ volume receiving ≥ x Gy; Dmax, maximum dose; Dmean, mean dose.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли в IBM SPSS Statistics версии 27. Категориальные переменные представлены абсолютными значениями и долями в процентах, количественные — средним значением со стандартным отклонением либо медианой с указанием диапазона. Частоту pCR, R0-резекций и послеоперационных осложнений представляли с расчетом 95 %-ного доверительного интервала (ДИ) точным методом Клоппера — Пирсона. Острую лучевую токсичность описывали методами описательной статистики. В связи с одногрупповым дизайном межгрупповые сравнения, расчет относительного риска и отношения шансов не выполняли.

Результаты

Запланированный курс лучевой терапии в полном объеме получили 53 (100 %) из 53 больных. Незапланированные перерывы в лечении не потребовались. Медиана длительности курса составила пять дней.

Острую лучевую токсичность оценили у всех 53 больных; профиль токсичности определялся преимущественно реакциями со стороны прямой кишки (табл. 2). Реакции третьей степени зарегистрированы у семи (13 %) больных, реакций четвертой степени и летальных исходов, связанных с лечением, не было.

На момент промежуточного анализа хирургический этап выполнен 35 из 53 больных; остальные 18 находились на этапе системной терапии или в интервале ожидания операции. Хирургические и патоморфологические результаты представлены в табл. 3. R0-резекция достигнута у 34 (97 %; 95 %-ный ДИ: 85,1–99,9) больных; единственный случай R1-резекции — у больного с опухолью cT4aN1bM0 (IIIB стадия): выполнена брюшно-анальная резекция, при морфологическом исследовании выявлены опухолевые клетки по циркулярному краю резекции.

Полный патоморфологический ответ выявлен у 13 (37 %; 95 %-ный ДИ: 21,5–55,1 %) больных. Послеоперационные осложнения III степени по Clavien — Dindo зарегистрированы у четырех (11 %) больных, осложнений IV степени и летальных исходов не было.

Обсуждение

СИБ до 32,5 Гр за пять фракций технически реализуем. Показатели pCR (37 %) и R0 (97 %) среди 35 оперированных остаются предварительными: 95 %-ный ДИ для pCR (21,5–55,1 %) включает значения, наблюдавшиеся после стандартного короткого курса.

В RAPIDO частота pCR составила 28,4 против 14,3 % при стандартной стратегии [3]; STELLAR показало сопоставимую эффективность короткого курса и длительной ХЛТ [5]. Прямое сравнение ограничено различиями в популяциях, ПХТ и сроках операции.

Наиболее близок к изучаемой методике опыт Национального института онкологии в Варшаве, где 78 больных получали 5 × 5 Гр на элективный объем с СИБ 5 × 6 Гр (30 Гр) на опухоль; авторы сообщают о хорошем локальном контроле и приемлемой переносимости [16]. Использованный нами уровень эскалации выше (6,5 Гр за фракцию, 32,5 Гр), при этом частота острых реакций третьей степени (13 %) не превысила ожидаемую для короткого курса. В исследовании preRADAR эскалация после короткого курса выполнялась последовательно, на аппарате MR-Linac с ежедневной онлайн-адаптацией плана, у больных промежуточного риска, отобранных для органосохраняющей тактики [17], то есть при иной технологии и в иной популяции.

Острые реакции G3 возникли у семи (13 %) пациентов, G4 отсутствовали; послеоперационные осложнения Clavien — Dindo III отмечены у четырех (11 %) из 35 оперированных. Без контрольной группы исключить увеличение риска осложнений при дозовой эскалации нельзя.

В OPRA ТНТ позволила сохранить орган у части пациентов с клиническим полным ответом [9, 10]. Органосохранение в нашем исследовании не оценивали, поэтому экстраполировать эти результаты преждевременно.

Заключение

Ультрагипофракционная лучевая терапия с СИБ до 32,5 Гр за пять фракций при МРРПК клинически реализуема и характеризуется приемлемым профилем острой токсичности: реакции третьей степени отмечены у 13 % больных, реакций четвертой степени не зарегистрировано.

На момент промежуточного анализа методика не препятствовала выполнению радикального хирургического вмешательства: R0-резекция достигнута у 34 (97 %) из 35 оперированных больных, полный патоморфологический ответ — у 13 (37 %).

Полученные данные обосновывают продолжение набора и дальнейшее изучение СИБ как способа локальной эскалации дозы при сохранении преимуществ короткого курса. Окончательная оценка эффективности требует завершения хирургического этапа, увеличения периода наблюдения и анализа отдаленных онкологических результатов.

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 conducted 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. 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 revision). Written informed consent was obtained from all patients prior to their inclusion in the study.

Участие авторов
Иванникова О.А. — обзор публикаций по теме статьи, обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, написание статьи, работа с пациентами, проведение лучевой терапии;
Черных М.В. — идея публикации, концепция и дизайн исследования, редактирование, проведение лучевой терапии, утверждение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы;
Мамедли З.З. — определение хирургической тактики и выполнение хирургического этапа лечения у больных, включенных в исследование; анализ хирургических результатов;
Рыбаков Е.Г. — определение хирургической тактики и выполнение хирургического этапа лечения у больных, включенных в исследование; анализ хирургических результатов;
Александров Е.Д. — проведение лучевой терапии у больных, включенных в исследование, в соответствии с протоколом оригинальной методики; клиническое сопровождение пациентов в процессе лечения;
Мармазеева О.А. — разработка протокола дозиметрического планирования оригинальной методики ЛТ с СИБ, выполнение и оптимизация планов облучения, дозиметрическое сопровождение исследования.
Authors' contributions
Ivannikova O.A.: literature review, data curation, statistical analysis, data interpretation, manuscript drafting, patient management, radiation therapy delivery.

Chernykh M.V.: publication concept, study conception and design, manuscript review and editing, radiation therapy delivery, final manuscript approval, agreement to be accountable for all aspects of the work.
Mamedli Z.Z.: determination of surgical strategy and performance of the surgical stage of treatment in patients included in the study; analysis of surgical outcomes.
Rybakov E.V.: determination of surgical strategy and performance of the surgical stage of treatment in patients included in the study; analysis of surgical outcomes.
Aleksandrov E.D.: radiation therapy delivery in patients included in the study in accordance with the protocol of the original treatment technique; clinical management of patients during treatment.
Marmazeeva O.A.: development of the dosimetric planning protocol for the original radiotherapy technique with SIB; treatment planning and plan optimization; dosimetric support of the study.

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: 10.3322/caac.21834.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023; 275. ISBN: 978-5-85502-283-4 [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2025. 2023; 275. ISBN: 978-5-85502-283-4 (In Rus)].
3. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(1): 29-42.-DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
4. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg*. 2023; 278(4): e766-e772.-DOI: 10.1097/SLA.0000000000005799.
5. Jin J., Tang Y., Hu C., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022; 40(15): 1681-1692.-DOI: 10.1200/JCO.21.01667.
6. Conroy T., Bosset J.F., Etienne P.L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5): 702-715.-DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
7. Schrag D., Shi Q., Weiser M.R., et al. Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2023; 389(4): 322-334.-DOI: 10.1056/NEJMoa2303269.
8. Fokas E., Schlenska-Lange A., Polat B., et al. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8(1): e215445.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.5445.
9. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J., et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2022; 40(23): 2546-2556.-DOI: 10.1200/JCO.22.00032.
10. Verheij F.S., Omer D.M., Williams H., et al. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized phase II OPRA trial. *J Clin Oncol*. 2024; 42(5): 500-506.-DOI: 10.1200/JCO.23.01208.
11. Appelt A.L., Pløen J., Vogelius I.R., et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(1): 74-80.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.017.
12. Hearn N., Atwell D., Cahill K., et al. Neoadjuvant radiotherapy dose escalation in locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of modern treatment approaches and outcomes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021; 33(1): e1-e14.-DOI: 10.1016/j.clon.2020.06.008.
13. Owens R., Mukherjee S., Padmanaban S., et al. Intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost in rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020; 32(1): 35-42.-DOI: 10.1016/j.clon.2019.07.009.
14. But-Hadzic J., Meden Boltezar A., Skerl T., et al. Preoperative intensity-modulated chemoradiotherapy with simultaneous integrated boost in rectal cancer: five-year follow-up results of a phase II study. *Radiol Oncol*. 2021; 55(4): 439-448.-DOI: 10.2478/raon-2021-0028.
15. Engels B., De Paoli A., Delmastro E., et al. Preoperative radiotherapy with a simultaneous integrated boost compared to chemoradiotherapy for cT3-4 rectal cancer: long-term results of a multicenter randomized study. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(15): 3869.-DOI: 10.3390/cancers15153869.
16. Temnyk M., Pędziwiatr K., Gidzińska-Wielgosz M., Wyrwicz L. Clinical outcomes of hypofractionated radiotherapy (5 × 5 Gy) with a simultaneous integrated boost (5 × 6 Gy) in locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2025; 43(4 Suppl): 60.-DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.60.
17. Verweij M.E., Tanaka M.D., Kensen C.M., et al. Towards response ADAptive radiotherapy for organ preservation for intermediate-risk rectal cancer (preRADAR): protocol of a phase I dose-escalation trial. *BMJ Open*. 2023; 13(6): e065010.-DOI: 10.1136/bmjopen-2022-065010.
18. Gay H.A., Barthold H.J., O'Meara E., et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(3): e353-e362.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.023.
19. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2017.-URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
20. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240(2): 205-213.-DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

Поступила в редакцию / Received / 22.09.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 22.10.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Олеся Александровна Иванникова / Olesya A. Ivannikova / ORCID ID: 0009-0001-6044-2332.
Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: 0000-0003-4944-4035.
Заман Заурович Мамедли Оглы / Zaman Z. Mamedli / ORCID ID: 0000-0002-9289-1247.
Евгений Геннадиевич Рыбаков / Evgeny G. Rybakov / ORCID ID: 0000-0002-3919-9067.
Евгений Дмитриевич Александров / Evgeny D. Aleksandrov / ORCID ID: 0009-0008-0994-221X.
Олеся Анатольевна Мармазеева / Olesia A. Marmazeeva / ORCID ID: 0009-0009-9224-5729.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2616

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 615.849:611.321-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2616

© *Ю.А. Барсуков[1], З.З. Мамедли[1], О.А. Власов[2], В.А. Алиев[3], А.Б. Байчоров[3], З.А. Дудаев[1]*

Оценка эффективности сфинктеросохраняющих операций у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки после предоперационной термохимиолучевой терапии

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© *Yury A. Barsukov[1], Zaman Z. Mamedli[1], Oleg A. Vlasov[2], Vyacheslav A. Aliyev[3], Aslan B. Baychorov[3], Zaurbek A. Dudayev[1]*

Evaluation of the Effectiveness of Sphincter-Preserving Surgery in Patients with Lower Rectal Cancer after Preoperative Thermochemoradiotherapy

[1]N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[2]Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, the Russian Federation
[3]Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov, Moscow, the Russian Federation

Введение. Стремление к органосохраняющему лечению при нижнеампулярной локализации рака прямой кишки побуждает к поиску новых схем неоадъювантной терапии.

Цель. Повышение эффективности хирургического лечения при выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки среднего риска прогрессирования при использовании неоадъювантного комплексного лечения с полирадиомодификацией.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 184 больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки среднего риска прогрессирования (T2-3, N0-1-2, M0, CRM-, EMVI-), у которых выполнены сфинктеросохраняющие операции (ССО). Для усиления эффекта неоадъювантной лучевой терапии в режиме «короткого» курса суммарной очаговой дозой 25 Гр у 58 пациентов использована полирадиомодификация (КЛ + ПРМ) с тремя модификаторами: локальной СВЧ-гипертермией, метронидазолом внутриректально и капецитабином. Группа отобрана из протокола проспективного пилотного нерандомизированного исследования, проводимого с 2004 по 2013 г. Две контрольные группы аналогичных пациентов отобраны из протокола проспективного рандомизированного исследования, проведенного с 1979 по 1984 г.: 50 пациентам выполнено комбинированное лечение (КЛ) с аналогичным облучением без радиомодификации, 76 — только хирургическое вмешательство (ХЛ). Операции проводились через 6–8 недель после облучения.

Результаты. 181 (98,4 %) из 184 пациентов выполнена брюшноанальная резекция прямой кишки без превентивной колостомы, трем (1,6 %) — низкая передняя резекция. В группе КЛ + ПРМ несостоятельность колоанального анастомоза у 58 больных не выявлена, в группе КЛ она

Introduction. The pursuit of organ-preserving treatment for lower ampullary rectal cancer motivates the search for new neoadjuvant therapy regimens.

Aim. To improve the effectiveness of sphincter-preserving surgery in patients with intermediate-risk lower ampullary rectal cancer using neoadjuvant comprehensive treatment with polyradiomodification.

Materials and Methods. The treatment outcomes of 184 patients with intermediate-risk lower ampullary rectal cancer (T2-3, N0-1-2, M0, CRM-, EMVI-) undergoing sphincter-preserving surgery (SPS) were analyzed. To enhance the effect of neoadjuvant radiotherapy delivered as a short course to a total dose of 25 Gy, polyradiomodification (CT + PRM) with three modifiers (local microwave hyperthermia, intrarectal metronidazole, and capecitabine) was used in 58 patients. This group was selected from a prospective pilot non-randomized trial conducted between 2004 and 2013. Two control groups of similar patients were selected from a prospective randomized trial conducted between 1979 and 1984: 50 patients received combined therapy (CT) with the same radiation without radiomodification, and 76 patients received surgery alone (ST). Surgeries were performed 6–8 weeks after irradiation.

Results. Of the 184 patients, 181 (98.4 %) underwent abdominoanal resection of the rectum without a preventive colostomy, and 3 (1.6 %) underwent low anterior resection. In the CT + PRM group, coloanal anastomotic leakage was not detected in 58 patients; in the CT group, it occurred in 1 (2.0 %) of 50 patients, and in the ST group — in 12 (15.8 %) of 76 (p = 0.0128). There were no fatal outcomes. In the CT + PRM group, cancer recurrence was diagnosed in 1 (1.7%) of 58 patients, compared with 13.2 % in the ST group

возникла у одного (2,0 %) из 50 пациентов, а в группе ХЛ — у 12 (15,8 %) из 76 (p = 0,0128). Летальных исходов не было. В группе КЛ + ПРМ рецидив рака диагностирован у одного (1,7 %) из 58 пациентов, а в группе ХЛ — у 13,2 % (p = 0,0169). Различие при КЛ (6,0 %) и ХЛ недостоверно. Показатель безрецидивной выживаемости (БРВ) при КЛ + ПРМ (78,8 %) был достоверно выше, чем 63,9 % при ХЛ (p = 0,04489). Различие БРВ при КЛ (65,3 %) и ХЛ (63,9 %) недостоверно (p = 0,09383).

Заключение. Созданный вариант лечения снижает частоту рецидивов рака до 1,7 % и повышает БРВ до 78,8 % при выполнении ССО у больных нижнеампулярным раком прямой кишки среднего риска прогрессирования.

Ключевые слова: рак прямой кишки; нижнеампулярный отдел; сфинктеросохраняющие операции; хирургическое, комбинированное и комплексное лечение; частота локорегионарных рецидивов рака; безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Власов О.А., Алиев В.А., Байчоров А.Б., Дудаев З.А. Оценка эффективности сфинктеросохраняющих операций у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки после предоперационной термохимиолучевой терапии. *Вопросы онкологии.* 2026; 72(5): 1154–1163.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2616

(p = 0.0169). The difference between the CT (6.0 %) and ST groups was not significant. The recurrence-free survival (RFS) rate in the CT + PRM group (78.8 %) was significantly higher than the 63.9 % observed in the ST group (p = 0.04489). The difference in RFS between the CT (65.3 %) and ST (63.9 %) groups was not significant (p = 0.09383).

Conclusion. The developed treatment approach reduces the cancer recurrence rate to 1.7 % and increases RFS to 78.8 % in patients with intermediate-risk lower ampullary rectal cancer undergoing SPS.

Keywords: rectal cancer; lower ampulla; sphincter-preserving surgery; surgical, combined, and comprehensive treatment; locoregional recurrence rate; recurrence-free survival

For Citation: Yury A. Barsukov, Zaman Z. Mamedli, Oleg A. Vlasov, Vyacheslav A. Aliyev, Aslan B. Baychorov, Zaurbek A. Dudayev. Evaluation of the effectiveness of sphincter-preserving surgery in patients with lower rectal cancer after preoperative thermochemoradiotherapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2026; 72(5): 1154–1163.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2616

✉ Контакты: Барсуков Юрий Андреевич, u_barsukov@mail.ru

Введение

Одним из приоритетных направлений в онкопроктологии является улучшение результатов лечения больных раком прямой кишки (РПК), особенно при выполнении сфинктеросохраняющих операций (ССО). Однако до настоящего времени поиск научно обоснованных программ является предметом многочисленных дискуссий.

Накопленный в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за более чем 30-летний период опыт по лечению больных РПК позволил сформулировать основные онкологические принципы онкохирургии: онкологическая адекватность, максимальная безопасность и высокая функциональность. А внедрение принципов прецизионной хирургии позволило добиться лучших онкологических результатов [1, 2, 3].

При формировании показаний к онкологически обоснованному выбору вариантов ССО при РПК нижнеампулярной локализации помимо стадии и локализации опухоли необходимо учитывать состояние циркулярного края резекции (CRM), вовлечение артериовенозных сосудов среднего и крупного диаметра (EMVI), морфологическую характеристику опухоли, наличие поражения экстрафасциальных лимфатических узлов, а также наличие мелких диссеминатов в параректальной клетчатке. Все эти факторы неразрывно связаны между собой и определяют эффективность лечения. На основании результатов лечения больных раком прямой кишки в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина нами были сформированы группы пациентов с различным риском прогрессирования опухолевого процесса — низким, средним и высоким, — отличающиеся между собой распространенностью процесса, прогнозом и необходимостью проведения различных вариантов лечения [4, 5, 6, 7]. В 2004 г. в рамках пилотного нерандомизированного клинического исследования второй фазы была создана и изучена программа полирадиомодификации (ПРМ), направленная на повышение эффективности лучевой терапии за счет применения нескольких разнонаправленных радиомодификаторов в процессе проведения «коротких» курсов облучения [4]. Усиление «радиопоражаемости» опухоли в программе ПРМ достигалось за счет суммации (аддитивности) и взаимного усиления (потенцирования) радиосенсибилизирующих потенциалов совместно используемых радиомодификаторов [4]. В результате применения комплексного лечения с ПРМ при выполнении ССО у больных РПК среднего риска прогрессирования удалось выполнить ССО у 89,1 % пациентов и повысить безрецидивную выживаемость (БРВ) у них до 81,3 % за счет снижения частоты локорегионарных рецидивов рака до 0,8 % [7]. Однако не была проанализирована эффективность результатов КЛ + ПРМ при ССО с учетом локализации опухоли, особенно при нижнеампулярной локализации, где результаты лечения значительно хуже, чем у пациентов с выше расположенными опухолями. Одной из причин этого является сужение мезоректума у тазового дна и более частое метастатическое поражение лимфатических узлов этого отдела параректальной клетчатки по сравнению с вышележащими отделами [3, 4]. Попытки улучшить результа-

ты лечения пациентов РПК нижнеампулярной локализации путем использования «короткого» курса неоадъювантной лучевой терапии (ЛТ) в программе рандомизированного исследования не привели к положительным результатам [4]. Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения при выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки среднего риска прогрессирования при использовании неоадъювантного комплексного лечения с полирадиомодификацией.

Материалы и методы

Работа основана на результатах лечения 184 (57,3 %) из 321 больного РПК среднего риска прогрессирования (T2-3, NO-2, M0, CRM-, EMVI-) с нижнемпулярной локализацией. У данных 184 человек были выполнены ССО, за исключением операции Гартмана, при нижнеампулярной локализации опухоли (до 5 см от анокутанной линии). Пациенты, включенные в данное исследование, были сформированы из трех групп. Основная группа получивших комплексное лечение с программой полирадиомодификации (КЛ + ПРМ) состояла из 58 больных и была отобрана из протокола проспективного пилотного нерандомизированного исследования, проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2004 по 2013 г. с использованием «коротких» курсов ЛТ РОД 5 Гр в течение пяти дней суммарной очаговой дозой (СОД) 25 Гр и с применением трех радиомодификаторов: двухнедельного приема капецитабина ежедневно по 2 г/м^2, двукратного внутриректального введения метронидазола из расчета 10 г/м^2 в составе созданной полимерной композиции и трехкратной внутриполостной СВЧ-гипертермии [4]. Две контрольные группы пациентов (хирургическая и комбинированная) были отобраны из протокола проспективного рандомизированного исследования, проведенного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (протокол № 1-03/79) с 1979 по 1984 г. [4]. Комбинированное лечение (КЛ) получили 50 пациентов, которым проводилась только неоадъювантная ЛТ в монорежиме «коротким» курсом РОД 5 Гр в течение пяти дней до СОД 25 Гр. Хирургическая группа (ХЛ) состояла из 76 человек с аналогичными параметрами локализации и распространения опухолевого процесса. При использовании неоадъювантного лечения операции выполнялись через 6–8 недель после окончания курса ЛТ.

Сравнительная характеристика трех групп пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в группе КЛ + ПРМ было достоверно меньше пациентов с первой стадией заболевания (22,4 %) по сравнению с группами КЛ (44,0 %) и ХЛ (52,6 %) и достоверно больше — со второй стадией заболевания (48,3 по сравнению с 16,0 и 25,0 % соответственно). Третья стадия заболевания преобладала в группе КЛ (40 %) по сравнению с группой ХЛ (22,4 %, p = 0,0335). По остальным показателям опухолевого процесса достоверных различий между группами пациентов не отмечено.

181 (98,4 %) из 184 пациентов проведена брюшноанальная резекция (БАР) прямой кишки, трем (1,6 %) — низкая передняя резекция (НПР): одному — при КЛ, двум — при КЛ + ПРМ. При выполнении БАР превентивную колостому не формировали.

Операции в объеме БАР выполнялись с использованием элементов интерсфинктерной технологии, а при НПР производилось формирование ультранизкого механического колоанального анастомоза. На абдоминальном этапе этих операций не было сходства по технике и объему выполнения тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ), но имелись различия в интраоперационной визуализации дистальной границы опухоли при выполнении промежностного этапа БАР, что позволяет обеспечить онкологически обоснованный дистальный клиренс резекции и, в отличие от НПР, сформировать ручной колоанальный анастомоз под визуальным контролем.

Методологические аспекты выполнения промежностного этапа БАР заключались в девульсии сфинктера прямой кишки, после чего под визуальным контролем определялась дистальная граница опухоли, отступая от которой в дистальном направлении на 1,5–2,0 см (онкологически обоснованный дистальный клиренс резекции), накладывался кисетный шов (как правило, на уровне или вблизи зубчатой линии), который фиксировался на дренажной трубке, введенной в просвет кишки. При этом сохранялась слизистая анатомической зоны анального канала. Вблизи дренажной трубки выполнялся циркулярный разрез слизистого слоя анального канала (рис. 1).

При осуществлении тракции за дренажную трубку слизистая анального канала рассекалась, и, продвигаясь по подслизистому слою в проксимальном направлении, производилась субтотальная демукозация анального канала при сохранении внутреннего и наружного сфинктера (рис. 2).

При вовлечении в опухолевый процесс проксимальной части внутреннего сфинктера (по данным ультразвуковой сонографии, МРТ малого таза) или при расположении опухоли на уровне зубчатой линии с целью повышения хирургической абластики, в процессе демукозации анального канала выполнялась субтотальная

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов

Вид лечения	Пациенты со средним риском прогрессирования			p
	ХЛ	КЛ	КЛ + ПРМ	
Характеристика	число (%)	число (%)	число (%)	
Кол-во пациентов	76 (41,3 %)	50 (27,2 %)	58 (31,5 %)	
Пол				
Муж.	41 (54,9 %)	28 (56,0 %)	38 (65,5 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,8202 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,3117 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,1774
Жен.	35 (46,1 %)	22 (44,0 %)	20 (34,5 %)	
Степень дифференцировки опухоли				
Высокодифференцированная аденокарцинома / G1	9 (11,8 %)	7 (14,0 %)	6 (10,3 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,7219 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,5605 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,7853
Умеренно дифференцированная аденокарцинома / G2	6 (79,0 %)	39 (78,0 %)	49 (84,5 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,8991 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,3872 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,4151
Низкодифференцированная аденокарцинома / G3	7 (9,2 %)	4 (8,0 %)	3 (5,2 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,8138 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,5518 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,3781
Стадия опухолевого процесса				
T2 N0 M0 (I стадия)	40 (52,6 %)	22 (44,0 %)	13 (22,4 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,3431 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0169* ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0004*
T3 N0 M0 (II стадия)	19 (25,0 %)	8 (16,0 %)	28 (48,3 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,2284 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0004* ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0052*
T2-3N1-2M0 (III стадия)	17 (22,4 %)	20 (40,0 %)	17 (29,3 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,0335* КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,2431 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,3602
Медиана наблюдения	56,8 мес.	53,7 мес.	95,2 мес.	

ХЛ — хирургическое лечение; КЛ — комбинированное лечение; ПРМ — полирадиомодификация.
*различия достоверны.

Table 1. Comparative characteristics of patient groups

Type of treatment	Patients with intermediate risk of progression			p
	ST	CT	CT + PRM	
Characteristic	Number (%)	Number (%)	Number (%)	
Number of Patients	76 (41.3 %)	50 (27.2 %)	58 (31.5 %)	
Sex				
Male	41 (54.9 %)	28 (56.0 %)	38 (65.5 %)	ST – CT: p = 0.8202 CT – CT + PRM: p = 0.3117 ST – CT + PRM: p = 0.1774
Female	35 (46.1 %)	22 (44.0 %)	20 (34.5 %)	
Tumor differentiation grade				
Well-differentiated adenocarcinoma (G1)	9 (11.8 %)	7 (14.0 %)	6 (10.3 %)	ST – CT: p = 0.7219 CT – CT + PRM: p = 0.5605 ST – CT + PRM: p = 0.7853
Moderately differentiated adenocarcinoma (G2)	6 (79.0 %)	39 (78.0 %)	49 (84.5 %)	ST – CT: p = 0.8991 CT – CT + PRM: p = 0.3872 ST – CT + PRM: p = 0.4151
Poorly differentiated adenocarcinoma (G3)	7 (9.2 %)	4 (8.0 %)	3 (5.2 %)	ST – CT: p = 0.8138 CT – CT + PRM: p = 0.5518 ST – CT + PRM: p = 0.3781
TNM stage				
T2N0M0 (stage I)	40 (52.6 %)	22 (44.0 %)	13 (22.4 %)	ST – CT: p = 0.3431 CT – CT+PRM: p = 0.0169* ST – CT + PRM: p = 0.0004*
T3N0M0 (stage II)	19 (25.0 %)	8 (16.0 %)	28 (48.3 %)	ST – CT: p = 0.2284 CT – CT + PRM: p = 0.0004* ST – CT + PRM: p = 0.0052*
T2–3N1–2M0 (stage III)	17 (22.4 %)	20 (40.0 %)	17 (29.3 %)	ST – CT: p = 0.0335* CT – CT + PRM: p = 0.2431 ST – CT + PRM: p = 0.3602
Median follow-up, months	56.8	53.7	95.2	

ST, surgical treatment; CT, combined treatment; PRM, polyradiomodification.
*Statistically significant differences (p < 0.05).

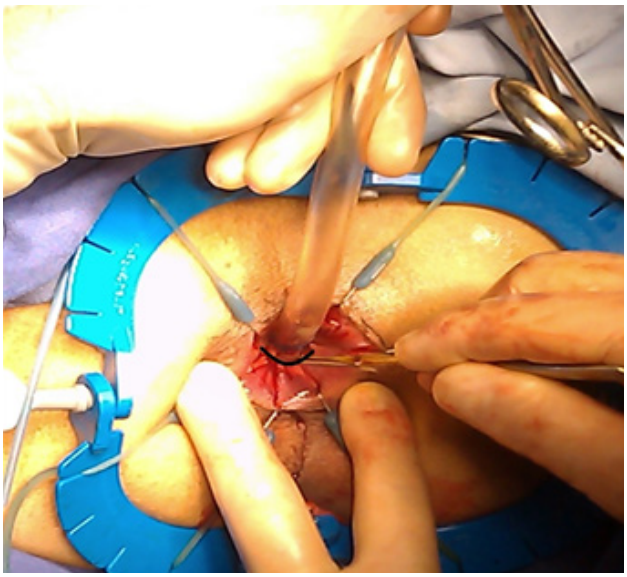


Рис. 1. Циркулярный разрез слизистой анального канала
Fig. 1. Circular incision of the anal canal mucosa

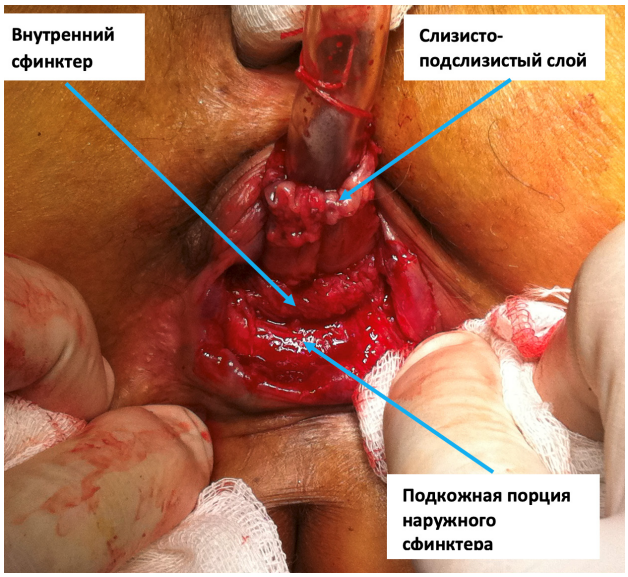


Рис. 2. Структура анального канала в процессе демукозации с элементами сфинктерного аппарата
Fig. 2. Structure of the anal canal during demucosation with preservation of the sphincter apparatus elements

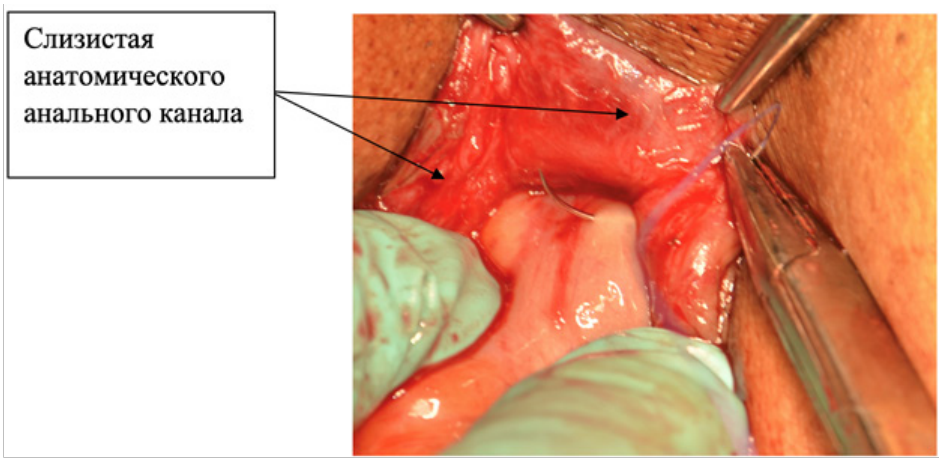


Рис. 3. Низведение кишки в демукозированный анальный канал. Сохранена слизистая анатомической части анального канала. Начало формирования первого ряда колоанального анастомоза
Fig. 3. Pull-through of the intestine into the demucosated anal canal. The mucosa of the anatomical portion of the anal canal is preserved. Initiation of the first row of the coloanal anastomosis

проксимальная резекция внутреннего сфинктера. После субтотальной демукозации анального канала острым путем по всей окружности проникали в полость малого таза, а затем «низводили» кишечный трансплантат (рис. 3).

Кишку отсекали на уровне адекватного кровоснабжения ее стенки и формировали ручной двухрядный колоанальный анастомоз с фиксацией стенки кишки к сфинктеру и сохраненной слизистой анального канала. После двухстороннего дренирования малого таза сформированный колоанальный анастомоз погружался вглубь анального канала. Превентивная колостома при данном варианте операции не формировалась.

Представленная методика БАР позволила обеспечить достаточную радикальность операции и сохранить при этом слизистую анатомической части анального канала.

НПР при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки и формировании ультранизкого колоанального анастомоза осуществима и допустима, однако при этом не всегда удается соблюсти осуществление визуального контроля дистальной границы резекции при формировании ультранизкого колоанального анастомоза, а при вовлечении внутреннего сфинктера — провести его частичное удаление. При выполнении НПР в переходной зоне анального канала (в пределах 1,5–2,0 см от зубчатой линии) формирование механического ультранизкого анастомоза не всегда позволяет оценить его надежность и герметичность, что обосновывает необходимость формирования превентивной стомы. В связи с этим НПР при данной локализации опухолевого процесса в нашем исследовании выполнена лишь у одного пациента в группе КЛ и у двух в группе

КЛ + ПРМ при локализованном опухолевом процессе (T2), в то время как у 98,4 % пациентов (у 181 из 184) проведена БАР. Так, операция БАР выполнена при ХЛ у всех 76 пациентов (100 %), при КЛ — у 98,0 % (у 49 из 50), а при КЛ + ПРМ — у 96,8 % (у 56 из 58) без достоверных различий между группами, и у всех пациентов — без наложения превентивной колостомы.

Результаты

Анализ непосредственных результатов лечения показал, что, несмотря на применение более агрессивного варианта комплексной терапии в группе КЛ + ПРМ, ни у одного из 58 больных не выявлено таких послеоперационных осложнений, как некроз «низведенной» кишки или несостоятельность швов анастомоза, в то время как в группе КЛ эти осложнения возникли у одного (2,0 %) из 50 пациентов, а в группе ХЛ — у 12 (15,8 %) из 76, с достоверными различиями между ними (p = 0,0128). Летальных исходов не было.

Характер тяжести послеоперационных осложнений по Clavien — Dindo при лечении больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки со средним риском прогрессирования после выполнения ССО представлен в табл. 2.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения при лечении больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки со средним риском прогрессирования после выполнения сфинктеросохраняющих операций (по Clavien — Dindo)

Степень тяжести послеоперационных осложнений	ХЛ (n = 76)	КЛ (n = 50)	КЛ + ПРМ (n = 58)	p
	число (%)	число (%)	число (%)	
I	2 (2,6 %)	–	3 (5,1 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,2476 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,1029 ХЛ – КЛ + ПРМ, p= 0,4420
II	6, (7,9 %)	11 (22,0 %)	2 (3,5 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,0234* КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,00318* ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,2818
IIIa	2 (2,6 %)	–	2 (3,5 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,2476 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,1851 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,7831
IIIb	8 (10,5 %)	4 (8,0 %)	–	ХЛ – КЛ, p = 0,6365 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0282* ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0108*
IV	1 (1,3 %)	–	–	ХЛ – КЛ, p = 0,4155 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 1,0000 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,3806
Всего больных с осложнениями	19 (25,0 %)	15 (30,0 %)	7 (12,1 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,5362 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0211* ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0607

*различия достоверны.

Table 2. Postoperative complications in patients with intermediate-risk lower rectal cancer after sphincter-preserving surgery (according to the Clavien — Dindo classification)

Complication grade	ST (n = 76)	CT (n = 50)	CT + PRM (n = 58)	p
	number (%)	number (%)	number (%)	
I	2 (2.6 %)	–	3 (5.1 %)	ST – CT: p = 0.2476 CT – CT + PRM: p = 0.1029 ST – CT + PRM: p= 0.4420
II	6 (7.9 %)	11 (22.0 %)	2 (3.5 %)	ST – CT: p = 0.0234* CT – CT + PRM: p = 0.00318* ST – CT + PRM: p = 0.2818
IIIa	2 (2.6 %)	–	2 (3.5 %)	ST – CT: p = 0.2476 CT – CT + PRM: p = 0.1851 ST – CT + PRM: p = 0.7831
IIIb	8 (10.5 %)	4 (8.0 %)	–	ST – CT: p = 0.6365 CT – CT + PRM: p = 0.0282* ST – CT + PRM: p = 0.0108*
IV	1 (1.3 %)	–	–	ST – CT: p = 0.4155 CT – CT + PRM: p = 1.0000 ST – CT + PRM: p = 0.3806
Total patients with complications	19 (25.0 %)	15 (30.0 %)	7 (12.1 %)	ST – CT: p = 0.5362 CT – CT + PRM: p = 0.0211* ST – CT + PRM: p = 0.0607

ST, surgical treatment; CT, combined treatment; PRM, polyradiomodification.
*Statistically significant differences (p < 0.05).

Таблица 3. Результаты лечения больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки после выполнения ССО у пациентов среднего риска прогрессирования

Результаты лечения	ХЛ (n = 76)	КЛ (n = 50)	КЛ + ПРМ (n = 58)	p
	число (%)	число (%)	число (%)	
Рецидивы	10 (13,2 %)	3 (6,0 %)	1 (1,7 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,1963 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,2407 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,0169*
Метастазы	9 (11,8 %)	10 (20,0 %)	11 (19,0 %)	ХЛ – КЛ, p = 0,2106 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,8923 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,2516
Пятилетняя безрецидивная выживаемость	63,9 %	65,3 %	78,8 %	ХЛ – КЛ, p = 0,99006 КЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,09983 ХЛ – КЛ + ПРМ, p = 0,04489*

Table 3. Treatment outcomes in patients with intermediate-risk lower ampullary rectal cancer after sphincter-preserving surgery

Treatment outcome	ST (n = 76)	CT (n = 50)	CT + PRM (n = 58)	p
	number (%)	number (%)	number (%)	
Relapses	10 (13.2 %)	3 (6.0 %)	1 (1.7 %)	ST – CT: p = 0.1963 CT – CT + PRM: p = 0.2407 ST– CT + PRM: p = 0.0169*
Metastases	9 (11.8 %)	10 (20.0 %)	11 (19.0 %)	ST – CT: p = 0.2106 CT – CT + PRM: p = 0.8923 ST – CT + PRM: p = 0.2516
5-year relapse-free survival	63.9 %	65.3 %	78.8 %	ST – CT: p = 0.99006 CT – CT + PRM: p = 0.09983 ST–CT+PRM: p = 0.04489*

Как видно из представленной табл., наименьшее количество осложнений (12,1 %) выявлено в группе КЛ + ПРМ, что достоверно (p = 0,0211) ниже по сравнению с группой КЛ (30,0 %,) и с тенденцией к достоверности различий (p = 0,0607) по сравнению с группой ХЛ (25,0 %). Такое снижение осложнений в группе КЛ + ПРМ безусловно связано с применением в период набора данной группы пациентов (2004–2013) методики выполнения БАР с соблюдением принципов прецизионной хирургии, а также совершенствованием анестезиологического и реанимационного пособия при выполнении ССО, в то время как в группах исторического контроля (ХЛ и КЛ), набранных в рамках рандомизированного исследования с 1979 по 1984 г., эти подходы были еще недостаточно разработаны и реализованы.

Отдаленные результаты лечения больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки после выполнения ССО у пациентов среднего риска прогрессирования представлены в табл. 3.

Как свидетельствуют в табл. 3 данные, наилучшие результаты получены в группе КЛ + ПРМ, где рецидивы рака диагностированы лишь у одного (1,7 %) из 58 пациентов, что достоверно (p = 0,0169) ниже по сравнению с группой ХЛ (13,2 %). В то же время при применении одной ЛТ (КЛ) не удалось добиться достоверного снижения частоты рецидивов по сравнению с группой ХЛ (6,0 и 13,2 % соответственно). Вероятнее всего, отсутствие улучшения локального контроля в группе КЛ по сравнению с ХЛ обусловлено недостаточным канцерицидным воздействием на опухоль, что проявляется наличием у всех пациентов в группе КЛ лечебного патоморфологического ответа I и II степени, в то время как в группе КЛ + ПРМ у 11 (19,0 %) из 58 пациентов выявлен лечебный патоморфологический ответ III–IV степени.

Достоверные различия частоты возникновения отдаленных метастазов при трех вариантах лечения отсутствуют, однако отмечается их достаточно высокая частота при нижнеампулярной локализации рака во всех группах пациентов. При этом наиболее часто отдаленные метастазы были выявлены после выполненных операций у пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом заболевания, а именно при III стадии заболевания, где они диагностированы у 27,8 % (у 15 из 54) пациентов, что достоверно (p = 0,0066) в 2,4 раза чаще, чем при отсутствии поражения регионарных лимфатических узлов — у 11,5 % (15 из 130) пациентов. В связи с этим для профилактики отдаленного метастазирования можно было бы предложить проведение консолидирующей химиотерапии в неоадьювантном режиме, если бы не 48,3 % выявляемых токсических проявлений у 31,3 % пациентов при комплексном лечении с ПРМ [4]. Поэтому наиболее целесообразным мы считаем проведение у пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах в удаленных препаратах курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме XELOX или FOLFOX.

При анализе показателей пятилетней БРВ у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки у пациентов со средним риском прогрессирования после выполнения ССО отмечено достоверное (p = 0,04489) увеличение данного показателя до 78,8 % в группе КЛ + ПРМ по сравнению с 63,9 % в группе ХЛ, однако без достоверных различий (p = 0,09983) по сравнению с 65,3 % в группе КЛ. Следовательно, несмотря на то, что рецидивы рака в группе КЛ + ПРМ диагностировались в 3,5 раза реже, чем в группе КЛ (6,0 против 1,7 %), этого оказалось недостаточным для достоверного повышения показателей БРВ.

Таким образом, результаты применения созданного варианта комплексного лечения с ПРМ показали принципиальную возможность повышения эффективности выполнения ССО у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки среднего риска прогрессирования при обеспечении приемлемых показателей частоты и тяжести послеоперационных осложнений.

Обсуждение

Широкое внедрение принципов тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) у пациентов, перенесших переднюю резекцию при раке верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, позволило снизить частоту рецидивов и повысить выживаемость. При раке нижнеампулярного отдела выполнение ССО зачастую было невозможно, и приходилось выполнять брюшно-промежностную экстирпацию прямой кишки (БПЭ) [8] с формированием постоянной колостомы, что являлось «золотым» стандартом лечения данной категории пациентов на протяжении большей части XX в. Внедрение сшивающих аппаратов во второй половине прошлого века сделали возможным формирование колоректального анастомоза. В 1997 г. R. Heald с соавт. опубликовали результаты выполнения сфинктеросохраняющих операций у 136 больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки, 77% из которых была выполнена низкая передняя резекция прямой кишки с шестилетней частотой местных рецидивов рака 4% [9].

БПЭ являлась методом выбора до середины прошлого века, когда начали поступать сообщения об успешном опыте выполнения передней резекции прямой кишки. В 1910 г. D. Balfour описал переднюю резекцию прямой кишки с восстановлением непрерывности кишечного тракта, однако в этот период она не нашла повсеместного признания в связи с высокой частотой осложнений и летальности [10]. В 1948 г. C. Dixon сообщил о результатах выполнения низкой передней резекции прямой кишки у 400 пациентов в клинике Мейо с восстановлением непрерывности кишечного тракта [11].

По мнению отдельных авторов, при нижнеампулярной локализации рака возможно добиться отличных с онкологических позиций результатов лечения применением только хирургического метода, и даже у многих больных со стадией T3 и/или при вовлечении лимфатических узлов можно ограничиться одним хирургическим методом [12]. Однако при выполнении ССО для обеспечения условий радикальности в ряде клинических наблюдений необходимо добиться уменьшения опухоли до момента ее удаления с целью повышения абластики оперативного вмешательства, особенно при стадии T3, используя с этой целью неоадъювантную лучевую или химиолучевую терапию. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, используя преимущества «короткого» курса лучевой терапии (сокращение периода облучения), создан вариант комплексного лечения, основанного на усилении канцерицидного действия облучения тремя разнонаправленными радиомодификаторами (концепция полирадиомодификации). В результате применения данного варианта комплексного лечения удалось получить полную клиническую регрессию опухоли у 25,0 % (семь из 28) пациентов, имевших стадию заболевания T3N0M0, а у трех (10,7 %) пациентов — перевести данную стадию в T2N0M0. При использовании «короткого» курса лучевой терапии в монорежиме изменения стадии по критерию T не получено ни у одного из 19 пациентов (p = 0,0031). Таким образом, применение созданного варианта комплексного лечения с программой ПРМ позволило добиться полной клинической редукции опухоли у 25 % пациентов при стадии T3N0M0 и достигнуть выраженного локального контроля заболевания, улучшив показатели безрецидивной выживаемости.

Заключение

Применение комплексного лечения с программой ПРМ у пациентов с локализацией рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки позволяет добиться выраженного локального контроля заболевания, при котором локорегионарные рецидивы рака диагностированы только у одного (1,7 %) из 58 пациентов, с показателем БРВ — 78,8 %, достоверно превышающим показатель БРВ при хирургическом лечении — 63,9 % (p = 0,04489). Применение перед выполнением сфинктеросохраняющих операций одной неоадьювантной лучевой терапии у пациентов с данной локализацией рака хотя и снижает частоту локорегионарных рецидивов рака в 2,2 раза (с 13,2 до 6,0 %), однако без достоверных

различий (p = 0,1963), что не позволяет улучшить показатели безрецидивной выживаемости по сравнению с хирургическим лечением: 63,9 и 65,3 % соответственно (p = 0,99006). Таким образом, у пациентов среднего риска прогрессирования при локализации рака в нижнеампулярном отделе и планировании выполнения сфинктеросохраняющей операции не следует использовать только лишь хирургический метод. Применение созданного варианта комплексной терапии с программой полирадиомодификации в режиме «короткого» курса лучевой терапии позволило выполнить сфинктеросохраняющие операции у 184 (53,4 %) из 321 пациентов среднего риска прогрессирования при локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки. При этом у 181 (98,4 %) из 184 пациентов операция проведена в объеме брюшноанальной резекции без формирования превентивной колостомы. Дальнейший прогресс в улучшении результатов комплексной терапии должен быть направлен на профилактику отдаленных метастазов при обнаружении регионарных метастазов в удаленном препарате (при III стадии заболевания), одним из способов которой является использование курсов полихимиотерапии по схеме XELOX или FOLFOX в адъювантном режиме.

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
Набор клинического материала осуществлялся до 2013 г., в связи с чем Хельсинкская декларация ВМА в редакции 2013 г. не применялась.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
Clinical material was collected before 2013; therefore, the provisions of the WMA Declaration of Helsinki in its 2013 edition were not applied.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Барсуков Ю.А. — идея публикации, разработка концепции научной работы, обработка материала, подбор и анализ литературных источников, написание текста статьи;
Мамедли З.З. — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
Власов О.А. — сбор материала исследования, статистическая обработка, написание и редактирование текста статьи, работа с таблицами и графическим материалом, оформление библиографии;
Алиев В.А., Байчоров А.Б., Дудаев З.А. — сбор материала исследования, редактирование 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 и добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.
Barsukov Yu.A.: publication concept, development of the scientific paper concept, material processing, selection and analysis of literature sources, manuscript writing;
Mamedli Z.Z.: manuscript editing, approval of the final version;
Vlasov O.A.: collection of research material, statistical analysis, manuscript writing and editing, preparation of tables and figures, bibliography compilation;
Aliyev V.A., Baichorov A.B., Dudayev Z.A.: collection of research material, manuscript editing.
All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И. Этюды онкохирургии [лекция]. М. 2007: 53.-ISBN: 978-5-95341-007-6. [Davydov M.I. Etudes in oncosurgery [lecture]. Moscow; 2007. 53 p. ISBN: 978-5-95341-007-6 (In Rus)].
2. Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Власов О.А., et al. Преемственность принципов онкохирургии при выполнении оперативных вмешательств по поводу местнораспространенного рака прямой кишки в условиях комплексной терапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(5): 96-107.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-85-92. [Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z., Vlasov O.A., et al. Continuity of oncosurgical principles in performing surgical interventions for locally advanced rectal cancer in the context of complex therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(5): 96-107.-DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-85-92 (In Rus)].
3. Moran B.J, Moore T.J. Экстралеваторная брюшно-промежностная экстирпация при распространенном раке нижнеампулярного отдела прямой кишки. В кн. Колоректальный рак (диагностика и тактика лечения), пер. с англ. М.: Практическая медицина. 2019: 102-142.-ISBN: 978-5-98811-464-2. [Moran B.J., Moore T.J. Extralevator abdominoperineal extirpation for advanced lower rectal cancer. In Colorectal Cancer (Diagnostics and Treatment Tactics), translated from English. M.: Practical Medicine. 2019: 102-142.-ISBN: 978-5-98811-464-2 (In Rus)].
4. Барсуков Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М. 2019: 851.-ISBN: 978-5-91894-080-8. [Barsukov Yu.A. Rectal and anal canal cancer: prospects for combined treatment. M.: 2019: 851.-ISBN: 978-5-91894-080-8 (In Rus)].
5. Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Ткачев С.И., et al. Методологические аспекты комплексной терапии местнораспространенного рака прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024; 13(3): 20-26.-DOI: 10.17116/onkolog20241303120. [Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z., Tkachev S.I., et al. Methodological aspects of complex therapy of locally advanced rectal cancer. *Oncology. P.A. Herzen Journal.* 2024; 13(3): 20-26.-DOI: 10.17116/onkolog20241303120 (In Rus)].
6. Власов О.А., Барсуков Ю.А., Солодкий В.А., et al. Персонифицированный подход к выбору варианта лечения больных раком прямой кишки с учетом риска прогресси-

рования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2025; 14(4): 14-21.-DOI: 10.17116/onkolog20251404114. [Vlasov O.A., Barsukov Yu.A., Solodkiy V.A., et al. A personalized approach to the choice of treatment options for rectal cancer patients taking into account the risk of progression. *Oncology. P.A. Herzen Journal.* 2025; 14(4): 14-21.-DOI: 10.17116/onkolog20251404114 (In Rus)].

7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., et al. Результаты применения комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования опухолевого процесса. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022; 12(2): 36-43.-DOI: 10.17116/hirurgia202212236. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z., et al. Results of using a combined method of treating patients with rectal cancer with an average risk of tumor progression. *Surgery. N.I. Pirogov Journal.* 2022; 12(2): 36-43.-DOI: 10.17116/hirurgia202212236 (In Rus)].
8. Miles E.J. A method of perfoming abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and terminal portion of pelvic colon. *The Lancet.* 1908: 1812-13.-DOI: 10.3322/canjclin.21.6.361.
9. Heald R.J., Skmedh R.K., Kold A., et al. Abdominoperineal excision of the rectum endangered operation. Norman Nigro Lectureship. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40(7): 747-51.-DOI: 10.1007/bf02055425.
10. Balfour D.S. A method of anastomosis between sigmoid and rectum. *Ann Surg.* 1910; 51: 239-41.-DOI: 10.1097/00000658-191002000-00008.
11. Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the of the sigmoid. *Ann Surg.* 1948; 128(3): 425-42.-DOI: 10.1097/00000658-194809000-00009.
12. Taylor F.G., Quirke P., Heald R.J., et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II and III rectal cancer best managed by surgery alone a prospective multicenter. European study. *Ann Surg.* 2011; 253(4): 711-9.-DOI: 10.1097/sla.0b013e31820b8d52.

Поступила в редакцию / Received / 16.02.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 21.03.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 18.06.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юрий Андреевич Барсуков / Yury A. Barsukov / ORCID ID: 0000-0001-5520-9926; AuthorID (eLibrary): 269438.

Заман Заурович Мамедли / Zaman Z. Mamedli / ORCID ID: 0000-0002-9289-1247; SPIN: 8124-4255; AuthorID (eLibrary): 802783.

Олег Александрович Власов / Oleg A. Vlasov / ORCID ID: 0000-0003-0695-5177; SPIN: 1720-0821; (eLibrary): 713525; Author ID (Scopus): 57190405546.

Вячеслав Афендиевич Алиев / Vyacheslav A. Aliev / ORCID ID: 0000-0002-9611-6459; SPIN: 7984-1530; AuthorID (eLibrary): 520863.

Аслан Борисович Байчоров / Aslan B. Baychorov / ORCID ID: 0000-0003-0641-0572; SPIN: 8753-7717; AuthorID (eLibrary): 1079224.

Заурбек Алиханович Дудаев / Zaurbek A. Dudaev / ORCID ID: 0000-0002-2826-6658; SPIN: 6777-7674; Author ID (eLibrary): 1069052; Author ID (Scopus): 57226609635.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2689

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 618.146-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2689

© *В.В. Василенко, С.Н. Новиков, Е.Н. Гандыбина, М.В. Каргополова, Н.С. Матвеева, И.В. Берлев, С.В. Канаев*

Возможности химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки IIIC-стадии с точки зрения локорегионарного контроля*

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

© *Victoria V. Vasilenko, Sergey N. Novikov, Evgeniya N. Gandybina, Margarita V. Kargopolova, Natalya S. Matveeva, Igor V. Berlev, Sergey V. Kanaev*

Locoregional Control Outcomes with Chemoradiotherapy in Patients with Locally Advanced Stage IIIC Cervical Cancer**

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. У больных раком шейки матки (РШМ) стадии IIIC1–IIIC2 частота локальных и регионарных рецидивов достигает 10–30 %, что остается значимой проблемой. Дискуссионными являются вопросы оптимальной техники брахитерапии и необходимости эскалации дозы на пораженные лимфатические узлы.

Цель. Ретроспективный анализ факторов риска локальных и регионарных рецидивов у пациенток с местнораспространенным РШМ стадии IIIC1–IIIC2 после радикального курса химиолучевой терапии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 164 больных РШМ IIIC1–IIIC2 (FIGO 2018), получивших радикальный курс химиолучевой терапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2019 по 2025 г. Всем пациенткам выполнена дистанционная лучевая терапия (IMRT/VMAT, СОД 45–50 Гр) и КТ-адаптивная брахитерапия с предварительным МРТ. Оценивались частота возникновения рецидива, факторы риска, роль дополнительного облучения метастатических лимфатических узлов и техники брахитерапии.

Результаты. Частота локальных рецидивов составила 5,5 % (9/164), регионарных — 3,7 % (6/164). Локальные рецидивы ассоциировались с недостаточным дозным покрытием мишени при брахитерапии, общей продолжительностью лечения > 56 дней и неполной радиосенсибилизацией (< 5 введений цисплатина). Факторы регионарного рецидива: отсутствие дополнительного облучения («*boost*» — 100 % случаев рецидива), размер узлов > 2 см (67 %) и удлинение сроков лечения (50 %). Ни одна из 39 пациенток, получивших дополнительное облучение («*boost*») на пораженные лимфатические узлы, не имела регионарного рецидива. По данным многофакторного анализа (метод Firth), независимыми факторами риска возникновения локального рецидива явились размер опухоли ≥ 5 см (ОШ = 8,2; 95 %-ный ДИ: 1,6–42,1; p = 0,01) и общая продолжительность лечения > 56 дней (ОШ = 4,1; 95 %-ный ДИ: 1,1–15,3; p = 0,04); регионарного рецидива — отсутствие «*boost*» (ОШ = 5,2; 95 %-ный ДИ: 1,8–14,9; p = 0,002).

Выводы. Химиолучевая терапия с использованием современных методик лучевой терапии обеспечивает высокий уровень локорегионарного контроля (90,9 %) у пациенток с

Introduction. In patients with cervical cancer (CC) stage IIIC1–IIIC2, local and regional recurrences reach 10–30 %, remaining a significant clinical problem. The optimal brachytherapy technique and the need for dose escalation to involved lymph nodes remain debatable.

Aim. To retrospectively analyze risk factors for local and regional recurrences in patients with locally advanced CC stage IIIC1–IIIC2 after radical chemoradiotherapy.

Materials and Methods. A retrospective analysis of 164 patients with stage IIIC1–IIIC2 CC (FIGO 2018) treated with radical chemoradiotherapy at the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology from 2019 to 2025 was performed. All patients underwent external beam radiotherapy (IMRT/VMAT, 45–50 Gy) and CT-adaptive brachytherapy with preliminary MRI. Recurrence rate, risk factors, the role of additional irradiation of metastatic lymph nodes, and brachytherapy technique were assessed.

Results. The local recurrence rate was 5.5 % (9/164); the regional recurrence rate was 3.7 % (6/164). Local recurrences were associated with inadequate target dose coverage during brachytherapy, overall treatment time (OTT) > 56 days, and incomplete radiosensitization (< 5 cisplatin cycles). Regional recurrence was associated with the absence of a nodal boost (100 % of recurrence cases), node size > 2 cm (67 %), and prolonged treatment duration (50 %). None of the 39 patients who received a nodal boost developed regional recurrence. Multivariable analysis using the Firth method identified tumor size ≥ 5 cm (OR = 8.2; 95 % CI: 1.6–42.1; p = 0.01) and OTT > 56 days (OR = 4.1; 95 % CI: 1.1–15.3; p = 0.04) as independent risk factors for local recurrence, and the absence of a boost (OR = 5.2; 95 % CI: 1.8–14.9; p = 0.002) as an independent risk factor for regional recurrence.

Conclusion. Chemoradiotherapy utilizing modern radiotherapy techniques achieves a high locoregional control rate of 90.9 % in patients with stage IIIC CC. Major risk factors

*Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.
**The article contains an online application that contains additional materials.

РШМ IIIC-стадии. Основными факторами риска возникновения локальных и регионарных рецидивов является большой (> 5 см) объем первичной опухоли, увеличение продолжительности химиолучевой терапии более 56 дней, отказ от дополнительного облучения пораженных лимфатических узлов.

Ключевые слова: рак шейки матки; химиолучевая терапия; локальный рецидив; регионарный рецидив; брахитерапия; буст; факторы риска

Для цитирования: Василенко В.В., Новиков С.Н., Гандыбина Е.Н., Каргополова М.В., Матвеева Н.С., Берлев И.В., Канаев С.В. Возможности химиолучевого лечения больных местнораспространенным раком шейки матки IIIC-стадии с точки зрения локорегионарного контроля. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 00–00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2789

for recurrence include a large primary tumor (> 5 cm), OTT > 56 days, and omission of a boost to involved lymph nodes.

Keywords: cervical cancer; chemoradiotherapy; local recurrence; regional recurrence; brachytherapy; boost; risk factors

For Citation: Victoria V. Vasilenko, Sergey N. Novikov, Evgeniya N. Gandybina, Margarita V. Kargopolova, Natalya S. Matveeva, Igor V. Berlev, Sergey V. Kanaev. Locoregional control outcomes with chemoradiotherapy in patients with locally advanced stage IIIC cervical cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 00–00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2789

✉ Контакты: Василенко Виктория Валерьевна, vika.vasilenko.2018@list.ru

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований у женщин во всем мире: по данным GLOBOCAN 2020, ежегодно диагностируется более 600 000 новых случаев и регистрируется около 340 000 летальных исходов, причем в среднем 37 % пациенток (от 5,6 до 97,5 % в зависимости от региона) обращаются за медицинской помощью уже на стадии местнораспространенного процесса [1, 2]. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова изучение РШМ имеет многолетнюю историю, восходящую к научной школе профессора Я.В. Бохмана [3, 4].

Стандартом лечения местнораспространенного РШМ является химиолучевая терапия (ХЛТ), включающая дистанционную лучевую терапию на область шейки матки и регионарных лимфатических узлов (ЛУ) с еженедельным введением цисплатина и последующую брахитерапию. Эффективность данного подхода была подтверждена в крупных проспективных исследованиях EMBRACE I (пятилетний локальный контроль составил 92 %) [5] и EMBRACE II (трехлетний локальный контроль достиг 93 %) [6]. Однако, несмотря на высокую эффективность современной ХЛТ, частота локальных и регионарных рецидивов остается достаточно высокой: в области первичной опухоли (шейке матки, параметрии, влагалище) локальные рецидивы возникают в 5–15 %, регионарные рецидивы в тазовых ЛУ — в 3–12 % случаев [7, 8].

Основными факторами риска локальных рецидивов являются размер опухоли, параметральная инвазия и доза на остаточную опухоль; регионарных — объем поражения, увеличение общей продолжительности лечения (Overall Treatment Time — OTT) и неполная радиосенсибилизация [9–11].

В представленном ретроспективном исследовании проведен анализ результатов лечения больных с местнораспространенным (IIIC1–2) РШМ с целью установления основных факторов риска возникновения рецидива и определения возможных путей повышения эффективности локорегионарной терапии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 164 пациенток с местнораспространенным раком шейки матки IIIC1 и IIIC2 стадии, проходивших радикальный курс химиолучевой терапии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2019 по 2025 г.

Ключевыми критериями включения в исследование служили: морфологически верифицированный РШМ; стадия IIIC1 или IIIC2 (FIGO 2018), установленная на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, которые были выполнены всем пациенткам; проведение радикального курса химиолучевой терапии; наличие полных данных о количестве, локализации и размере пораженных регионарных ЛУ, а также дозиметрических планов дистанционной лучевой терапии и брахитерапии. По данным МР-топометрии, выполняемой непосредственно перед сеансом брахитерапии без внутривенного контрастирования, остаточная опухолевая ткань определялась как зона измененного сигнала в области шейки матки, имеющая следующие характеристики: гиперинтенсивный сигнал на Т2-ВИ по сравнению с нормальной стромой шейки матки; ограничение диффузии, что проявляется высоким сигналом на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) и низким — на ADC-карте (карте кажущегося коэффициента диффузии); дополнительным МРТ-признаком вовлечения параметрия является наличие тяжистости окружающей жировой клетчатки.

Поражение регионарных ЛУ диагностировалось по данным МРТ и КТ при наличии любого из следующих признаков: увеличении размера

по короткой оси ≥ 10 мм, утрате четкой дифференцировки коркового и мозгового вещества (стертая архитектоника), наличии участков некроза или гетерогенной структуры узла, а также при нечетких, неровных или спаянных с окружающей жировой клетчаткой контурах ЛУ. Пациентки с ЛУ, соответствующими указанным критериям, относились к стадиям IIIC1 (поражение только тазовых узлов) или IIIC2 (поражение парааортальных узлов) согласно классификации FIGO 2018 [12].

Всего за указанный период в центре пролечена 191 пациентка, страдающая раком шейки матки IIIC-стадии; из них, после применения критериев отбора, в окончательный анализ включено 164 (85,9 %) больных, 27 (14,1 %) исключены из анализа в связи с отсутствием точных данных о состоянии патологического процесса.

Дистанционная лучевая терапия осуществлялась на линейных ускорителях Clinac IX и Truebeam с использованием модулированной по интенсивности ротационной лучевой терапии (VMAT) в стандартном режиме фракционирования дозы, разовая очаговая доза (РОД) — 1,8–2,0 Гр, пять фракций в неделю, в сочетании с еженедельным введением радиосенсибилизатора «Цисплатин» 40 мг/м^2. Суммарная очаговая доза (СОД), подведенная на область регионарных ЛУ, составила 45–50 Гр. Эскалация дозы на зоны макроскопически измененных ЛУ была проведена 39 пациенткам с использованием последовательного дополнительного (11 случаев) либо одновременного (28 случаев) дополнительного облучения пораженных ЛУ. Доза, эквивалентная классическому фракционированию по 2 Гр (EQD2), для области пораженных ЛУ при отношении $\alpha/\beta = 10$ Гр составила 56–64 Гр (медиана — 60 Гр). Всем пациенткам после завершения дистанционной лучевой терапии и перед началом брахитерапии выполнялось контрольное МРТ малого таза (МР-топометрия) с целью визуализации резидуального опухолевого объема и индивидуальной оптимизации дозиметрического плана при проведении брахитерапии.

Брахитерапия выполнялась преимущественно внутриполостными аппликаторами (интерстициальная техника — с 2023 г.). Целевыми показателями при планировании лучевой терапии являлись: суммарная доза, эквивалентная облучению в режиме классического (EQD2, $\alpha/\beta = 10$) для D90 HR-CTV (High-Risk Clinical Target Volume; минимальная доза, покрывающая 90 % клинического объема высокого риска) не менее 85 Гр, а для D98 GTV (Gross Tumor Volume; минимальная доза, покрывающая 98 % объема остаточной опухоли) — не менее 95 Гр.

Клинико-демографические характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток, включенных в исследование

Параметр	Значение
Возраст, медиана (диапазон), лет	50 (28–76)
Гистологический тип, n (%)	
Плоскоклеточный рак	142 (86,6 %)
Аденокарцинома	19 (11,6 %)
Другие	3 (1,8 %)
Размер первичной опухоли ≥ 5 см, n (%)	47 (28,7 %)
Неоадъювантная химиотерапия, n (%)	58 (35,4 %)
ОТТ ≤ 56 дней, n (%)	131 (79,9 %)

ОТТ — общее время лечения (overall treatment time).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study patients

Parameter	Value
Age, median (range), years	50 (28–76)
Histological type, n (%)	
Squamous cell carcinoma	142 (86.6 %)
Adenocarcinoma	19 (11.6 %)
Other	3 (1.8 %)
Primary tumor size ≥ 5 cm, n (%)	47 (28.7 %)
Neoadjuvant chemotherapy, n (%)	58 (35.4 %)
OTT ≤ 56 days, n (%)	131 (79.9 %)

OTT, overall treatment time.

При анализе факторов риска возникновения рецидивов РШМ оценивались локальный контроль (отсутствие рецидива в области первичной опухоли) по данным МРТ малого таза и цитологического исследования мазков с поверхности экто- и эндоцервикса, а также регионарный контроль (отсутствие рецидива в тазовых и парааортальных ЛУ) по результатам контрольных МРТ малого таза, КТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Для выявления отдаленных рецидивов дополнительно выполнялось КТ грудной клетки, реже — ПЭТ–КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). Актуализация данных проведена по состоянию на январь 2026 г., медиана наблюдения составила 24 мес. (диапазон — 6–81 мес.). Время до возникновения рецидива рассчитывалось от момента завершения лучевого лечения: локальный контроль — интервал до развития местного рецидива в области первичной опухоли, регионарный контроль — интервал до возникновения рецидива в регионарных ЛУ.

При анализе факторов риска возникновения локальных рецидивов оценивались дозиметрические показатели (HR-CTV (D90), GTV (D98), общая продолжительность лечения (ОТТ) и количество введений радиосенсибилизатора «Цисплатин».

Для регионарных рецидивов оценивались наличие/отсутствие дополнительного облучения пораженных ЛУ, размер метастатически измененных ЛУ, а также ОТТ.

При анализе дозиметрических планов целевыми значениями, в соответствии с рекомендациями GEC-ESTRO, являлись HR-CTV D90 $\geq$ 85 Гр (EQD2, α/β = 10) и GTV D98 $\geq$ 95 Гр (EQD2, α/β = 10).

Статистический анализ. Для сравнения категориальных переменных использовались χ^2 или точный критерий Фишера, непрерывных — U-критерий Манна — Уитни. Многофакторный анализ выполнен с помощью бинарной логистической регрессии (пошаговое включение) с коррекцией на редкие события (метод Firth). Результаты — ОШ (отношение шансов) с 95 %-ным ДИ. Различия значимы при $p < 0,05$. Статистическая обработка — SPSS 26.0 с LOGISTIC и FIRTH.

Результаты

В группе из 164 первичных больных местнораспространенным (IIIC 1–2) РШМ при медиане наблюдения 24 мес. (6–81 мес.) рецидив заболевания установлен в 15 случаях (9,2 %): локальные рецидивы выявлены у девяти (5,5 %), регионарные — у шести (3,7 %) пациенток.

Медиана времени до возникновения локального рецидива составила 6 (3–16) мес. Проведенный сравнительный анализ позволил определить ряд факторов, связанных с повышенным риском возникновения локальных рецидивов: размер первичной опухоли 5 см и более, несоответствие дозиметрического плана рекомендуемым параметрам при проведении дополнительного облучения остаточной опухоли с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы, общая продолжительность лечения более 56 дней (табл. 2, онлайн-приложение).

Как уже указывалось выше, одним из основных факторов риска возникновения локального рецидива является большой (5 см и более) размер первичной опухоли, который наблюдался у восьми из девяти больных (88,9 %) с локальным рецидивом РШМ ($p < 0,001$).

Важным фактором риска возникновения локального рецидива оказалось снижение дозы,

Таблица 3. Показатели дозиметрического плана у пациенток с локальным рецидивом и у больных без локального рецидива

Параметр	Группа с локальным рецидивом	Группа без локального рецидива	p
D90 HR-CTV, Гр	83 [63–87]	87 [84–92]	0,03
D98 GTV, Гр	82 [57–90]	96 [93–99]	0,02
Достижение D90 $\geq$ 85 Гр, n (%)	5 (55,6 %)	142 (91,6 %)	0,01

Данные представлены как медиана [интерквартильный размах]. Значения p рассчитаны по U-критерию Манна — Уитни для непрерывных переменных и по критерию χ^2 для категориальных. D90 HR-CTV — доза, покрывающая 90 % объема клинического целевого объема высокого риска; D98 GTV — доза, покрывающая 98 % объема видимой опухоли. Параметры указаны в эквивалентной дозе 2 Гр на фракцию (EQD2, α/β = 10 Гр).

Table 3. Dosimetric plan parameters in patients with and without local recurrence

Parameter	Local recurrence group (n = 9)	No local recurrence group (n = 155)	p
D90 HRCTV, Gy	83 [63–87]	87 [84–92]	0.03
D98 GTV, Gy	82 [57–90]	96 [93–99]	0.02
D90 $\geq$ 85 Gy achieved, n (%)	5 (55.6)	142 (91.6)	0.01

Data are presented as median [interquartile range]. P values were calculated using the Mann —Whitney U test for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. D90 HR-CTV, dose covering 90 % of the high-risk clinical target volume; D98 GTV, dose covering 98 % of the gross tumor volume. Doses are reported as equivalent dose in 2 Gy fractions (EQD2, α/β = 10 Gy).

подводимой на остаточный объем опухоли при проведении высокодозной брахитерапии (ВДБТ) (табл. 3).

Необходимо особо отметить, что у пяти из девяти пациенток с локальными рецидивами РШМ выявлено несоответствие ряда показателей дозиметрического плана рекомендуемым значениям. В частности, эквивалентная суммарная доза, поглощенная в 98 % остаточного объема опухоли (D98 GTV), и доза, поглощенная в 90 % клинического объема высокого риска (D90 HR-CTV), оказались ниже рекомендуемых значений: D98 был ниже 95 Гр во всех пяти случаях, D90 не достигал 85 Гр в трех наблюдениях. Обращает на себя внимание то, что у всех пяти указанных больных после завершения первого этапа лечения, представленного химиолучевой терапией на область шейки матки и тазовых ЛУ, при контрольном МРТ-исследовании перед проведением ВДБТ визуализировалась асимметричная остаточная опухоль с параметральным компонентом. В этих случаях попытки проведения ВДБТ с использованием только внутриполостных аппликаторов сопряжены с высоким риском «недооблучения» остаточной опухоли (рис).

Значимым фактором повышенного риска возникновения рецидива является превышение ОТТ более рекомендуемых значений (56 дней). Сравнительный анализ показал, что медиана ОТТ в группе пациенток с локальным рецидивом составила 55 дней, в группе без локального рецидива — 52 дня. Удлинение ОТТ более 56 дней выявлено у четырех из девяти (44,4 %) пациенток с локальным рецидивом; напротив, у больных без признаков локального рецидива превышение рекомендованного ОТТ отмечалось только в 29 из 155 (18,7 %) случаев (p = 0,04).

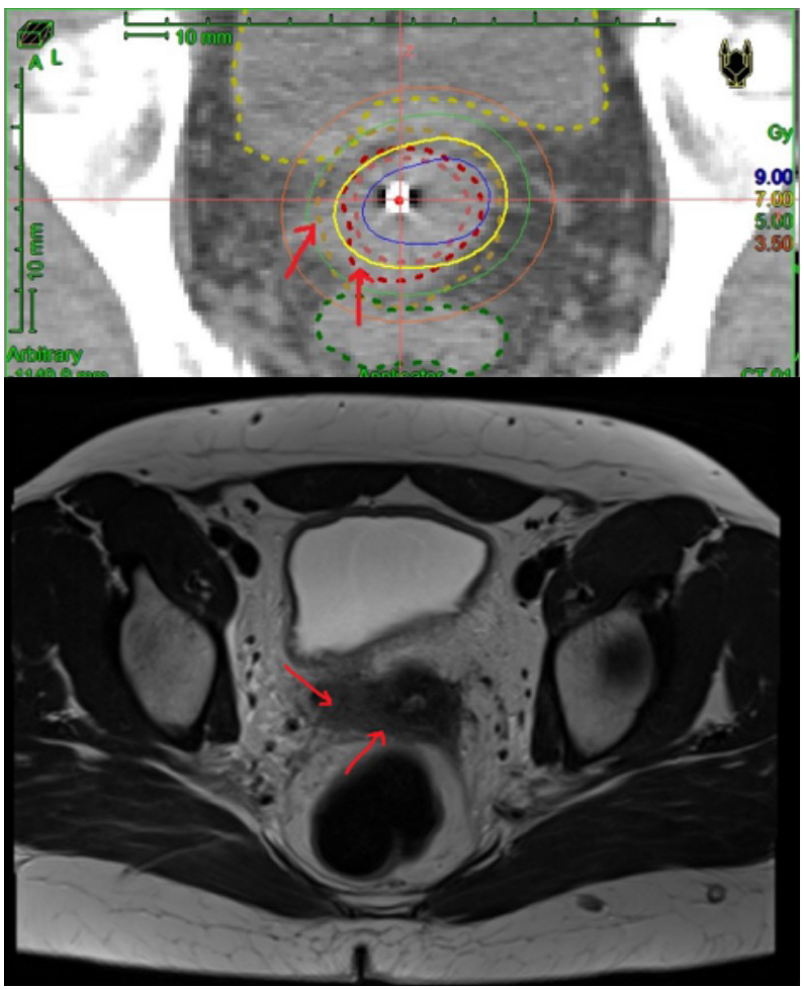


Рис. Сравнение показателей распределения дозы при брахитерапии и локализации локального рецидива. А — дозовое распределение при брахитерапии на том же срезе (совмещенное МР-КТ-изображение). Изодозы представлены следующим образом: 9 Гр (синий контур), 7 Гр (желтый контур), 5 Гр (зеленый контур), 3 Гр (оранжевый контур). Красным пунктиром обозначена граница клинического объема высокого риска (CTV-HR). Отмечается субоптимальное покрытие целевого объема в зоне последующего рецидива. Б — МР-томограмма (Т2-ВИ, аксиальная проекция). Стрелкой указана зона локального рецидива в области параметрия

Fig. Comparison of dose distribution parameters in brachytherapy and localization of local recurrence. A — Dose distribution for brachytherapy on the corresponding slice (co-registered MR-CT image). Isodose contours are color-coded as follows: 9 Gy (blue), 7 Gy (yellow), 5 Gy (green), and 3 Gy (orange). The clinical target volume for high risk (CTV-HR) is delineated by a red dashed line. Suboptimal coverage of the target volume is observed at the site of subsequent recurrence. Б — MR tomogram (T2-weighted image, axial view). The arrow points to the site of local recurrence in the parametrial area

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа клинических параметров, связанных с риском возникновения локального и регионарного рецидивов

Тип рецидива	Параметр	ОШ	95 %-ный ДИ	p
Локальный	Размер первичной опухоли ≥ 5 см	8,2	1,6–42,1	0,01
	ОТТ > 56 дней	4,1	1,1–15,3	0,04
Регионарный	Отсутствие буста на ЛУ	5,2	1,8–14,9	0,002

В многофакторную модель были включены параметры с p < 0,1 по данным однофакторного анализа, а также клинически значимые факторы. Для коррекции на редкие события применен метод Firth. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОТТ — общая продолжительность лечения (overall treatment time); ЛУ — лимфатические узлы.

Table 4. Results of multivariable analysis of clinical parameters associated with the risk of local and regional recurrences

Recurrence type	Parameter	OR	95 % CI	p
Local	Primary tumor size ≥ 5 cm	8.2	1.6–42.1	0.01
	OTT > 56 days	4.1	1.1–15.3	0.04
Regional	No nodal boost	5.2	1.8–14.9	0.002

Variables with p < 0.1 on univariable analysis and clinically relevant factors were entered into the multivariable model. The Firth penalized likelihood method was used to adjust for rare events. OR, odds ratio; CI, confidence interval; OTT, overall treatment time.

Кроме того, обнаружена тенденция к увеличению риска возникновения локального рецидива у больных с аденокарциномой (15,8 %) по сравнению с больными плоскоклеточным (4,2 %) РШМ. При использовании критерия Фишера различия в частоте локальных рецидивов у больных различными гистологическими вариантами РШМ не достигли порога статистической значимости (p = 0,067).

Обращает на себя внимание, что регионарные рецидивы зафиксированы у шести из 164 (3,7 %) пациенток; медиана времени до их выявления составила 11,5 (3–34) мес. В пяти из шести случаев рецидив развился в исходно пораженном ЛУ. Примечательно, что ни у одной из 39 больных, получивших буст на зоны метастатического поражения, регионарных рецидивов не наблюдалось, тогда как в группе без буста (125 человек) они отмечены у шести (4,8 %) (p = 0,034).

При проведении сравнительного анализа достоверным фактором риска возникновения регионарных рецидивов оказался увеличенный (более 2 см) размер метастатических ЛУ — в этом случае риск регионарного рецидива повышался с 1,7 до 8,9 % (p = 0,04). Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению риска возникновения регионарного рецидива (с 2,3 до 9,1 %: p = 0,09) у больных с ОТТ более 56 дней. Однако при многофакторном анализе данный показатель утратил самостоятельную статистическую значимость (p = 0,14).

На втором этапе был проведен многофакторный анализ, при котором в многофакторную логистическую регрессионную модель были включены следующие показатели: при анализе риска возникновения локальных рецидивов — размер первичной опухоли, ОТТ > 56 и гистологический тип опухоли, регионарных рецидивов — размер пораженных ЛУ, ОТТ, наличие «boost». Установлено, что независимыми факторами риска локального рецидива являются: большой (5 см и более) размер первичной опухоли (p = 0,01) и ОТТ более 56 дней (p = 0,04); регионарного рецидива — отказ от проведения дополнительного облучения пораженного ЛУ (p = 0,002) (табл. 4).

Обсуждение

Проведенный анализ указывает на высокие показатели локального и регионарного контроля после адаптивной химиолучевой терапии местнораспространенного РШМ IIIC-стадии — при медиане наблюдения 24 мес. общая частота локальных и регионарных рецидивов составила 9,2 % (5,5 и 3,7 % соответственно).

В целом полученные данные совпадают с результатами наиболее крупных проспективных исследований, в которых частота локорегионарных рецидивов не превышает 9–12 % [5, 6]. Учитывая небольшую медиану наблюдения в исследованной нами группе больных, можно предположить, что показатели трех- и пятилетнего локорегионарного контроля могут снизиться на 2–4 % [13], однако это вряд ли повлияет на общую высокую оценку эффективности адаптивной химиолучевой терапии с точки зрения обеспечения надежного локорегионарного контроля.

Несмотря на невысокую частоту локальных рецидивов (5,5 %), нам удалось установить ряд независимых факторов, негативно влияющих на показатели локального контроля: размер

первичной опухоли не менее 5 см (ОШ = 8,2) и общая продолжительность лечения более 56 дней (ОШ = 4,1).

В литературе имеются многочисленные указания на наличие достоверной взаимосвязи между размером первичной опухоли и показателями локального контроля у больных местнораспространенным РШМ. Это подтверждено данными крупного проспективного исследования EMBRACEI [5]. A. Reig и соавт. (2011) в ретроспективном анализе результатов химиолучевого лечения 56 больных местнораспространенным РШМ показали, что размер опухоли более 4 см является независимым неблагоприятным фактором риска для пятилетней безрецидивной выживаемости (HR = 7,48; 95 %-ный ДИ: 2,71–20,6; p < 0,001) [14]. Результаты других исследований также указывают на более высокий риск возникновения локальных рецидивов у больных с первичной опухолью более 4–5 см [13, 15].

Кроме того, имеются указания на негативное влияние увеличения ОТТ на показатели локорегионарного контроля. Согласно систематическому анализу 37 исследований, выполненному G. Ferreira и соавт. (2025), рост ОТТ более 56 дней достоверно увеличивает риск возникновения локального рецидива при местнораспространенном РШМ [10].

Проведенный анализ дозиметрических планов показал, что у 55 % больных с локальным рецидивом отмечалось недостаточное покрытие остаточного объема опухоли. В этих случаях МРТ выявляла выраженный остаточный параметральный объем, что требует применения комбинации внутриполостных и внутритканевых аппликаторов согласно рекомендациям GEC-ESTRO [16], внедренным в практику с 2023 г. Интересно, что частота локальных рецидивов при аденокарциноме оказалась почти в четыре раза выше, чем при плоскоклеточном РШМ — 15,8 против 4,2 % соответственно. Указанные различия не достигли порога статистической значимости (p = 0,067), однако обнаруженная тенденция позволяет предположить меньшую радиочувствительность аденокарциномы шейки матки, что требует изучения возможностей эскалации дозы на первичную опухоль у данной группы больных. Литературные данные подтверждают более низкую частоту полных ответов и более низкие показателя локального контроля при химиолучевом лечении аденокарцином в сравнении с результатами лечения плоскоклеточного РШМ [17, 18].

Все включенные в анализ больные местнораспространенным РШМ имели IIIC-стадию заболевания, то есть у них определялись инструментальные или морфологические признаки поражения регионарных ЛУ. Несмотря на это, проведение химиолучевой терапии с облучением тазовых ЛУ и, в ряде случаев, ЛУ парааортальной области обеспечило высокие показатели (96,3 %) регионарного контроля. Литературные данные также свидетельствуют о возможности достижения надежного контроля (92–94,5 %) после проведения химиолучевого лечения больных местнораспространенным РШМ [5, 19].

Особого внимания заслуживает тот факт, что ни у одной из 39 пациенток, получивших дополнительное облучение пораженных ЛУ, не выявлялось признаков регионарного рецидива. Напротив, все шесть рецидивов в регионарных ЛУ установлены у больных, не получавших «*boost*». По данным многофакторного анализа по методу Firth, позволяющего получать устойчивые оценки при редких и нулевых событиях, отсутствие «*boost*» оказалось независимым достоверным фактором риска возникновения регионарного рецидива (ОШ = 5,2; 95 %-ный ДИ: 1,8–14,9; p = 0,002). Полученные результаты согласуются с данными X. Lv и соавт. (2022) [9], которые установили, что эскалация дозы на метастатические ЛУ при РШМ улучшает показатели регионарного контроля, в первую очередь, при облучении ЛУ диаметром от 1 до 2 см (значимое улучшение контроля при дозе ≥ 55 Гр, p = 0,028), и с тенденцией к увеличению регионарного контроля при облучении более крупных (более 2 см) метастатических ЛУ.

Интересно, что в проведенном нами анализе признак «размер ЛУ более 2 см», значимый при однофакторном анализе (p = 0,04), утратил статистическую значимость в многофакторной модели (ОШ = 2,8; 95 %-ный ДИ: 0,7–11,2; p = 0,14). Можно предположить, что именно эскалация дозы, а не исходный размер пораженного ЛУ, вносит основной вклад в снижение риска регионарного рецидива, однако следует отметить ряд существенных ограничений проведенного нами исследования.

Одним из самых значимых является относительно короткий период наблюдения (медиана — 24 мес.), который может быть причиной недооценки частоты локорегионарных рецидивов. Вместе с тем литературные данные указывают на то, что в структуре рецидивов РШМ доля «поздних» (более 24 мес. после завершения лечения) рецидивов не превышает 7–10 % [18, 20].

При интерпретации полученных данных следует учитывать ретроспективный характер проведенного исследования и незначительное количество изучаемых событий (девять локальных и шесть регионарных рецидивов), что снижает мощность и возможности статистического, в первую очередь, многофакторного анализа.

Заключение

Таким образом, проведенное ретроспективное исследование позволило сделать несколько важных выводов:

1. У больных местнораспространенным (IIIC 1–2) РШМ проведение адаптивной химиолучевой терапии обеспечивает высокие показатели локального (94,5 %) и регионарного (96,3 %) контроля при медиане наблюдения 24 мес.

2. Достоверными факторами риска возникновения локального рецидива являются: снижение дозы, подводимой на остаточный объем опухоли, при проведении ВДБТ (D90 HR-CTV — менее 85 Гр, D98 GTV — менее 95 Гр), размер первичной опухоли (5 см и более) и превышение рекомендуемой (до 56 дней) продолжительности противоопухолевой терапии.

3. По данным многофакторного анализа установлено, что наиболее значимым фактором риска возникновения регионарного рецидива является отказ от дополнительного облучения пораженных ЛУ.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Работа проведена без спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все процедуры проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.). Данное ретроспективное исследование выполнено на основе обезличенных медицинских данных пациентов, которые ранее дали письменное информированное согласие на использование своих клинических данных в научных целях.
Compliance with patient rights and bioethical standards
All procedures were performed in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 revision). This retrospective study was conducted using anonymized medical data from patients who had previously provided written informed consent for the use of their clinical data for research purposes.

Участие авторов
Канаев С.В., Новиков С.Н., Василенко В.В. — концепция и дизайн исследования;
Василенко В.В., Новиков С.Н., Матвеева Н.С., Каргополова М.В., Гандыбина Е.Н. — практический этап работы, проведение лучевой терапии, диагностические исследования;
Василенко В.В., Новиков С.Н., Матвеева Н.С., Каргополова М.В., Гандыбина Е.Н. — сбор материала и анализ данных;
Василенко В.В. — написание текста статьи;
Новиков С.Н., Канаев С.В., Берлев И.В. — редактирование 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.
Author's contributions
Kanaev S.V., Novikov S.N., Vasilenko V.V.: study concept and design.
Vasilenko V.V., Novikov S.N., Matveeva N.S., Kargopolova M.V., Gandybina E.N.: practical work, radiotherapy delivery, diagnostic studies.
Vasilenko V.V., Novikov S.N., Matveeva N.S., Kargopolova M.V., Gandybina E.N.: data collection and analysis.
Vasilenko V.V.: manuscript writing.
Novikov S.N., Kanaev S.V., Berlev I.V.: manuscript editing.
All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper investigation and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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: 10.3322/caac.21660.
2. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Рак шейки матки: сравнительное исследование заболеваемости, смертности и выживаемости в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации и в странах Северной Европы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 470-480.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-470-480. [Merabishvili V.M., Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F., Berlev I.V. Cervical cancer: A comparative study of incidence, mortality and survival in the Northwestern Federal District of the Russian Federation and the countries of Northern Europe. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 470-480.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-470-480 (In Rus)].
3. Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., Беляев А.М., Берлев И.В. Я.В. Бохман и его школа. К 90-летию со дня рождения выдающегося отечественного онкогинеколога XX столетия, профессора Я.В. Бохмана. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(2): 342-352.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-342-352. [Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F., Belyaev A.M., Berlev I.V., Jan V. Bohman and his school. On the 90th anniversary of the birth of Professor Bohman, one of the most outstanding domestic gynecologic oncologists of the 20th century. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(2): 342-352.-DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-342-352 (In Rus)].
4. Гусейнов К.Д., Максимов С.Я., Урманчеева А.Ф., Баранов С.Б. Неоадъювантная химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком шейки матки IB2-III стадии. *Вопросы онкологии*. 2014; 60(3): 384-387.-DOI: 10.37469/0507-3758-2014-60-3-384-387. [Guseinov K.D., Maksimov S.Ya., Urmancheeva A.F., Baranov S.B. Neoadjuvant chemoradiotherapy in combined treatment of patients with stage IB2-III cervical cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2014; 60(3): 384-387.-DOI: 10.37469/0507-3758-2014-60-3-384-387 (In Rus)].
5. Pötter R., Tanderup K., Schmid M.P., et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(4): 538-547.-DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1.

6. Pötter R., Tanderup K., Schmid M., et al. EMBRACE II — a multicenter prospective interventional cohort study on IGRT-IMRT+cisplatin+MR-IGABT in locally advanced cervix cancer: overall results [abstract]. *Radiother Oncol*. 2025; 206(Suppl): Abstract 2638.-DOI: 10.1016/S0167-8140(25)01194-6.
7. Pötter R., Tanderup K., Kirisits C., et al. The EMBRACE I study: outcomes and patterns of failure in locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol*. 2021; 158: 169-177.-DOI: 10.1016/j.radonc.2021.02.033.
8. Peters M., de Leeuw A.A.C., Nomden C.N., et al. Risk factors for nodal failure after radiochemotherapy and image-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: an EMBRACE analysis. *Radiother Oncol*. 2021; 163: 150-158.-DOI: 10.1016/j.radonc.2021.08.020.
9. Lv X., Rao H., Feng T., et al. Whether individualized dose escalation should be recommended for lymph nodes with different sizes in the definitive radiotherapy of cervical cancer? *Radiat Oncol*. 2022; 17(1): 167.-DOI: 10.1186/s13014-022-02132-0.
10. Ferreira J.A., Fernández C., Gonsalves D., et al. Radiotherapy treatment time delay evidence, part I: Update on cervical, anal, prostate, and head and neck cancers. *World J Clin Oncol***.** 2025;16(10).-DOI: 10.5306/wjco.v16.i10.109247.
11. Kotha N.V., Williamson C.W., Marra K.V., et al. Incomplete cisplatin regimens in chemoradiation and its effect on outcomes for locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022; 32(12): 1540-1548.-DOI: 10.1136/ijgc-2022-003766.
12. Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143(Suppl 2): 22-36.-DOI: 10.1002/ijgo.12611.
13. Yoshio K., Ihara H., Okamoto K., et al. Tumor size before image-guided brachytherapy is an important factor of local control after radiotherapy for cervical squamous cell carcinoma: analysis in cases using central shielding. *J Radiat Res*. 2022; 63(5): 772-779.-DOI: 10.1093/jrr/rrac040.
14. Reig A., Membrive I., Foro P., et al. Long-term results and prognostic factors of patients with cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13(7): 504-508.-DOI: 10.1007/s12094-011-0688-8.
15. Hirakawa M., Nagai Y., Toita T., et al. High-risk group for locoregional recurrence in patients with stage IB-IIB squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Res*. 2011; 31(4): 1437-1441.-DOI: 10.21873/anticanres.14085.
16. Viswanathan A.N., Thomadsen B., American Brachytherapy Society; GEC-ESTRO. Recommendations for image-guided brachytherapy for cervical cancer: a joint report from the GEC-ESTRO and ABS. *Radiother Oncol*. 2012; 103(2): 165-172.-DOI: 10.1016/j.radonc.2012.02.009.
17. Choi Y.K., Lee J.H., Kim Y.S., et al. Mid-treatment MRI-based tumor response assessment for tumor recurrence and patient survival in locally advanced adenocarcinoma of the cervix: A retrospective multicenter study of KROG 23-03. *Gynecol Oncol*. 2024; 190: 222-229.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2024.08.025.
18. Zhang M., Cai S., Shi D. [The comparison of radiosensitivity between uterine cervical squamous carcinoma and adenocarcinoma (In Chinese)]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1998; 33(10): 611-613.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806688/.
19. Ronsini C., Solazzo M.C., Braca E., et al. Locally advanced cervical cancer: neoadjuvant treatment versus standard radio-chemotherapy - an updated meta-analysis. *Cancers* (Basel). 2024; 16(14): 2542.-DOI: 10.3390/cancers16142542.
20. Janmunee N., Tangkananan A., Thongkhao P., Hanprasertpong J. Late recurrence of locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Oncol Clin Pract*. 2022; 18(6): 393-401.-DOI: 10.5603/OCP.2022.0039.

Поступила в редакцию / Received / 08.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 05.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Виктория Валерьевна Василенко / Victoria V. Vasilenko / ORCID ID: 0009-0002-9992-7932.
Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: 0000-0002-7185-1967.
Евгения Николаевна Гандыбина / Evgeniya N. Gandybina / ORCID ID: https:/orcid.org/0009-0000-3558-8826.
Маргарита Виталиевна Каргополова / Margarita V. Kargopolova / ORCID ID: 0000-0003-2125-9583.
Наталия Станиславовна Матвеева / Natalya S. Matveeva / ORCID ID: 0000-0002-7910-9855.
Игорь Викторович Берлев / Igor V. Berlev / ORCID ID: 0000-0001-6937-2740.
Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: 0000-0002-1753-7926.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 617.51-006.6
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2710

© К.Б. Гордон[1,2], А.Г. Соболева[2,3], П.А. Вишнякова[2,4], И.В. Арутюнян[2,3], Е.А. Ганцова[2,3], В.В. Киселева[2,4], А.В. Макаров[2,5], А.А. Мельникова[1], Э.Д. Джуманиязова[2], А.В. Ельчанинов[2,3,4], И.А. Гулидов[1], А.Д. Каприн[1,2], Т.Х. Фатхудинов[2,3]

Разработка мультиплексного ПЦР-теста для определения экспрессии генов кератинов-предикторов ответа на лучевую терапию при плоскоклеточном раке головы и шеи

[1]Медицинский 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
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация
[3]Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Konstantin B. Gordon[1,2], Anna G. Soboleva[2,3], Polina A. Vishnyakova[2,4], Irina V. Arutyunyan[2,3], Elena A. Gantsova[2,3], Victoriia V. Kiseleva[2,4], Andrey V. Makarov[2,5], Anzhelika A. Melnikova[1], Enar D. Jumaniyazova[2], Andrey V. Elchaninov[2,3,4], Igor A. Gulidov[1], Andrey D. Kaprin[1,2], Timur Kh. Fatkhudinov[2,3]

Development of a Multiplex PCR Assay for Measuring Keratin Gene Expression to Predict Response to Radiation Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

[1]A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (A. Tsyb MRRC) — the branch of the FSBI National Medical Research Radiological Centre (NMRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation
[2]Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, the Russian Federation
[3]Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, the Russian Federation
[4]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, the Russian Federation
[5]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

Введение. Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) характеризуется высокой частотой рецидивов. Определение чувствительности ПРГШ к лучевой терапии является важной клинической задачей, позволяющей снизить риски недостаточной эффективности лечения. Предикторами ответа опухоли на облучение могут стать гены кератинов 1, 6B и 16.

Цель. Разработка тест-системы для определения экспрессии генов кератинов 1, 6B и 16 с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (мПЦР-РВ) для определения радиочувствительности опухолей головы, шеи.

Материалы и методы. Подбор последовательностей праймеров для ПЦР-РВ выполняли с помощью онлайн-инструмента Primer-BLAST. Дизайн зондов проводили с помощью онлайн-инструмента PrimerQuest™. Вероятность синтеза неспецифичных ампликонов исключали с помо-

Introduction. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is characterized by a high recurrence rate. Determining the sensitivity of HNSCC to radiation therapy is an important clinical objective that may help reduce the risk of inadequate treatment efficacy. Keratin 1, 6B, and 16 genes may serve as predictors of tumor response to irradiation.

Aim. To develop a test system for assessing the expression of keratin 1, 6B, and 16 genes using multiplex real-time polymerase chain reaction (mRT-PCR) for radiosensitivity assessment of head and neck tumors.

Materials and Methods. Primer sequences for real-time PCR were selected using the Primer-BLAST online tool. Probe design was performed using the PrimerQuest™ online tool. The possibility of non-specific amplicon synthesis was excluded using UGENE in silico PCR simulation software. Unified

щью программного обеспечения для ПЦР-симуляции in silico UGENE. Для моно- и мультиплексной ПЦР-РВ были подобраны унифицированные условия.

Результаты. За время исследования было протестировано четыре пары праймеров для гена *KRT1*, девять пар праймеров для гена *KRT6B* и шесть пар праймеров для гена *KRT16*. Были отобраны праймеры, не дающие продукта с контрольной геномной ДНК, с оптимальными значениями пороговых циклов. Для всех подобранных последовательностей была показана высокая эффективность (не менее 88 %) реакции независимо от содержания в реакционной смеси одной пары праймеров или всех подобранных последовательностей одновременно. Неспецифические ампликоны отсутствовали, что говорит об адекватности и релевантности разработанной системы.

Заключение. Разработана мультиплексная ПЦР-РВ тест-система для одновременного определения уровня экспрессии генов кератинов 1, 6B и 16, имеющих потенциальное прогностическое значение для оценки эффективности лучевой терапии пациентов с ПРГШ. Система успешно работает как с модельными объектами (клеточными линиями, 3D тканевыми моделями), так и с клиническим биоматериалом малого объема.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи; лучевая терапия; кератины; полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ); мультиплексная система

Для цитирования: Гордон К.Б., Соболева А.Г., Вишнякова П.А., Арутюнян И.В., Ганцова Е.А., Киселева В.В., Макаров А.В., Мельникова А.А., Джуманиязова Э.Д., Ельчанинов А.В., Гулидов И.А., Каприн А.Д., Фатхудинов Т.Х. Разработка мультиплексного ПЦР-теста для определения экспрессии генов кератинов-предикторов ответа на лучевую терапию при плоскоклеточном раке головы и шеи. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1173-1181.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-5-2710

conditions were established for both mono- and multiplex real-time PCR.

Results. During the study, four primer pairs for the *KRT1* gene, nine primer pairs for the *KRT6B* gene, and six primer pairs for the *KRT16* gene were tested. Primers that produced no product with control genomic DNA and demonstrated optimal threshold cycle values were selected. All sequences demonstrated high reaction efficiency (at least 88 %), regardless of whether the reaction mixture contained one primer pair or all selected sequences simultaneously. No non-specific amplicons were detected, confirming the adequacy and relevance of the developed system.

Conclusion. A multiplex real-time PCR test system has been developed for the simultaneous measurement of keratin 1, 6B, and 16 gene expression levels, which hold potential prognostic value for assessing the efficacy of radiation therapy in patients with HNSCC. The system performs reliably with both model objects (cell lines, 3D tissue models) and small-volume clinical biomaterial.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma; radiation therapy; keratins; real-time polymerase chain reaction (RT-PCR); multiplex system

For Citation: Konstantin B. Gordon, Anna G. Soboleva, Polina A. Vishnyakova, Irina V. Arutyunyan, Elena A. Gantsova, Victoriia V. Kiseleva, Andrey V. Makarov, Anzhelika A. Melnikova, Enar D. Jumaniyazova, Andrey V. Elchaninov, Igor A. Gulidov, Andrey D. Kaprin, Timur Kh. Fatkhudinov. Development of a multiplex PCR assay for measuring keratin gene expression to predict response to radiation therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1173-1181.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-5-2710

✉ Контакты: Гордон Константин Борисович, gordonkb@nmicr.ru

Введение

Доля плоскоклеточного рака органов головы и шеи (ПРГШ) составляет около 3–4 % от всех злокачественных новообразований: в 2020 г. такой диагноз был поставлен 890 тыс. пациентов [1]. Показатели общей выживаемости больных ПРГШ постепенно улучшаются (с 6,7 мес. в 1998–2007 гг. до 11,8 мес. в 2008–2019 гг. [2]), однако связано это, в первую очередь, с технологическим совершенствованием диагностики, позволяющей выявлять заболевание на более ранних стадиях [3].

В рамках борьбы с этим видом рака чаще всего применяется хирургическое лечение (зачастую затрудненное в силу локализации новообразований), иммунотерапию и химиотерапию, в половине случаев сочетая их с облучением опухоли [4]. Но даже синергетический эффект комбинированной терапии не позволяет существенно снизить частоту рецидивов рака головы и шеи, которая вот уже много лет составляет в среднем 50 % [5]. Поиск предикторов ответа пациента на терапию считается ключевым вопросом современной онкологии: в случае ПРГШ для этого пытаются использовать количественную оценку различных биомаркеров как в самой опухоли, так и в ее микроокружении или системном кровотоке, а также анализ клинических данных с помощью машинного обучения [5–8]. Разделение пациентов с ПРГШ на когорты по степени их чувствительности к лучевой терапии является важной клинической задачей: разработка способов персонализированного прогнозирования ответа на лечение поможет снизить риски недостаточной эффективности облучения, в т. ч. частоты рецидивов.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) крайне широко используется для диагностики в медицине, в т. ч. у пациентов с ПРГШ. Исследователи применяют высокоточный метод ПЦР с обратной транскрипцией для выявления корреляции между чувствительностью плоскоклеточного рака к лучевой терапии и уровнем относительной экспрессии генов хемокинов [9], генов, ассоциированных с гипоксией [10], циркулирующей микроРНК [11] и др. маркеров. Более современная методика количественной ПЦР с флюоресцентными репортерными зондами (Multiplex TaqMan qPCR) позволяет объединить

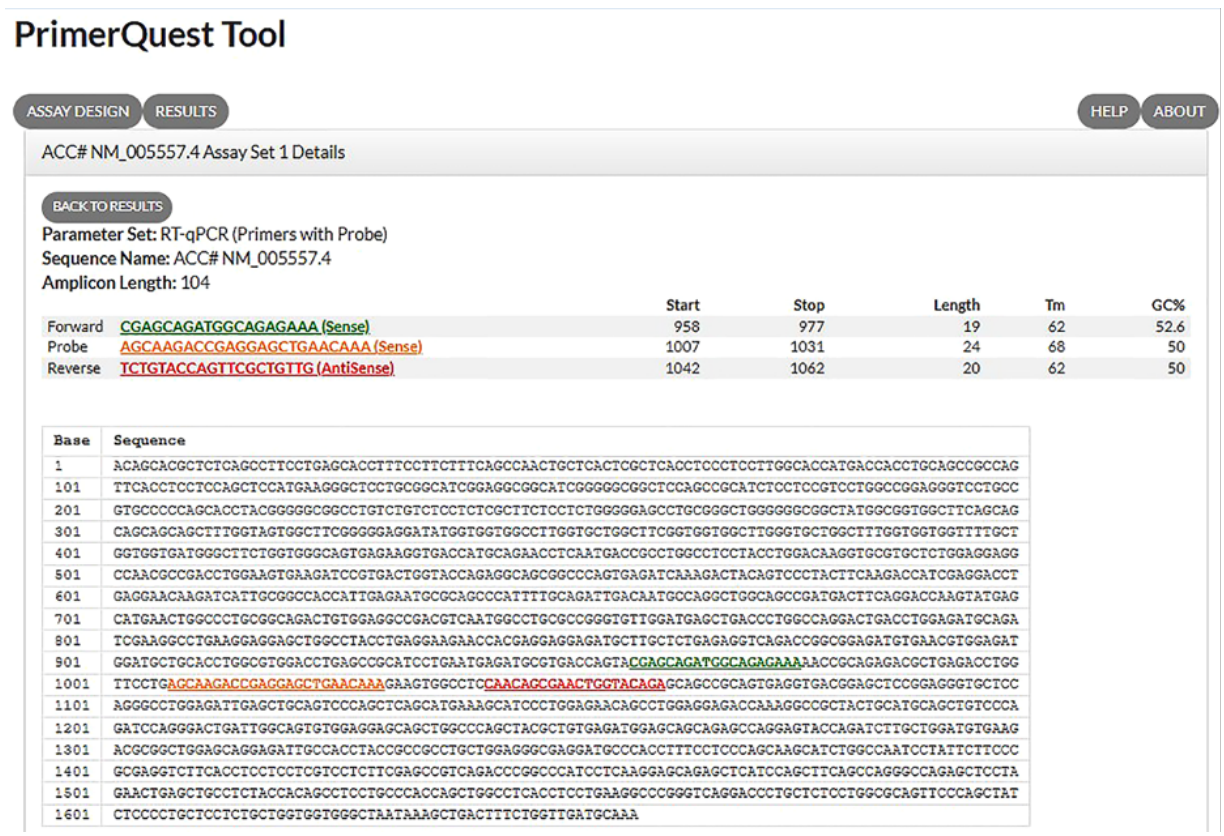
абсолютную и относительную количественную оценку целевых молекул ДНК/мРНК, точно определить уровень экспрессии генов, тестируя одновременно несколько специфичных мишеней в один шаг без снижения чувствительности. Такие мультиплексные системы активно применяются в экспериментальной и клинической онкологии, позволяя существенно снизить затраты материальных, трудовых и технических ресурсов [12, 13].

Проведенное нами ранее исследование транскриптома биоптатов ПРГШ позволило выявить новые предикторные маркеры: сопоставление транскриптомных профилей пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом после протонной терапии показало дифференциальную экспрессию генов кератинов 1, 6B и 16 [14]. Масштабирование исследования за счет увеличения когорт пациентов с ПРГШ определило необходимость разработки более эффективного подхода к оценке динамики экспрессии выбранных генов. Целью исследования стала разработка тест-системы для определения экспрессии генов кератинов 1, 6B и 16 с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (мПЦР-РВ).

Материалы и методы

Анализ in silico. Поиск нуклеотидных последовательностей проводили с использованием баз данных, доступных на информационном портале NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov). Подбор последовательностей праймеров для ПЦР-РВ выполняли с помощью онлайн-инструмента Primer-BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast). При подборе праймеров руководствовались условием, что последовательность синтезируемого продукта должна перекрывать последовательность двух экзонов гена для исключения потенциального синтеза ПЦР продуктов с геномной ДНК. Все пары подобранных праймеров тестировали с использованием контрольной пробы, геномной ДНК человека, для исключения вероятности получения ложноположительного результата тестовой системы. В работу брали последовательности, с которых амплифицировался один продукт расчётной длины.

Дизайн зондов (олигонуклеотидов, связанных с молекулами флуорофора и гасителя флуоресценции), расчет их температур плавления, определение длины ампликонов, анализ расположения на хромосоме исследуемых генов проводили


PrimerQuest Tool

ASSAY DESIGN RESULTS HELP ABOUT

ACC# NM_005557.4 Assay Set 1 Details

BACK TO RESULTS

Parameter Set: RT-qPCR (Primers with Probe)
Sequence Name: ACC# NM_005557.4
Amplicon Length: 104

		Start	Stop	Length	Tm	GC%
Forward	CGAGCAGATGGCAGAGAAA (Sense)	958	977	19	62	52.6
Probe	AGCAAGACCGAGGAGCTGAACAAA (Sense)	1007	1031	24	68	50
Reverse	TCTGTACCAGTTCGCTGTTG (AntiSense)	1042	1062	20	62	50

Base	Sequence
1	ACAGCACGCTCTCAGCCTTCCTGAGCACCTTTCCTTCTTTCAGCCAACTGCTCACTCGCTCACCTCCCTCCTTGGCACCATGACCACCTGCAGCCGCCAG
101	TTCACCTCCTCCAGCTCCATGAAGGGCTCCTGCGGCATCGGAGGCGGCATCGGGGGCGGCTCCAGCCGCATCTCCTCCGTCCTGGCCGGAGGGTCCTGCC
201	GTGCCCCCAGCACCTACGGGGGCGGCCTGTCTGTCTCCCTCTCGCTTCTCCTCTGGGGGAGCCTGCGGGCTGGGGGGCGGCTATGGCGGTGGCTTCAGCAG
301	CAGCAGCAGCTTTGGTAGTGGCTTCGGGGGAGGATATGGTGGTGGCCTTGGTGCTGGCTTCGGTGGTGGCTTGGGTGCTGGCTTTGGTGGTGGTTTTGCT
401	GGTGGTGATGGGCTTCTGGTGGGCAGTGAGAAGGTGACCATGCAGAACCTCAATGACCGCCTGGCCTCCTACCTGGACAAGGTGCGTGCTCTGGAGGAGG
501	CCAACGCCGACCTGGAAGTGAAGATCCGTGACTGGTACCAGAGGCAGCGGCCCAGTGAGATCAAAGACTACAGTCCCTACTTCAAGACCATCGAGGACCT
601	GAGGAACAAGATCATTGCGGCCACCATTGAGAATGCGCAGCCCATTTTGCAGATTGACAATGCCAGGCTGGCAGCCGATGACTTCAGGACCAAGTATGAG
701	CATGAACTGGCCCTGCGGCAGACTGTGGAGGCCGACGTCAATGGCCTGCGCCGGGGTGTTGGATGAGCTGACCCTGGCCAGGACTGACCTGGAGATGCAGA
801	TCGAAGGCCTGAAGGAGGAGCTGGCCTACCTGAGGAAGAACCACGAGGAGGAGATGCTTGCTCTGAGAGGTCAGACCGGCGGAGATGTGAACGTGGAGAT
901	GGATGCTGCACCTGGCGTGGACCTGAGCCGCATCCTGAATGAGATGCGTGACCAGTACGAGCAGATGGCAGAGAAAAACCGCAGAGACGCTGAGACCTGG
1001	TTCCTGAGCAAGACCGAGGAGCTGAACAAAGAAGTGGCCTCCAACAGCGAACTGGTACAGAGCAGCCGCAGTGAGGTGACGGAGCTCCGGAGGGTGCTCC
1101	AGGGCCTGGAGATTGAGCTGCAGTCCCAGCTCAGCATGAAAGCATCCCTGGAGAACAGCCTGGAGGAGACCAAAGGCCGCTACTGCATGCAGCTGTCCCA
1201	GATCCAGGGACTGATTGGCAGTGTGGAGGAGCAGCTGGCCCAGCTACGCTGTGAGATGGAGCAGCAGAGCCAGGAGTACCAGATCTTGCTGGATGTGAAG
1301	ACGCGGCTGGAGCAGGAGATTGCCACCTACCGCCGCCTGCTGGAGGGCGAGGATGCCCACCTTTCCTCCCAGCAAGCATCTGGCCAATCCTATTCTTCCC
1401	GCGAGGTCTTCACCTCCTCCTCGTCCTCTTCGAGCCGTCAGACCCGGCCCATCCTCAAGGAGCAGAGCTCATCCAGCTTCAGCCAGGGCCAGAGCTCCTA
1501	GAACTGAGCTGCCTCTACCACAGCCTCCTGCCCACCAGCTGGCCTCACCTCCTGAAGGCCCGGGTCAGGACCCTGCTCTCCTGGCGCAGTTCCCAGCTAT
1601	CTCCCCTGCTCCTCTGCTGGTGGTGGGCTAATAAAGCTGACTTTCTGGTTGATGCAAA

Рис. 1. Подбор позиции для TaqMan-зонда в программе PrimerQuest™ с указанием идентификатора гена ACC# NM_005557.4 (номер доступа в базе данных NCBI (RefSeq) для транскрипта гена *KRT16* человека). Последовательности праймеров выделены зеленым и красным цветом, последовательность зонда выделена оранжевым цветом, указаны расположение последовательностей, температура плавления, доля GC-оснований

Fig. 1. Selection of the TaqMan probe position in PrimerQuest™ software, showing the gene identifier ACC# NM_005557.4 (NCBI RefSeq accession number for the human KRT16 gene transcript). Primer sequences are highlighted in green and red; the probe sequence is highlighted in orange. Sequence positions, melting temperature, and GC content are indicated

с помощью онлайн-инструмента PrimerQuest™ (www.idtdna.com/pages/tools/primerquest). Структуру TaqMan-зонда подбирали таким образом, чтобы он отжигался на матрицу между прямым и обратным праймерами, как показано на рис. 1 (зонд отмечен оранжевым цветом).

Вероятность синтеза неспецифичных ампликонов исключали с помощью программного обеспечения для ПЦР-симуляции in silico UGENE (ugene.net/pcr-in-silico), которое позволяет сопоставлять нуклеотидные последовательности зрелых РНК для проверки комплиментарности праймеров и зондов целевому гену, не перекрываясь с другими генами тест-системы.

Работа с нуклеиновыми кислотами. Тотальную РНК из клеток и тканей выделяли с помощью однофазного реагента MagZol (Magen, Китай). Синтез первой цепи кДНК с РНК-матрицы проводили с помощью набора реактивов MMLV RT kit (Евроген, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Полимеразная цепная реакция. ПЦР проводили с помощью амплификатора с оптическим ПЦР-модулем CFX96 (Bio-Rad, США), с использованием реакционной смеси БиоМастер ОТ-ПЦР-РВ (2 ×), (RM03-400, Биолабмикс, Россия). Условия для проведения моно- и мультиплексной ПЦР были унифицированными (представлены в табл. 1).

Таблица 1. Условия мультиплексной ПЦР-РВ

Реакционная смесь	ОТ-ПЦР-РВ
Концентрация праймеров	0,3 мкМ на реакцию
Концентрация зондов	0,150 мкМ на реакцию
Концентрация кДНК	300 нг на реакцию
Условия реакции	
Обратная транскрипция	45 °С — 10 мин
Предварительная денатурация	95 °С — 5 мин
Циклы ПЦР (40 циклов)	95 °С — 10 сек 60 °С — 30 сек

Table 1. Conditions for multiplex real-time PCR

Reaction mixture	RT-qPCR
Primer concentration	0.3 μM per reaction
Probe concentration	0.150 μM per reaction
cDNA concentration	300 ng per reaction
Reaction conditions	
Reverse transcription	45 °C — 10 min
Initial denaturation	95 °C — 5 min
PCR cycling (40 cycles)	95 °C — 10 sec 60 °C — 30 sec

Детекцию продуктов амплификации проводили в каналах FAM, HEX, ROX, Cy5 (для мультиплексной ПЦР). Положительным результатом анализа считали пробы, которые детектировались до 35-го цикла. Для оценки уровня относительной экспрессии гена использовали метод $2^{-\Delta\Delta ct}$, в качестве референсного использовали ген домашнего хозяйства *GAPDH*, при этом учитывали значения Ct, отличающиеся не более чем на один цикл.

Проверку наработки специфичных фрагментов амплификации тестировали при помощи электрофорезного разделения продуктов в 1,5 % агарозном геле (Lonza Rockland, США) в ТАЕ-буфере (Трис-ацетат 0,04 М, ЭДТА 0,002 М, pH 8,0) с последующим окрашиванием бромистым этидием (100 мг/л) и детекцией с использованием трансиллюминатора TCP-20.MC (Vilber Lourmat, Франция) при длине волны 312 нм.

Олигонуклеотидные праймеры и зонды были синтезированы ЗАО «Евроген» и АО «ГенТерра» (Москва, Россия).

Экспериментальные образцы. В качестве положительного контроля для каждого гена тест-системы использовали РНК, выделенную из иммортализованных клеточных линий человека, поскольку условия *in vitro* позволяют получать стандартизованный биоматериал высокого качества. Клеточные линии подбирали с помощью онлайн-ресурса The Human Protein Atlas (www.proteinatlas.org), оценивая показатель nTPM (число транскриптов целевого гена, нормализованных на миллион транскриптов всех белок-кодирующих генов), данные представлены в табл. 2.

При постановке мультиплексной ПЦР в качестве положительно контроля использовали смесь РНК трех линий клеток.

Результаты

Оптимизация тест-системы. Всего за время исследования было протестировано четыре пары праймеров для гена *KRT1*, девять пар праймеров для гена *KRT6B* и шесть пар праймеров для гена *KRT16*. Результаты эксперимента позволили отобрать праймеры, не дающие продукта с контрольной геномной ДНК, с оптимальными значениями пороговых циклов: в среднем 22,9 — для *KRT1*, 18,6 — для *KRT6B,* и 22,8 — для *KRT16.* Выбранные по результатам исследования праймеры и TaqMan-зонды представлены в табл. 3.

Пилотное использование тест-системы с клиническим материалом. Пилотное тестирование мультиплексной ПЦР-РВ системы провели на биоматериале пациента мужского пола 26 лет с диагностированным плоскоклеточным раком боковой поверхности языка. Пациент получал комплексное лечение в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и подписал информированное добровольное согласие. Из щипкового

Таблица 2. Клеточные линии, использованные в качестве положительного контроля тест-системы

Ген	Линия клеток	nTPM
KRT1	HaCaT, линия нормальных кератиноцитов	89.9
KRT6b	A431, линия эпидермоидной карциномы	131.2
KRT16	CAL27, линия плоскоклеточного рака языка	147.8
GAPDH	HaCaT, линия нормальных кератиноцитов	3179

Table 2. Cell lines used as positive controls for the test system

Gene	Cell line	nTPM
KRT1	HaCaT, normal human keratinocyte cell line	89.9
KRT6b	A431, epidermoid carcinoma cell line	131.2
KRT16	CAL27, tongue squamous cell carcinoma cell line	147.8
GAPDH	HaCaT, normal human keratinocyte cell line	3179

Таблица 3. Олигонуклеотидные последовательности праймеров и TaqMan-зондов разработанной тест-системы

Ген	Праймеры (прямой/обратный)	TaqMan-зонды	Длина ампликона, п.о.
GAPDH	5’-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3’/5’-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3’/	5’-ROX-ACCATCTTCCAGGAGCGAGATCCCT-BHQ2	138
KRT1	5’-AAAGCTGAGGCCGAGTCCTT-3’/5’-CTGATGGACTGCTGCAAGTTGG-3’/	5’-FAM-AGCTGCAGATCACTGCTGGCAGAC-BHQ1	185
KRT6b	5’-TGTGACTCTGAAGAAGGATGTG-3’/5’-CAAGGCTCTCAGGAAGTTGAT-3’/	5’-Cy5-TGCAAGCCAAGGCAGACACTCTTA–BHQ2	103
KRT16	5’-GGAGATTGCCACCTACCGC-3’/5’-AGGTGAAGACCTCGCGGGA-3’/	5’-HEX-TTGCTGGGAGGAAAGGTGGGCAT–BHQ1	101

Table 3. Oligonucleotide sequences of the primers and TaqMan probes of the developed test system

Gene	Primers (forward/reverse)	TaqMan probes	Amplicon length, bp
GAPDH	5’-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3’/5’-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3’/	5’-ROX-ACCATCTTCCAGGAGCGAGATCCCT-BHQ2	138
KRT1	5’-AAAGCTGAGGCCGAGTCCTT-3’/5’-CTGATGGACTGCTGCAAGTTGG-3’/	5’-FAM-AGCTGCAGATCACTGCTGGCAGAC-BHQ1	185
KRT6b	5’-TGTGACTCTGAAGAAGGATGTG-3’/5’-CAAGGCTCTCAGGAAGTTGAT-3’/	5’-Cy5-TGCAAGCCAAGGCAGACACTCTTA–BHQ2	103
KRT16	5’-GGAGATTGCCACCTACCGC-3’/5’-AGGTGAAGACCTCGCGGGA-3’/	5’-HEX-TTGCTGGGAGGAAAGGTGGGCAT–BHQ1	101

Таблица 4. Сопоставление эффективности разработанной тест-системы при использовании моноплексной и мультиплексной ПЦР-РВ

Название гена	Моноплекс	Мультиплекс
KRT1	89,1 %	91,3 %
KRT6B	90,6 %	95,9 %
KRT16	101,2 %	88,4 %
GAPDH	96,3 %	92,6 %

Table 4. Comparison of the efficiency of the developed test system using monoplex and multiplex real-time PCR

Gene	Monoplex	Multiplex
KRT1	89.1 %	91.3 %
KRT6B	90.6 %	95.9 %
KRT16	101.2 %	88.4 %
GAPDH	96.3 %	92.6 %

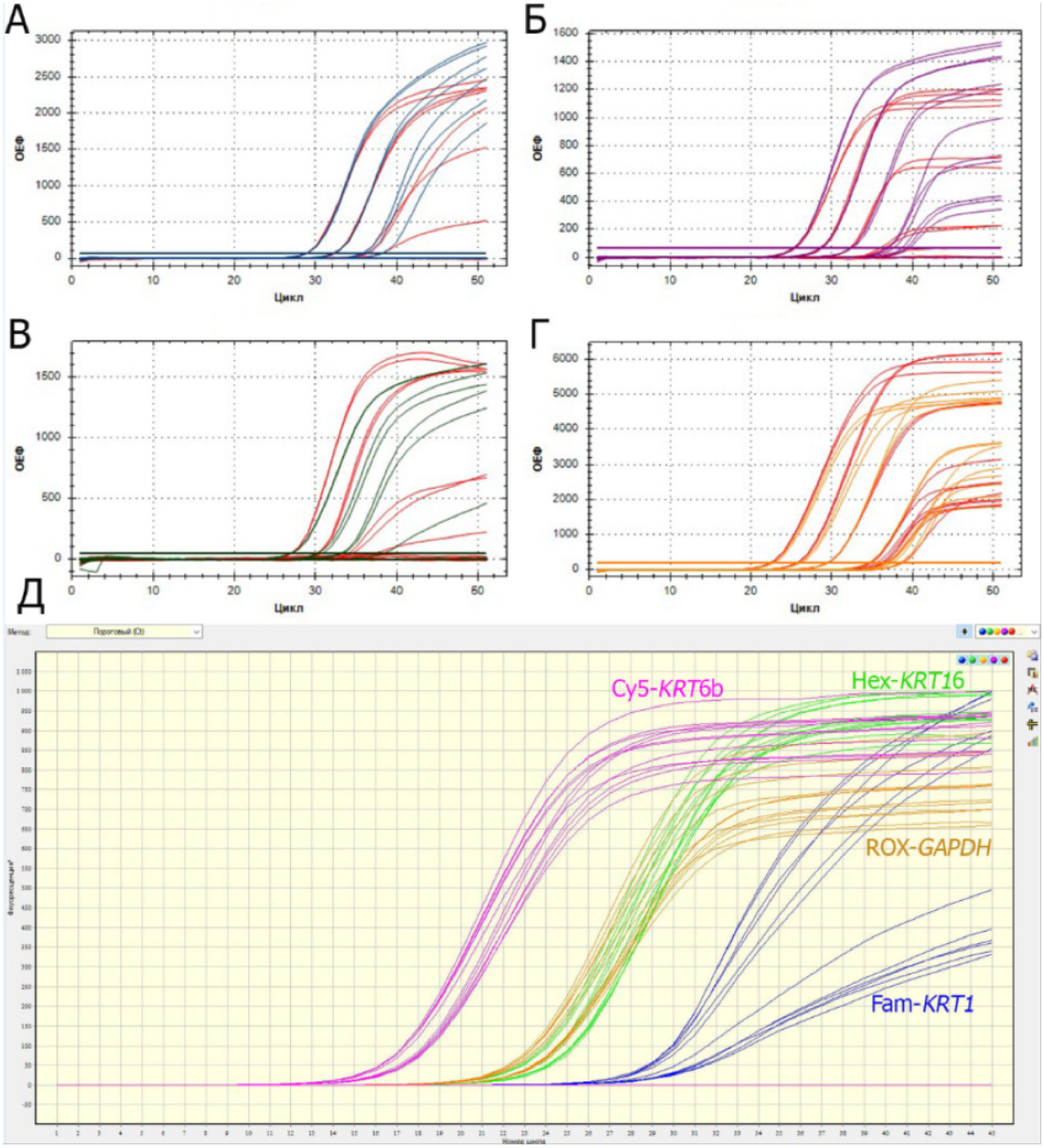


Рис. 2. Графики накопления флуоресценции при выполнении ПЦР-РВ в моноплексе и мультиплексе при использовании различных концентраций кДНК. А — графики накопления флуоресценции продуктов с праймеров для *KRT1*, красным цветом показаны кривые мультиплексной ПЦР, синим обозначены кривые моноплексной ПЦР; Б — графики для *KRT6b*, красные кривые — мультиплексная ПЦР, сиреневые кривые — моноплексная ПЦР; В — графики для *KRT16*, красные кривые — мультиплексная ПЦР, зеленые кривые — моноплексная ПЦР; Г — графики для *GAPDH*, красные кривые — мультиплексная ПЦР, оранжевые кривые — моноплексная ПЦР. На всех графиках показано синхронное накопление сигнала при снижении концентрации кДНК. Д — сводный график накопления сигналов в каналах FAM, HEX, ROX, Cy5 для мультиплексной ПЦР, проведенной на тканевой 3D-модели, облученной в разных режимах

Fig. 2. Fluorescence accumulation curves obtained during real-time PCR in monoplex and multiplex formats using different cDNA concentrations. А — fluorescence accumulation curves for products amplified with KRT1 primers: red curves indicate multiplex PCR, and blue curves indicate monoplex PCR. Б — curves for KRT16: red curves indicate multiplex PCR, and green curves indicate monoplex PCR. В — curves for KRT16; red curves indicate multiplex PCR, and green curves indicate monoplex PCR. Г — curves for GAPDH: red curves indicate multiplex PCR, and orange curves indicate monoplex PCR. All graphs demonstrate synchronous signal accumulation with decreasing cDNA concentration. Д — summary plot of signal accumulation in the FAM, HEX, ROX, and Cy5 channels for multiplex PCR performed on a tissue 3D model irradiated under different regimens

биоптата выделили по стандартной методике РНК, которую после пробоподготовки использовали для апробации тест-системы. Для каждой пары праймеров выполнили ПЦР-РВ с кДНК в разведениях от 10 фг до 1 нг на реакцию. Затем с помощью построения калибровочных кривых сравнили эффективности реакции в моно- и мультиплексах. Графики накопления флуоресценции приведены на рис. 2, А–Г.

Далее мы использовали разработанную мультиплексную тест-систему для оценки ответа 3D тканевой модели, полученную по технологии, защищенной патентом на изобретение № 2851825 [15]. Модель облучали фотонами, протонами и

быстрыми нейтронами в дозе 10 Грей, после чего оценивали уровень экспрессии целевых генов кератинов, которые предположительно могут служить предикторами эффективности ответа пациента на лучевую терапию. Результаты работы тест-системы представлены на рис. 2, Д.

Для всех подобранных последовательностей была показана высокая эффективность реакции независимо от содержания в реакционной смеси одной пары праймеров или всех подобранных последовательностей одновременно (табл. 4). При разделении продуктов реакции в агарозном геле также не было показано накопления неспецифических ампликонов, что говорит об адекватности и релевантности разработанной системы.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют возможность создания мультиплексной ПЦР-РВ тест-системы для одновременной оценки экспрессии генов, ассоциированных с радиочувствительностью опухолевых клеток. В работе показано, что эффективность амплификации и значения пороговых циклов в мультиплексном формате сопоставимы с моноплексным вариантом системы, что свидетельствует об отсутствии значимого взаимного влияния компонентов реакционной смеси. Особое значение имеет показанное отсутствие амплификации геномной ДНК при исключении стадии обратной транскрипции, что подтверждает высокую специфичность разработанной тест-системы и исключает риск получения ложноположительных результатов.

Выбор генов *KRT1, KRT6B* и *KRT16* был определен нашими более ранними исследованиями транскриптома больных ПРГШ, получавших лучевую терапию [14]. Совсем недавно были опубликованы несколько работ, подтвердивших наши выводы. Так, в 2025 г. было обнаружено, что кератин 1 связан с инвазией, миграцией и эпителио-мезенхимальным переходом различных клеточных линий ПРГШ, пациенты с высокой продукцией кератина 1 имеют худшие показатели общей и безрецидивной выживаемости, а нокдаун экспрессии *KRT1* усиливает апоптоз опухолевых клеток, проявляя синергический эффект с традиционными методами лучевой и химиотерапии [16]. Роль изоформы кератина 6B до сих пор точно не определена, однако исследования показывают, что его уровень выше на периферии опухоли, чем в ее центре, что может указывать на связь этого белка с иммунным ответом микроокружения опухоли и вероятностью рецидива [17]. В 2026 г. было предположено, что перестройка цитоскелета опухолевых клеток при ПРГШ с образованием гетеродимера кератинов 6 и 15 способствует усилению их инвазивного потенциала [18]. Кератин 6 также может образовывать гетеродимеры и с кератином 16, который предположительно является маркером циркулирующих опухолевых клеток. Кроме того, повышенный уровень кератина 16 у пациентов с ПРГШ ассоциирован с худшей выживаемостью и большей частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы [19]. Перечисленные выше наблюдения различных научных групп подтверждают актуальность исследования перестройки цитоскелета опухолевых клеток в связи с возможностью использования генов отдельных кератинов в качестве предикторов ответа опухоли на лучевую терапию.

Важно заметить, что все три исследуемых нами кератина относятся к группе минорных. Для сравнения, показатели nTPM генов *KRT1, KRT6b, KRT16*, указанные в базе The Human Protein Atlas для модельной линии рака языка CAL27, невысоки и не превышают 150, в то время как для генов мажорных кератинов 5 и 17, характерных для плоскоклеточного рака, nTPM равны 6441,7 и 1921,4 соответственно. Более того, гены всех кератинов у человека сгруппированы в два кластера на хромосомах 12 и 17, а аминокислотные последовательности этих структурных белков промежуточных филаментов характеризуются высокой степенью гомологии, особенно в центральном стержневом домене. При таких исходных условиях разработка мультиплексной ПЦР-РВ системы, позволяющей точно уловить изменения уровней экспрессии минорных кератинов, оказалась нетривиальной задачей, которая была успешно нами решена. Мы предполагаем, что полученную тест-систему можно будет использовать для оценки реакции тканевых 3D моделей, полученных из биоптатов пациентов с ПРГШ, на лучевое воздействие, а после требуемой валидации — для составления прогноза эффективности терапии для конкретного пациента. Наибольший потенциал, по нашему мнению, данная тест-система будет иметь для маршрутизации пациентов на дорогостоящие методы лучевого лечения, а именно для адронной терапии.

Заключение

Таким образом, нами была разработана мультиплексная ПЦР-РВ тест-система для одновременного определения уровня экспрессии генов кератинов 1, 6B и 16, имеющих потенциальное прогностическое значение для оценки эффективности лучевой терапии пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Система успешно работает как с модельными объектами (клеточными линиями, 3D тканевыми моделями), так и с клиническим биоматериалом малого объема.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-45-00031.
Funding
This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 24-45-00031).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
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
All patients included in this study received treatment as part of routine clinical practice after providing written informed consent. No personally identifiable patient data were used 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. 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. 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.
2. Haring C.T., Kana L.A., Dermody S.M., et al. Patterns of recurrence in head and neck squamous cell carcinoma to inform personalized surveillance protocols. *Cancer*. 2023; 129(18): 2817-2827.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.34823.
3. Barsouk A., Aluru J.S., Rawla P., Saginala K., Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel)*. 2023; 11(2): 42.-DOI: https://doi.org/10.3390/medsci11020042.
4. Fabbrizi M.R., Parsons J.L. Radiotherapy and the cellular DNA damage response: current and future perspectives on head and neck cancer treatment. *Cancer Drug Resist*. 2020; 3(4): 775-790.-DOI: https://doi.org/10.20517/cdr.2020.49.
5. Tam S.Y., Tang F.H., Chan M.Y., et al. Prognosis prediction in head and neck squamous cell carcinoma by radiomics and clinical information. *Biomedicines*. 2024; 12(8): 1646.-DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines12081646.
6. Johnson D.E., Burtness B., Leemans C.R., et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 92.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3.
7. Meliante P.G., Zoccali F., de Vincentiis M., et al. Diagnostic predictors of immunotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(5): 862.-DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics13050862.
8. Flach S., Pipinikas C., Huberty T., et al. Personalized ctDNA analysis for detection of residual disease and recurrence in surgically treated HNSCC patients. *NPJ Precis Oncol*. 2026; 10(1): 103.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41698-026-01309-0.
9. Lai J., Huang R., Huang J. Predicting head and neck cancer response to radiotherapy with a chemokine-based model. *Sci Rep*. 2025; 15(1): 28450.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-13346-z.
10. Schanne D.H., Koch A., Elicin O., et al. Prognostic and predictive biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma treated with radiotherapy-a systematic review. *Biomedicines*. 2022; 10(12): 3288.-DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines10123288.
11. Summerer I., Unger K., Braselmann H., et al. Circulating microRNAs as prognostic therapy biomarkers in head and neck cancer patients. *Br J Cancer*. 2015; 113(1): 76-82.-DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.2015.111.
12. Awrahman H.A., Mohamad D. Advanced breast cancer diagnosis: Multiplex RT-qPCR for precise typing and angiogenesis profiling. *Biochem Biophys Rep*. 2023; 37: 101615.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101615.
13. Vargas D.Y., Tyagi S., Marras S.A.E., et al. Multiplex superselective PCR assays for the detection and quantitation of rare somatic mutations in liquid biopsies. *J Mol Diagn*. 2022; 24(3): 189-204.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.11.006.
14. Джуманиязова Э.Д., Вишнякова П.А., Чиркова М.В., et al. Исследование транскриптома плоскоклеточного рака головы и шеи после протонного облучения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024; 23(1): 37-47.-DOI: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-37-47. [Jumaniyazova E.D., Vishnyakova P.A., Chirkova M.V., et al. Study of head and neck squamous cell carcinoma transcriptome after proton therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024; 23(1): 37-47.-DOI: https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-37-47 (In Rus)].
15. Патент RU 2851825 C1 Фатхудинов Т.Х., Арутюнян И.В., Макаров А.В. и др. Способ получения гистологической in vitro модели перитуморальной ткани больных с плоскоклеточным раком органов головы и шеи; Российская Федерация, МПК C12N 5/09: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». заявл. 20.12.2024: опубл. 01.12.2025.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=87707308. [Patent RU 2851825 C1. Fatkhudinov T.Kh., Arutyunyan I.V., Makarov A.V., et al. Method for obtaining a histological in vitro model of peritumoral tissue from patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Russian Federation, IPC C12N 5/09. Applicant: Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. Filed December 20, 2024; published December 1, 2025.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=87707308 (In Rus)].
16. Jung E.K., Salam S.M.A., Jang H.B., et al. Expression of keratin-1 predicts recurrence and treatment response in advanced laryngeal cancer: A potential therapeutic target. *Curr*

Oncol. 2025; 32(9): 520.-DOI: https://doi.org/10.3390/curroncol32090520.

17. Nałęcz D., Świętek A., Hudy D., et al. Assessment of concentration KRT6 proteins in tumor and matching surgical margin from patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(13): 7356.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25137356.
18. Chen I.H., Ravichandran S., Lai M.T., et al. Cytoskeleton reorganization induced by a novel K6-K14 keratin fusion promotes cancer stemness and cellular plasticity via cGAS-STING selection. *Oncogenesis*. 2026; 15(1): 5.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41389-026-00598-1.
19. Romashin D.D., Tolstova T.V., Varshaver A.M., et al. Keratins 6, 16, and 17 in Health and disease: A summary of recent findings. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46(8): 8627-8641.-DOI: https://doi.org/10.3390/cimb46080508.

Поступила в редакцию / Received / 24.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 20.08.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Константин Борисович Гордон / Konstantin B. Gordon / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3146-5615; eLibrary SPIN: 2045-4565; Researcher ID (WOS) O-1778-2015; Author ID (Scopus) 53986437300.

Анна Геннадьевна Соболева / Anna G. Soboleva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9158-1933; eLibrary SPIN: 2582-5511; Researcher ID (WOS) ABH-1033-2020; Author ID (Scopus) 35739240800.

Полина Александровна Вишнякова / Polina A. Vishnyakova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8650-8240; eLibrary SPIN: 3406-3866; Researcher ID (WOS) M-7730-2014; Author ID (Scopus) 57190971385.

Ирина Владимировна Арутюнян / Irina V. Arutyunyan / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4344-8943; eLibrary SPIN: 5220-1893; Researcher ID (WOS) A-5939-2014; Author ID (Scopus) 16444089400.

Елена Александровна Ганцова / Elena A. Gantsova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4925-8005; eLibrary SPIN: 6486-5795; Researcher ID (WOS) ABB-5881-2020; Author ID (Scopus) 56550044300.

Виктория Викторовна Киселева / Victoriia V. Kiseleva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3001-4820; eLibrary SPIN: 2698-1448; Researcher ID (WOS) AAD-4216-2022; Author ID (Scopus) 57204832829.

Андрей Витальевич Макаров / Andrey V. Makarov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2133-2293; eLibrary SPIN: 3534-3764; Researcher ID (WOS) A-4130-2014; Author ID (Scopus) 15030445400.

Анжелика Александровна Мельникова / Anzhelika A. Melnikova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7229-2813; eLibrary SPIN: 4197-1929; Researcher ID (WOS) GRF-3673-2022; Author ID (Scopus) 57739514200.

Энар Денисовна Джуманиязова / Enar D. Jumaniyazova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8226-0433; eLibrary SPIN: 1780-5326; Researcher ID (WOS) OGP-8209-2025; Author ID (Scopus) 57902215200.

Андрей Владимирович Ельчанинов / Andrey V. Elchaninov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2392-4439; eLibrary SPIN: 5160-9029; Researcher ID (WOS) B-5320-2013; Author ID (Scopus) 36835289800.

Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2759-297X; eLibrary SPIN: 2492-5581; Researcher ID (WOS) P-6870-2018; Author ID (Scopus) 6603150052.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8784-8415; eLibrary SPIN: 1759-8101; Researcher ID (WOS) K-1445-2014; Author ID (Scopus) 6602709853.

Тимур Хайсамудинович Фатхудинов / Timur Kh. Fatkhudinov/ ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6498-5764; eLibrary SPIN: 7919-8430; Researcher ID (WOS) A-5871-2014; Author ID (Scopus) 9036135400.

CC BY NC ND

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.348-006.6-033.2:616.36-006.6-073.756.8
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2804

© *Р.В. Зельчан[1], А.Н. Рыбина[1], А.А. Медведева[1], В.В. Высоцкая[1], В.Е. Гольдберг[1], Д.М. Хиневич[2], В.И. Чернов[1]*

Первый опыт клинического применения ОФЭКТ/КТ с отечественным радиофармацевтическим препаратом 99mTc-HYNIC-FAPI04

[1]Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© *Roman V. Zeltchan[1], Anastasia N. Rybina[1], Anna A. Medvedeva[1], Vitalina V. Vysockaja[1], Victor E. Goldberg[1], Darya M. Khinevich[2], Vladimir I. Chernov[1]*

First Clinical Experience of SPECT/CT with the Domestic Radiopharmaceutical 99mTc-HYNIC-FAPI04

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
[2]Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Цель. Продемонстрировать на клиническом примере возможности отечественного диагностического радиофармацевтического препарата (РФП) 99mTc-HYNIC-FAPI04 в форме лиофилизата при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), для первичной диагностики и оценки эффективности системной химиотерапии у пациентки с диссеминированным раком прямой кишки.

Материалы и методы. Пациентка В., 1983 г. р., госпитализирована в НИИ онкологии Томского НИМЦ с верифицированным метастазом аденокарциномы в печень. По данным морфологического и иммуногистохимического исследования, установлен диагноз: рак прямой кишки cT3NxM1, IV стадия, множественные метастазы в печень. Молекулярный профиль: мутация гена *KRAS* (2-й экзон, кодоны 12/13); *MSS*, *HER2* 1+, *NRAS* и *BRAF* — без мутаций. Пациентке выполнены базовое и контрольное (после четырех курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX) ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04 (500 МБк) с полуколичественной оценкой накопления по SUVmax.

Результаты. При первичном исследовании визуализирована патологическая гиперфиксация препарата в первичной опухоли прямой кишки (SUVmax = 7,9) и в метастатических очагах печени: в S2/3 — 10,8 × 10,5 × 9,8 см (SUVmax = 13,06), в S7/6 — 7,5 × 5,6 × 5,1 см (SUVmax = 10,53). После четырех курсов ПХТ FOLFOX отмечено выраженное снижение накопления РФП в первичной опухоли (SUVmax = 1,89; Δ = −76 %) и в метастазах печени: в S2/3 — SUVmax = 6,79 (Δ = −48 %), размеры — 7,53 × 6,21 см; в S7/6 — SUVmax = 9,64 (Δ = −8 %), размеры—5,69 × 4,08 см. Динамика показателей 99mTc-HYNIC-FAPI04 ОФЭКТ/КТ опережала изменения размеров очагов по данным спиральной компьютерной томографии с контрастированием и коррелировала с положительным клиническим ответом.

Заключение. ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04 является высокочувствительным методом рецепторной ви-

Aim. To demonstrate, through a clinical case, the diagnostic capabilities of the domestic radiopharmaceutical 99mTc-HYNIC-FAPI04 in lyophilized form combined with single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) for the primary diagnosis and treatment response assessment in a patient with metastatic rectal cancer.

Materials and Methods. A female patient V., born 1983, was referred to the Cancer Research Institute of the Tomsk NRMC with a verified liver metastasis of adenocarcinoma. Histology and immunohistochemistry confirmed rectal adenocarcinoma cT3NxM1, stage IV, with multiple liver metastases. Molecular profile: KRAS mutation (exon 2, codons 12/13), MSS, HER2 1+, NRAS and BRAF wild-type. Baseline and post-treatment (after 4 cycles of FOLFOX) 99mTc-HYNIC-FAPI04 SPECT/CT (500 MBq, Symbia Intevo Bold, Siemens) was performed with semi-quantitative SUVmax analysis.

Results. Baseline SPECT/CT showed pathological tracer uptake in the primary rectal tumor (SUVmax = 7.9) and in liver metastases: S2/3 — 10.8 × 10.5 × 9.8 cm (SUVmax = 13.06); S7/6 — 7.5 × 5.6 × 5.1 cm (SUVmax = 10.53). After 4 cycles of FOLFOX, a marked reduction of tracer uptake was observed in the primary tumor (SUVmax = 1.89; Δ = −76 %) and in liver metastases: S2/3 — SUVmax = 6.79 (Δ = −48 %), size 7.53 × 6.21 cm; S7/6 — SUVmax = 9.64 (Δ = −8 %), size 5.69 × 4.08 cm. The dynamics of 99mTc-HYNIC-FAPI04 SPECT/CT parameters preceded the size changes on contrast-enhanced CT and correlated with the positive clinical response.

Conclusion. 99mTc-HYNIC-FAPI04 SPECT/CT is a highly sensitive receptor-imaging technique targeting the tumor

зуализации опухолевого микроокружения, позволяющим осуществлять первичную диагностику, стадирование и ранний мониторинг эффективности системной терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Лиофилизированная форма препарата открывает перспективы широкого внедрения технологии в рутинную клиническую практику и создания тераностической пары с 177Lu-меченым аналогом.

Ключевые слова: рак прямой кишки; метастазы в печень; опухолевое микроокружение; фибробласт-активируемый белок; FAPI; 99mTc-HYNIC-FAPI04; ОФЭКТ/КТ; тераностика; мониторинг терапии

Для цитирования: Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Медведева А.А., Высоцкая В.В., Гольдберг В.Е., Хиневич Д.М., Чернов В.И. Первый опыт клинического применения ОФЭКТ/КТ с отечественным радиофармацевтическим препаратом 99mTc-HYNIC-FAPI04. *Вопросы онкологии.* 2026; 72(5): 1182−1190.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2804

microenvironment, enabling primary diagnosis, staging and early therapy response monitoring in patients with metastatic colorectal cancer. The lyophilized form of the radiopharmaceutical facilitates broad implementation into routine clinical practice and opens perspectives for a theranostic pair with a 177Lu-labeled analogue.

Keywords: rectal cancer; liver metastases; tumor microenvironment; fibroblast activation protein; FAPI; 99mTc-HYNIC-FAPI04; SPECT/CT; theranostics; therapy monitoring

For Citation: Roman V. Zeltchan, Anastasia N. Rybina, Anna A. Medvedeva., Vitalina V. Vysockaja, Victor E. Goldberg, Darya M. Khinevich, Vladimir I. Chernov. First clinical experience of SPECT/CT with the domestic radiopharmaceutical 99mTc-HYNIC-FAPI04. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1182−1190.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2804

✉ Контакты: Зельчан Роман Владимирович, r.zelchan@yandex.ru

Введение

Микроокружение опухоли представляет собой динамическую и сложную гетерогенную среду, играющую центральную роль в прогрессировании злокачественных новообразований, метастазировании и развитии резистентности к противоопухолевой терапии [1, 2]. Опухолевая ткань включает неопластические клетки и строму, причем доля последней может достигать 90 % массы опухоли. Среди ключевых клеточных элементов стромы особое значение имеют фибробласты, ассоциированные с опухолью (*cancer-associated fibroblasts*, CAF), способные ремоделировать внеклеточный матрикс, стимулировать ангиогенез, секретировать провоспалительные цитокины и подавлять противоопухолевый иммунный ответ [3, 4].

Одним из наиболее специфических поверхностных маркеров, активированных CAF, является фибробласт-активируемый белок (*fibroblast activation protein*, FAP), относящийся к семейству сериновых протеаз. FAP экспрессируется на мембране CAF в подавляющем большинстве эпителиальных опухолей человека, при этом в нормальных тканях его экспрессия минимальна, что делает его привлекательной мишенью для таргетной визуализации и терапии [5, 6]. В ядерной медицине использование этой мишени открывает перспективы неинвазивной визуализации с помощью меченых радиоактивными нуклидами ингибиторов FAP (FAPI), а также создания тераностических пар для таргетной радионуклидной терапии [7, 8].

После первого клинического применения 68Ga-FAPI-04, описанного C. Kratochwil и соавт. в 2019 г. [5], количество публикаций по FAPI-визуализации выросло экспоненциально. По современным обзорным данным, среди диагностических трейсеров, направленных на FAP, комплексы, меченные 68Ga, составляют около 92 %; значительно меньше публикаций посвящено 18F-меченым аналогам [9, 10]. Все вышеупомянутые соединения являются ПЭТ-трейсерами (радиофармпрепаратами для позитронно-эмиссионной томографии), имеющими существенные ограничения с точки зрения стоимости, доступности и логистики (короткий период полураспада 68Ga — 68 мин, необходимость наличия 68Ge/68Ga-генератора или циклотрона). В условиях российской медицинской инфраструктуры ПЭТ/КТ остается преимущественно доступным только в крупных научных центрах, что существенно ограничивает рутинное применение 68Ga-FAPI в клинической практике.

Диагностическая технология однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), основанная на использовании 99mTc, обладает рядом преимуществ: повсеместной доступностью 99Mo/99mTc-генераторов, значительно большей распространенностью ОФЭКТ/КТ-сканеров в учреждениях России и мира, низкой стоимостью исследований и простотой производства соответствующих радиофармпрепаратов [11]. Современные гибридные ОФЭКТ/КТ-системы, особенно оснащенные детекторами на основе теллурида-цинка-кадмия (CZT), обеспечивают возможность количественной оценки накопления радиофармпрепарата (РФП) в общепринятых единицах SUV, сопоставимой по точности с ПЭТ-исследованиями [12, 13]. Вместе с тем до недавнего времени информация о молекулярных трейсерах для ОФЭКТ, нацеленных на FAP, была существенно ограничена.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ при сотрудничестве с Национальным исследовательским Томским политехническим университетом (НИЦ «Онкотераностика») при поддержке Российского научного фонда наряду с другими инновационными препаратами был разрабо-

тан диагностический радиофармацевтический лекарственный препарат на основе меченого технецием-99m ингибитора FAP — 99mTc-HYNIC-FAPI04. Доклинические исследования продемонстрировали высокую афинность препарата к целевым рецепторам и благоприятный профиль безопасности [14, 15, 16]. В соответствии с приказом Минздрава России № 1218н от 12.11.2020 инициированы пилотные клинические исследования I фазы с оценкой возможности клинического применения 99mTc-HYNIC-FAPI04 для визуализации злокачественных опухолей у человека. Принципиальным технологическим достоинством отечественной разработки является лиофилизированная форма набора, обеспечивающая простоту и воспроизводимость приготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в отделении радионуклидной диагностики. Целью настоящей публикации является демонстрация первого клинического наблюдения первичной диагностики и динамического наблюдения за пациенткой с метастатическим раком прямой кишки на этапах системной химиотерапии с применением ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04.

Материалы и методы

Пациентка В., 1983 г. р., считает себя больной с лета 2025 г., когда впервые отметила появление дискомфорта в эпигастрии, чувство переполнения в желудке после приема пищи и прогрессирующее снижение массы тела (около 8 кг за 3 мес.). В порядке скорой медицинской помощи 30.12.2025 пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение центральной районной больницы по месту жительства с клиническими и лабораторными признаками острого панкреатита. После консервативного лечения и выписки из стационара была направлена на дообследование по месту жительства. При плановом ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено очаговое билобарное поражение печени. Пациентка самостоятельно обратилась в НИИ онкологии Томского НИМЦ, куда 11.02.2026 прибыла с результатами первичных обследований.

В условиях НИИ онкологии пациентке выполнена чрезкожная биопсия объемного образования левой доли печени. По данным морфологического исследования от 17.02.2026, в биоптате определены структуры аденокарциномы NOS, *low grade* (код МКБ-О 8140/3). Иммунофенотипирование от 19.02.2026 с использованием иммуностеинера Leica Bond Max выявило в опухолевых клетках диффузную экспрессию Cytokeratin 20 (клон NCL-L-CK20, Leica), CDX2 (клон EPR2764Y, Cell Marque), SATB-2 (клон EP281, Cell Marque) при отсутствии экспрессии Cytokeratin 7 (клон RN7, Leica) и слабой прерывистой мембранной экспрессии c-erbB-2 (HER2, Polyclonal Rabbit, Dako) в около 30 % клеток. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали метастазу аденокарциномы толстого кишечника (код МКБ-О 8140/6) в печень; HER2-статус по ASCO/CAP — негативный (1+).

Молекулярно-генетическое исследование от 27.02.2026 выявило мутацию 2-го экзона (кодоны 12/13) гена *KRAS*; мутации генов *NRAS* (2-й, 3-й экзоны) и *BRAF* не обнаружены. Анализ микросателлитных маркеров (NR21, NR24, NR27, BAT25, BAT26) показал микросателлитную стабильность (MSS).

При спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием (Омнипак 350, 100 мл; аппарат Siemens Somatom Confidence 64) в левой доле печени (S2/3) определялось образование размерами до 88 × 74 × 100 мм неоднородной структуры с участками центрального некроза и неравномерным накоплением контрастного препарата, выходящее за пределы доли по висцеральной поверхности, тесно прилежащее к стенкам желудка и телу поджелудочной железы. В S4, S7/6 определялись подобные образования до 16 × 13 мм и до 63 × 33 × 56 мм соответственно. В полости малого таза отмечено неравномерное утолщение стенки прямой кишки в области верхнеампулярного отдела (до 17 мм) с признаками неравномерного накопления контраста. Лимфатические узлы брюшной полости, забрюшинного пространства и средостения не увеличены. Патологических изменений в легких и костях не выявлено.

На основании комплексного обследования установлен клинический диагноз: С20 — злокачественное новообразование прямой кишки; рак прямой кишки cT3NxM1, IV клиническая стадия, множественные метастазы в печень. С учетом множественного билобарного поражения печени и отсутствия стеноза прямой кишки хирургическое лечение на данном этапе не показано; пациентке назначена полихимиотерапия (ПХТ) по схеме FOLFOX.

С целью уточняющей диагностики, стадирования и оценки распространенного опухолевого процесса до начала специфического лечения, а также для последующего динамического наблюдения пациентке выполнены два исследования ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04: базовое (до начала ПХТ) и контрольное (после четырех курсов ПХТ по схеме FOLFOX).

РФП 99mTc-HYNIC-FAPI04 готовился *ex tempore* из лиофилизированного набора к генератору 99Mo/99mTc непосредственно в отделении

радионуклидной терапии и диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ в строгом соответствии с разработанной инструкцией. Контроль качества готового РФП проводили методом тонкослойной радиохроматографии; показатель радиохимической чистоты (РХЧ) во всех случаях превышал 98 %. Приготовленный РФП вводили внутривенно струйно в дозе 500 МБк.

Исследования выполнены на гибридном ОФЭКТ/КТ-сканере Symbia Intevo Bold (Siemens Healthineers, Германия) по стандартному клиническому протоколу. Область сканирования — от шеи до середины бедра. КТ-компонент выполнялся для коррекции аттенуации без внутривенного контрастирования. Исследование проводилось через два часа после введения РФП; при базовом исследовании дополнительно выполнены отсроченные сканы через 4 и 6 ч для оценки кинетики накопления. Для полуколичественной оценки аккумуляции РФП в патологических очагах использовали стандартизованный уровень накопления (Standardized Uptake Value, SUVmax), рассчитываемый программным обеспечением сканера с учетом введенной активности, массы тела пациента и периода полураспада 99mTc. Эффективная доза облучения за одно исследование составила 2,55 мЗв (ОФЭКТ) + 6,1 мЗв (КТ) = 8,65 мЗв.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. и нормативными документами Российской Федерации, регулирующими клиническое применение радиофармацевтических препаратов (приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка проведения терапевтических и диагностических исследований с использованием радиофармацевтических лекарственных препаратов»). Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании и на публикацию персональных медицинских данных и изображений.

Результаты

При исследовании в ОФЭКТ/КТ-режиме через 2 ч после внутривенного введения 99mTc-HYNIC-FAPI04 визуализируется патологическая гиперфиксация препарата в верхнеампулярном отделе прямой кишки с SUVmax = 7,9 (референсные значения: пул крови SUVmax = 0,51; паренхима печени SUVmax = 1,28; поджелудочная железа SUVmax = 5,09). В левой доле печени (S2/3) определяется образование размерами 10,8 × 10,5 × 9,8 см с патологической гиперфиксацией РФП (SUVmax = 13,06) и зоной

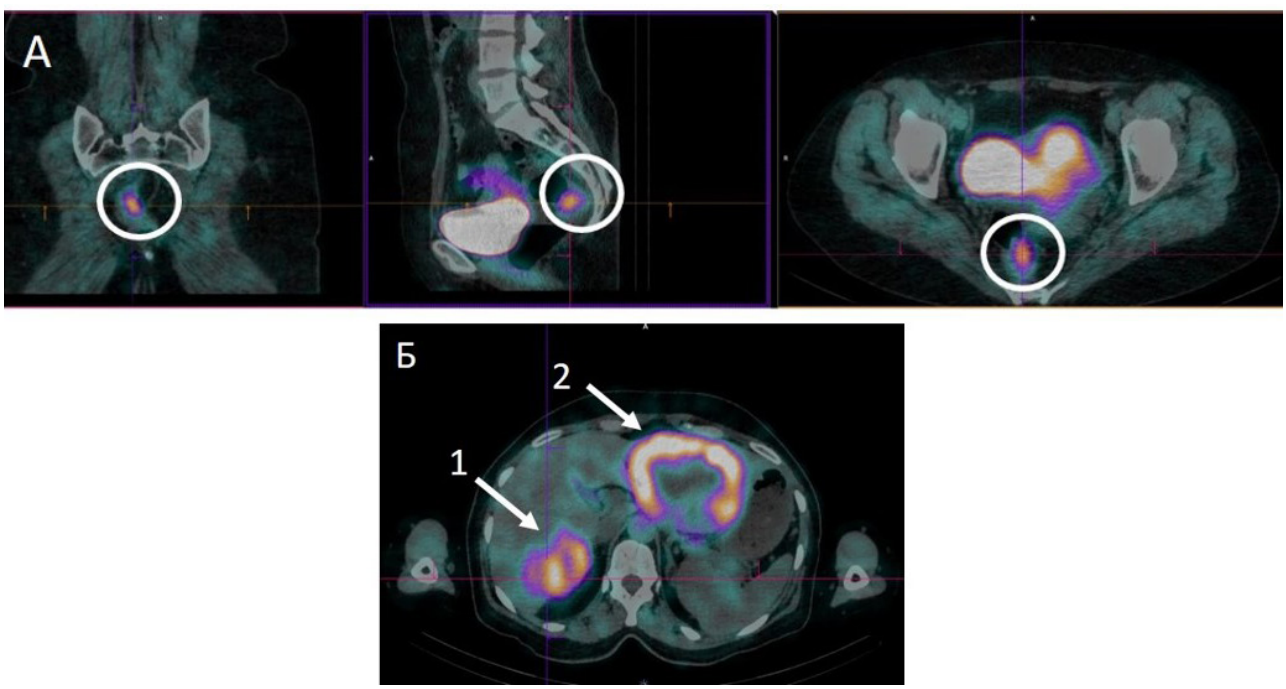


Рис. 1. Базовая ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04 (через 2 ч после внутривенного введения 500 МБк) пациентки В. с метастатическим раком прямой кишки до начала системной терапии. А — патологическая гиперфиксация препарата в первичной опухоли верхнеампулярного отдела прямой кишки (SUVmax = 7,9; стрелка). Б — патологическая гиперфиксация 99mTc-HYNIC-FAPI04 в метастатических очагах печени: в правой доле S7/6 (SUVmax = 10,53; стрелка 1) и в левой доле S2/3 (SUVmax = 13,06; стрелка 2). В центре последнего определяется зона аффиксации препарата, соответствующая участку некроза

Fig. 1. Baseline SPECT/CT with 99mTc-HYNIC-FAPI04 (2 h after intravenous administration of 500 MBq) in patient V. with metastatic rectal cancer before the start of systemic therapy. A — pathological hyperfixation of the tracer in the primary tumor of the upper ampullary segment of the rectum (SUVmax = 7.9; arrow). Б — pathological hyperfixation of 99mTc-HYNIC-FAPI04 in metastatic liver lesions: in the right lobe S7/6 (SUVmax = 10.53; arrow 1) and in the left lobe S2/3 (SUVmax = 13.06; arrow 2). In the center of the latter, an area of reduced tracer uptake corresponding to a necrotic zone is visualized

разрежения в центре, соответствующей участку некроза. В правой доле печени (S7/6) визуализируется очаг размерами 7,5 × 5,6 × 5,1 см с неравномерно повышенной аккумуляцией индикатора (SUVmax = 10,53). Физиологическое повышенное накопление РФП отмечалось в слюнных железах, щитовидной железе, чашечно-лоханочной системе почек, поджелудочной железе, желчном пузыре, фрагментарно по кишечнику (преимущественно в восходящих отделах толстой кишки), правой лоханке и мочевом пузыре. Результаты базового исследования представлены на рис. 1.

После проведения полного клинико-инструментального обследования пациентке начата ПХТ по схеме FOLFOX. После второго курса лечения выполнена контрольная СКТ органов брюшной полости с контрастированием, по результатам которой охарактеризована положительная динамика в виде уменьшения размеров образований печени: в S2/3 — до 56 × 63 × 80 мм (ранее — 88 × 74 × 100 мм), в S7/6 — до 44 × 35 × 37 мм (ранее — 63 × 33 × 56 мм).

После четырех курсов ПХТ по схеме FOLFOX проведена контрольная ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04. В ранее определяемых участках патологической фиксации препарата визуализируется выраженное уменьшение размеров образований и снижение интенсивности накопления РФП (референсные значения при контрольном исследовании: пул крови SUVmax = 0,87; паренхима печени SUVmax = 1,75; поджелудочная железа SUVmax = 5,54). В первичной опухоли прямой кишки SUVmax снизился с 7,9 до 1,89 (на 76 %). В образовании левой доли печени (S2/3) размеры уменьшились с 10,8 × 10,5 см до 7,53 × 6,21 см, SUVmax — с 13,06 до 6,79 (на 48 %). В образовании правой доли печени (S7/6) размеры уменьшились с 7,5 × 5,6 до 5,69 × 4,08 см, SUVmax — с 10,53 до 9,64 (на 8 %). Динамика накопления препарата в первичной опухоли прямой кишки отражена на рис. 2, в метастатических очагах печени — на рис. 3. Сводные данные по динамике размеров и SUVmax представлены в табл.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует первый отечественный опыт клинического применения ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04 у пациентки с распространенным раком прямой кишки и множественными метастазами в печень. Метод позволил одновременно визуализировать первичную опухоль и метастатические очаги, а также объективно оценить эффективность системной химиотерапии на ранних сроках — после четырех курсов ПХТ по схеме FOLFOX. Особый интерес представляет тот факт, что снижение SUVmax в первичной опухоли (на 76 %) и в доминантном метастазе печени S2/3 (на 48 %) было существенно более выраженным, чем можно было ожидать исходя

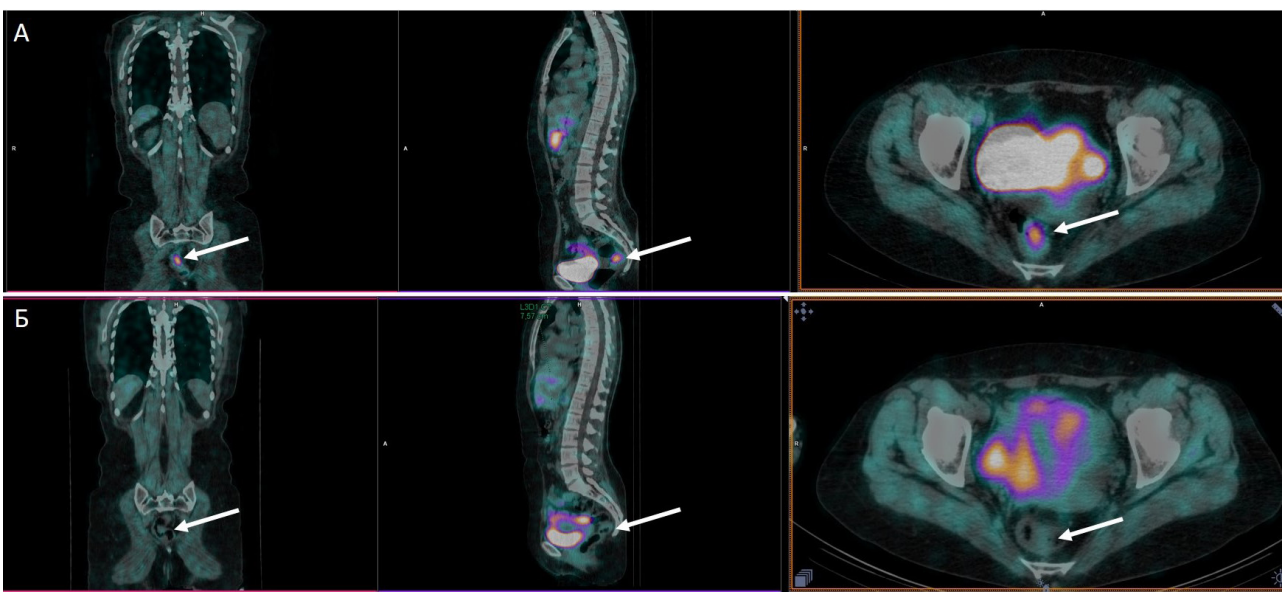


Рис. 2. Динамика накопления 99mTc-HYNIC-FAPI04 в первичной опухоли прямой кишки по данным ОФЭКТ/КТ до и после четырех курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX. А — базовое исследование: патологическая гиперфиксация РФП в проекции первичной опухоли верхнеампулярного отдела прямой кишки, SUVmax = 7,9. Б — контрольное исследование через 2 ч после введения 99mTc-HYNIC-FAPI04: выраженное снижение интенсивности накопления препарата в опухоли (SUVmax = 1,89; снижение на 76 %) на фоне проводимой терапии

Fig. 2. Dynamics of 99mTc-HYNIC-FAPI04 accumulation in the primary rectal tumor on SPECT/CT before and after 4 cycles of polychemotherapy with the FOLFOX regimen. A — baseline study: pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical in the projection of the primary tumor in the upper ampullary segment of the rectum (SUVmax = 7.9). Б — follow-up study at 2 h after administration of 99mTc-HYNIC-FAPI04: a pronounced reduction in tracer accumulation in the tumor (SUVmax = 1.89; a 76 % decrease) against the background of ongoing therapy

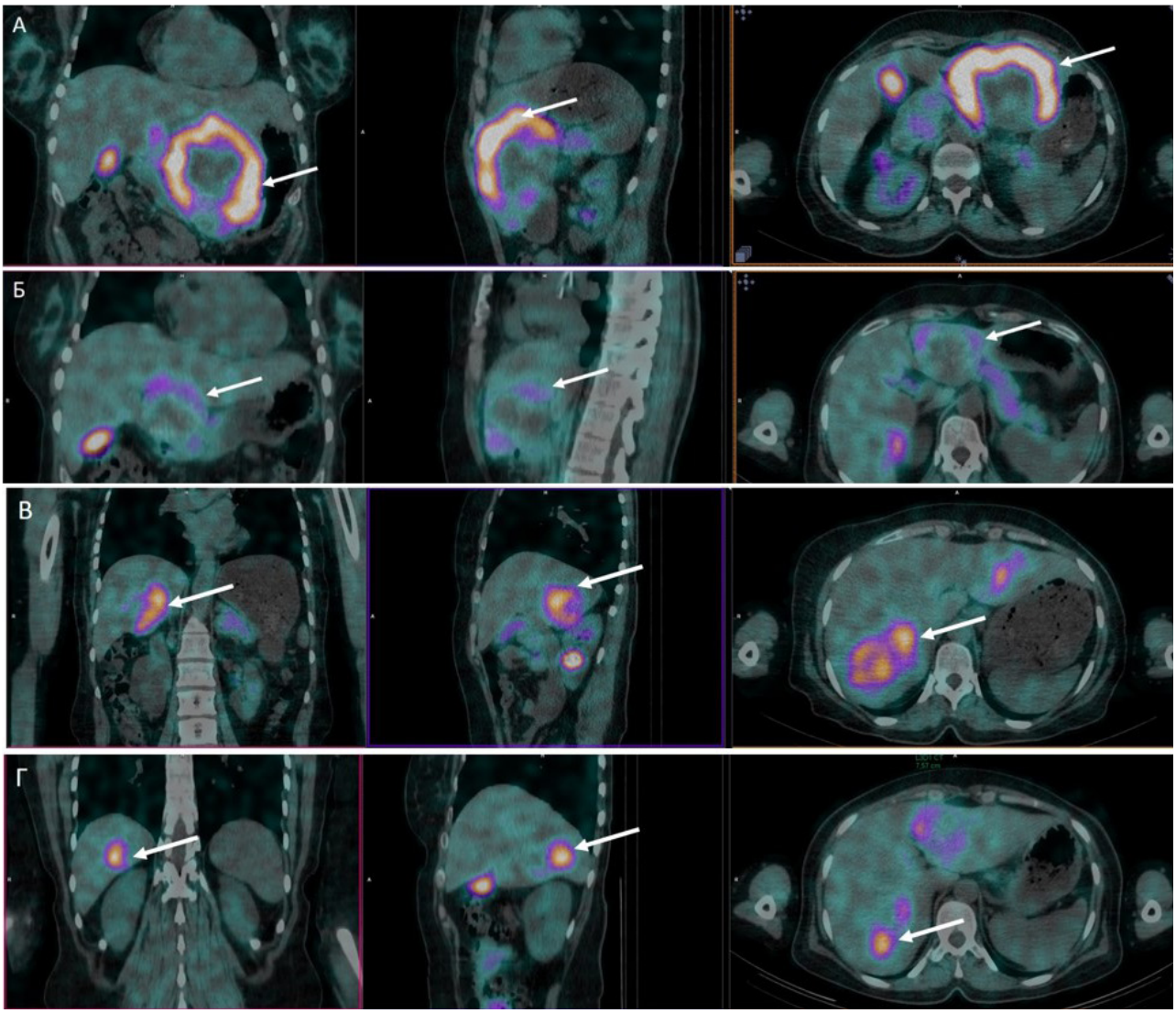


Рис. 3. Динамика накопления 99mTc-HYNIC-FAPI04 в метастатических очагах печени по данным ОФЭКТ/КТ до и после четырех курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX. А — базовое исследование: патологическая гиперфиксация РФП в метастазе левой доли печени S2/3 (SUVmax = 13,06). В — базовое исследование: патологическая гиперфиксация в метастазе правой доли печени S7/6 (SUVmax = 10,53). Б — контрольное исследование: выраженное снижение интенсивности накопления препарата в очаге S2/3 (SUVmax = 6,79; ΔSUVmax = −48 %) с уменьшением размеров с 10,8 × 10,5 до 7,53 × 6,21 см. Г — контрольное исследование: незначительное снижение интенсивности накопления препарата в очаге S7/6 (SUVmax = 9,64; ΔSUVmax = −8 %) с уменьшением размеров с 7,5 × 5,6 до 5,69 × 4,08 см. Различная динамика накопления в метастатических очагах свидетельствует об их гетерогенной чувствительности к проводимой химиотерапии

Fig. 3. Dynamics of 99mTc-HYNIC-FAPI04 accumulation in metastatic liver lesions on SPECT/CT before and after 4 cycles of polychemotherapy with the FOLFOX regimen. A — baseline study: pathological hyperfixation of the radiopharmaceutical in the metastasis in the left lobe of the liver S2/3 (SUVmax = 13.06). Б — baseline study: pathological hyperfixation in the metastasis in the right lobe of the liver S7/6 (SUVmax = 10.53). B — control study: pronounced reduction in the intensity of drug accumulation in the focus S2/3 (SUVmax = 6.79; ΔSUVmax = −48 %) with a decrease in size from 10.8 × 10.5 cm to 7.53 × 6.21 cm. G — control study: a slight decrease in the intensity of drug accumulation in the S7/6 focus (SUVmax = 9.64; ΔSUVmax = −8 %) with a reduction in size from 7.5 × 5.6 cm to 5.69 × 4.08 cm. The different dynamics of accumulation in the metastatic foci indicates their heterogeneous sensitivity to the ongoing chemotherapy

только из данных СКТ с контрастированием, что подтверждает высокую чувствительность рецепторной визуализации к функциональным изменениям опухолевого микроокружения.

Полученные результаты согласуются с современными мировыми данными. C. Kratochwil и соавт. в фундаментальном исследовании 2019 г. [5] продемонстрировали высокую эффективность 68Ga-FAPI ПЭТ/КТ при 28 видах злокачественных опухолей, включая колоректальный рак. В недавних работах китайских исследователей показано, что 68Ga-FAPI-04 ПЭТ/КТ превосходит 18F-FDG ПЭТ/КТ в выявлении метастазов колоректального рака в печень и по брюшине [17, 18], а также позволяет прогнозировать ответ на иммунотерапию [19].

Однако ограниченная доступность ПЭТ/КТ в Российской Федерации (на 2026 г. — порядка 60 действующих ПЭТ-центров на 146 млн населения), и высокая стоимость 68Ga-FAPI-исследований определяют необходимость разработки альтернативных подходов на базе ОФЭКТ/КТ.

Таблица. Динамика размеров и SUVmax очагов патологической фиксации 99mTc-HYNIC-FAPI04 по данным ОФЭКТ/КТ до и после четырех курсов ПХТ по схеме FOLFOX

Локализация	Размеры до лечения	SUVmax до лечения	Размеры после четырех курсов	SUVmax после четырех курсов	ΔSUVmax, %
Прямая кишка (верхне-ампулярный отдел)	–	7,90	–	1,89	−76 %
Печень S2/3 (левая доля)	10,8 × 10,5 × 9,8 см	13,06	7,53 × 6,21 см	6,79	−48 %
Печень S7/6 (правая доля)	7,5 × 5,6 × 5,1 см	10,53	5,69 × 4,08 см	9,64	−8 %
Пул крови (референс)	–	0,51	–	0,87	+71 %
Паренхима печени (референс)	–	1,28	–	1,75	+37 %

SUVmax — максимальное стандартизованное значение накопления. ΔSUVmax рассчитан как относительное изменение от исходного значения. Знак «−» означает снижение показателя.

Table. Dynamics of lesion size and SUVmax of pathological 99mTc-HYNIC-FAPI04 uptake on SPECT/CT before and after 4 cycles of FOLFOX chemotherapy

Localization	Size before treatment	SUVmax before treatment	Size after 4 cycles	SUVmax after 4 cycles	ΔSUVmax, %
Rectum (upper ampullary segment)	–	7.90	–	1.89	−76 %
Liver, segments S2/S3 (left lobe)	10.8 × 10.5 × 9.8 cm	13.06	7.53 × 6.21 cm	6.79	−48 %
Liver, segments S7/S6 (right lobe)	7.5 × 5.6 × 5.1 cm	10.53	5.69 × 4.08 cm	9.64	−8 %
Blood pool (reference)	–	0.51	–	0.87	+71 %
Liver parenchyma (reference)	–	1.28	–	1.75	+37 %

SUVmax is the maximum standardized uptake value. ΔSUVmax is calculated as the relative change from the baseline value. The «−» sign indicates a decrease in the value.

Сравнительное исследование Y. Zhang и соавт. [20] продемонстрировало, что 99mTc-FAPI ОФЭКТ/КТ сопоставим с 18F-FDG ПЭТ/КТ в выявлении первичных опухолей и лимфогенных метастазов при желудочно-кишечном раке, при этом превосходя фтордезоксиглюкозу в оценке перитонеального распространения и метастазов в печень.

Принципиальным технологическим преимуществом российской разработки 99mTc-HYNIC-FAPI04 является лиофилизированная форма набора. В отличие от зарубежных аналогов, требующих многостадийного синтеза с использованием реактивов *ex tempore*, отечественный препарат может быть приготовлен в течение 15 мин простым добавлением элюата 99Mo/99mTc-генератора к лиофилизату и последующей инкубацией при температуре 85 градусов. Это открывает перспективы внедрения технологии практически в любом специализированном отделении радионуклидной диагностики на территории Российской Федерации без необходимости доукомплектования сложным оборудованием для радиохимического синтеза.

Особого внимания заслуживает динамика референсных значений SUVmax пула крови и паренхимы печени между базовым и контрольным исследованиями (увеличение на 71 и 37 % соответственно). Данный феномен может быть обусловлен несколькими факторами: различной гидратацией пациентки, изменением функции печени на фоне цитостатической терапии, а также различиями в скорости выведения РФП через гепатобилиарную систему. Этот вопрос требует дальнейшего изучения на большей выборке пациентов с обязательным стандартизированным протоколом подготовки к исследованию. Тем не менее, даже с учетом изменения фоновых значений динамика SUVmax в опухолевых очагах была существенно более выраженной, особенно в первичной опухоли (снижение в 4,2 раза), что указывает на высокую чувствительность метода к терапевтически обусловленным изменениям микроокружения опухоли.

Оценка эффективности противоопухолевой терапии в представленном наблюдении основана на динамике SUVmax патологических очагов. В современной клинической практике стандартом оценки ответа солидных опухолей на лечение остаются критерии RECIST 1.1, основанные на измерении размеров очагов по СКТ. Однако эти критерии не отражают функциональных и метаболических изменений в опухоли, которые часто опережают морфологические. Применение FAPI-визуализации для оценки ответа на терапию рассматривается как перспективное направление. Предложены предварительные подходы к формированию FAPI-специфичных критериев ответа, основанные на ΔSUVmax. В нашем наблюдении снижение SUVmax более чем на 25 % в первичной опухоли и в доминантном метастазе соответствует частичному ответу по аналогии с PERCIST, что коррелирует с клиническим эффектом проводимой терапии.

Молекулярный профиль опухоли пациентки (мутация KRAS, MSS, HER2 1+) типичен для значительной доли пациентов с метастатическим колоректальным раком и определяет ограниченные возможности таргетной терапии анти-EGFR-препаратами (цетуксимаб, панитумумаб противопоказаны при мутации KRAS). В этом контексте разработка новых терапевтических подходов, в том числе таргетной радионуклидной терапии с использованием FAPI-лигандов, меченных 177Lu, представляется особенно актуальной. Создание тераностической пары 99mTc-HYNIC-FAPI04/177Lu-FAPI04 является логичным следующим шагом в развитии отечественной разработки и открывает перспективы не только визуализации, но и таргетной системной радионуклидной терапии распространенных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности отечественного радиофармацевтического препарата 99mTc-HYNIC-FAPI04 в форме лиофилизата в комбинации с ОФЭКТ/КТ для визуализации первичных злокачественных опухолей и их метастазов у пациентки с распространенным раком прямой кишки. Метод позволил выполнить первичную диагностику, стадирование опухолевого процесса и оценку эффективности системной химиотерапии. Снижение SUVmax в первичной опухоли прямой кишки на 76 % и в доминантном метастазе печени S2/3 на 48 % после четырех курсов ПХТ по схеме FOLFOX коррелировало с положительной динамикой по данным СКТ и опережало морфологические изменения, что подтверждает высокую чувствительность рецепторной визуализации к функциональным изменениям опухолевого микроокружения.

Полученные результаты позволяют рассматривать ОФЭКТ/КТ с 99mTc-HYNIC-FAPI04 как клинически значимую альтернативу ПЭТ/КТ с 68Ga-FAPI для диагностики и мониторинга пациентов с метастатическим колоректальным раком, особенно в условиях ограниченной доступности ПЭТ-технологий. Лиофилизированная форма препарата обеспечивает простоту приготовления и возможность внедрения технологии в рутинную практику любого специализированного отделения радионуклидной диагностики. Дальнейшее изучение 99mTc-HYNIC-FAPI04 на большем клиническом материале и создание тераностической пары с 177Lu-меченым аналогом открывают перспективы развития таргетной радионуклидной терапии распространенных злокачественных новообразований.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 25-65-00021.
Funding
The study was supported by the Russian Science Foundation, project No. 25-65-00021.

Соблюдение прав пациентов и принципов биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ онкологии ТНИМЦ № 21 от 16.12.2025. Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании и на публикацию персональных медицинских данных и изображений.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 revision). The study protocol was approved by the local ethics committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 21 dated December 16, 2025). The patient signed an informed consent form to participate in the study and to publish personal medical data and images.

Участие авторов
Зельчан Р.В. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Медведева А.А. — организация исследований;
Чернов В.И. — разработка концепции и дизайна исследования;
Рыбина А.Н. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных;
Высоцкая В.В., Хиневич Д.М., Гольдберг В.Е., — набор и анализ материала, оформление статьи.
Authors' contributions
Zeltchan R.V. — conducting research, analyzing and interpreting data, writing the text of the article;
Medvedeva A.A. — research organization;
Chernov V.I. — development of the concept and design of the study;
Rybina A.N. — conducting research, analyzing and interpreting data;
Vysotskaya V.V., Khinevich D.M., Goldberg V.E. — collection and analysis of material, article design.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee H.H., Wang Y.N., Hsu J.L., Hung M.C. Fibroblast activation protein and the tumor microenvironment. *Front Oncol Rev*. 2025; 19: 1617487.-DOI: 10.3389/or.2025.1617487.
2. Lan X., Zhao J., Ruan X., et al. Revisiting the role of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2025; 16: 1582532.-DOI: 10.3389/fimmu.2025.1582532.
3. Mao Y., Wang J., Zhao D., et al. Targeting fibroblast activation protein with chimeric antigen receptor T-cell therapy for cancer immunotherapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024; 723: 149950.-DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116604.
4. Wei R, Liu L, Wang X, et al. FAP upregulates PD-L1 expression in cancer-associated fibroblasts to promote immune

evasion in colorectal cancer. *Biochem Pharmacol*. 2025; 237: 116668.-DOI: 10.1016/j.canlet.2025.217475.
5. Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T., et al. 68Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med*. 2019; 60(6): 801-805.-DOI: 10.2967/jnumed.119.227967.
6. Mori Y., Dendl K., Cardinale J., et al. FAPI PET: fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic imaging. *Radiology*. 2023; 307(3): e220749.-DOI: 10.1148/radiol.220749.
7. Roustaei H., Kwee T.C., Vegt E., et al. Could fibroblast activation protein (FAP)-specific radioligands be considered as pan-tumor agents? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(8): 2601-2616.-DOI: 10.1155/2022/3948873.
8. Läppchen T., Pham T.T., Borkowski S., et al. Tailoring fibroblast-activation protein targeting for theranostic use: design and preclinical evaluation of 68Ga-/177Lu-labeled FAP inhibitors. *J Nucl Med*. 2024; 65(10): 1533-1540.-DOI: 10.3390/molecules29133093.
9. Wu X., Li Y., Liu Y., et al. Recent clinical advances in fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET imaging and therapy. *Front Nucl Med*. 2025; 5: 1737443.-DOI: 10.3389/fnume.2025.1737443.
10. Serumula W., Myint Z.W., Narmada N., et al. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI)-based PET imaging: current status and future directions. *Pharmaceuticals*. 2025; 18(4): 522.-DOI: 10.1186/s12931-026-03661-y.
11. Boschi A., Uccelli L., Pasquali M., et al. Tc-labeled FAPI compounds for cancer and inflammation imaging: a systematic review. *Molecules*. 2024; 29(9): 2095.-DOI: 10.1186/s41181-024-00264-0.
12. Dickson J.C., Armstrong I.S., Gabi N.B., et al. EANM practice guideline for quantitative SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50(4): 980-995.-DOI: 10.1007/s00259-022-06028-9.
13. Kupitz D., Bluemel S., Vogg A., et al. Optimization of SPECT/CT imaging protocols for quantitative 99mTc and 177Lu. *EJNMMI Phys*. 2021; 8(1): 29.-DOI: 10.1186/s40658-021-00405-3.
14. Медведева А.А., Таширева Л.А., Зельчан Р.В., Чернов В.И. Применение радиоконьюгатов, нацеленных на белок активации фибробластов. современное состояние проблемы. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2026. 71(3):110-121.-DOI: 10.33266/1024-6177-2026-71-3-110-121. [Medvedeva A.A., Tashireva L.A., Zelchan R.V., Chernov V.I. The Use of Radioconjugates Targeting the Fibroblast Activation Protein: Current State of the Art. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2026. 71(3):110-121.-DOI: 10.33266/1024-6177-2026-71-3-110-121 (In Rus)].
15. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. Experimental study of radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose for tumor diagnosis. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering. Tomsk, June 1–3, 2016. 35. Tomsk: Institute of Physics Publishing. 2016; 012054.-DOI: 10.1088/1757-899X/135/1/012054.
16. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г., et al. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с 199Tl-хлоридом в эксперименте. *Медицинская радиология*. 1988; 33(3): 13-16. [Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Krivonogov N.G., et al. Perfusion scintigraphy of the myocardium with 199Tl-chloride in an experiment. *Medical Radiology*. 1988; 33(3): 13-16 (In Rus)].
17. Wu Y., Xing J., Liao X., et al. Fibroblast activation protein targeting radiopharmaceuticals: recent advances in cancer imaging. *Biochem Biophys Rep*. 2025; 43: 101864.-DOI: 10.1016/j.apsb.2025.07.009.
18. Zhang Y., Chen S., Hu P., et al. Comparison of [99mTc]Tc-FAPI SPECT/CT and [18F]FDG PET/CT in gastrointestinal cancer. *Sci Rep*. 2025; 15: 12248.-DOI: 10.1038/s41598-025-01577-z.
19. Li L., Liu Y., Liu H., et al. Metabolic response prediction using 68Ga-FAPI PET/CT in patients with locally advanced rectal cancer. *Cancer Imaging*. 2025; 25: 90.-DOI: 10.1186/s40644-025-00890-0.
20. Yasin A., Naz F., Khan M.S., et al. Fibroblast activation protein-targeted SPECT imaging using 99mTc-labeled FAPI radiotracers: a comprehensive review. *World J Nucl Med*. 2026; 25(2): 78-89.-DOI: 10.1055/s-0046-1820110.

Поступила в редакцию / Received / 25.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 01.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Роман Владимирович Зельчан / Roman V. Zeltchan / ORCID ID: 0000-0002-4568-1781; eLibrary SPIN: 2255-5282; Researcher ID WOS: AAB-4884-2021; Researcher ID SCOPUS: 56901332100.

Анастасия Николаевна Рыбина / Anastasiya N. Ribyna / ORCID ID: 0000-0002-6488-0647; eLibrary SPIN: 4210-2711; Researcher ID WOS: AAF-1249-2020; Researcher ID SCOPUS: 56700070000.

Анна Александровна Медведева / Anna A. Medvedeva / ORCID ID: 0000-0003-2113-6436; eLibrary SPIN: 9110-1730; Researcher ID WOS: D-7455-2012; Researcher ID SCOPUS: 57188995343.

Виталина Васильевна Высоцкая / Vitalina V. Vysockaja / ORCID ID: 0000-0003-3800-6988; eLibrary SPIN: 6636-7192; Researcher ID SCOPUS: 59294549700.

Виктор Евгеньевич Гольдберг / Victor E. Goldberg / ORCID ID: 0000-0003-4753-5283; eLibrary SPIN: 7587-0560; Researcher ID WOS: C-8911-2012; Researcher ID SCOPUS: 7005773126.

Дарья Максимовна Хиневич / Daria M. Khinevich / ORCID ID: 0009-0001-9421-8291.

Владимир Иванович Чернов / Vladimir I. Chernov / ORCID ID: 0000-0001-8753-7916; eLibrary SPIN: 6301-3612; Researcher ID WOS: AAG-6392-2020; Researcher ID SCOPUS: 7201429550.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.61-006:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2782

© Е.Е. Самарцева[1,2], С.Н. Новиков[1], Н.А. Щекутеев[1], А.К. Носов[1,3], М.В. Беркут[1]

Стереотаксическая лучевая терапия при первичном раке почки: опыт одного учреждения и описание клинического случая*

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina E. Samartseva[1,2], Sergey N. Novikov[1], Nikita A. Shchekuteev[1], Aleksandr K. Nosov[1,3], Mariya V. Berkut[1]

Stereotactic Body Radiation Therapy for Primary Renal Cancer: Single-Institution Experience and Clinical Case Report*

[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Хирургическое лечение остается золотым стандартом при локализованном почечноклеточном раке (ПКР), однако значительная часть пациентов не может быть прооперирована из-за сопутствующей патологии или старческой астении. Альтернативные абляционные методы (радиочастотная и криоабляция) часто требуют общей анестезии и имеют ограничения при размерах опухоли более 3–4 см и сложной локализации. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) представляет собой неинвазивный вариант лечения, однако данные о ее эффективности и безопасности остаются ограниченными.

Цель. Оценить предварительные результаты эффективности и безопасности СТЛТ у неоперабельных пациентов с первичным локализованным ПКР в условиях одного центра.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 13 пациентов с гистологически подтвержденным ПКР стадии cT1N0M0, которым было противопоказано хирургическое вмешательство. Первичная конечная точка — локальный контроль через 12 мес. по критериям RECIST 1.1. Вторичные точки — токсичность, динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ), общая и канцерспецифическая выживаемость.

Результаты. Медиана наблюдения составила 15 мес. (6–36). Средний возраст — 66,8 года, средний размер опухоли — 4,1 см, у 53,9 % пациентов была единственная почка. Локальный контроль через 12 мес. достигнут в 100 % (10 из 10 оцененных пациентов). Общая и канцерспецифическая выживаемость составили 100 %. Через 6 мес. отмечено значимое снижение СКФ, в среднем, на 14,7 мл/мин ($p = 0,006$). Острая токсичность 1 степени наблюдалась у 46,1 %, 2 степени — у 23 %, случаев токсичности ≥ 3 степени не зарегистрировано. Поздняя токсичность 1 степени

Introductuion. Surgical management remains the gold standard for localized renal cell carcinoma (RCC); however, a significant proportion of patients cannot undergo surgery due to comorbid conditions or geriatric frailty. Alternative ablative techniques (radiofrequency ablation and cryotherapy) often require general anesthesia and have limitations for tumor sizes > 3–4 cm or complex locations. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) represents a non-invasive treatment option; however, data on its efficacy and safety in this patient cohort remain limited.

Aim. To evaluate the preliminary results of the efficacy and safety of SBRT in inoperable patients with primary localized RCC.

Materials and methods. This prospective study included 13 patients with histologically confirmed stage cT1N0M0 RCC who were ineligible for surgery. The primary endpoint was local control at 12 months, assessed using RECIST 1.1 criteria. Secondary endpoints included toxicity, changes in glomerular filtration rate (GFR), and overall and cancer-specific survival.

Results. The median follow-up was 15 months (range 6–36). The mean age was 66.8 years, and the mean tumor size was 4.1 cm.; 53.9 % of patients had a solitary kidney. Local control at 12 months was achieved in 100 % (10 out of 10 evaluable patients). Overall and cancer-specific survival rates were 100 %. At 6 months, a significant decrease in eGFR was observed, with a mean reduction of 14.7 mL/min ($p = 0.006$). Grade 1 acute toxicity was observed in 46.1% of patients, and Grade 2 toxicity in 23 %; no cases of grade ≥ 3 toxicity were reported. Grade 1 late toxicity was noted in 30.7 %, with no

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы.
* The article contains an online supplement with additional materials.

пени отмечена у 30,7 %, более высоких степеней не было. В представленном клиническом случае сохраняющаяся гиперваскуляризация опухоли через 6 мес. не является маркером рефрактерности к лечению, что подтверждено полным патоморфологическим ответом при биопсии через 14 мес.

Выводы. Предварительные результаты СТЛТ при первичном неоперабельном ПКР демонстрируют высокую эффективность (100 %-ный локальный контроль через один год) и благоприятный профиль безопасности с отсутствием тяжелой токсичности. Снижение функции почек является ожидаемым, но в большинстве случаев клинически приемлемым. Необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой и длительным наблюдением для окончательной оценки роли СТЛТ в лечении данной категории больных.

Ключевые слова: рак почки; стереотаксическая лучевая терапия; функция почки

Для цитирования: Самарцева Е.Е., Новиков С.Н., Щекутеев Н.А., Носов А.К., Беркут М.В. Стереотаксическая лучевая терапия при первичном раке почки: опыт одного учреждения и описание клинического случая. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1191–1200.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2782

higher grades. In the presented clinical case, persistent tumor hypervascularization at 6 months is not a marker of treatment refractoriness, which was confirmed by complete pathologic response on biopsy at 14 months.

Conclusion. Preliminary results of SBRT for primary unresectable RCC demonstrate high efficacy (100 % local control at 1 year) and a favorable safety profile with no severe toxicity. A decline in renal function is expected, but in most cases, it is clinically acceptable. Further studies with larger cohorts and long-term follow-up are required to definitively assess the role of SBRT in the management of this patient population.

Keywords: renal cell carcinoma; stereotactic radiotherapy; renal function

For Citation: Ekaterina E. Samartseva, Sergey N. Novikov, Nikita A. Shchekuteev, Aleksandr K. Nosov, Mariya V. Berkut. Stereotactic body radiation therapy for primary renal cancer: single-institution experience and clinical case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1191–1200.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2782

✉ Контакты: Самарцева Екатерина Евгеньевна, samarceva83@bk.ru

Введение

Традиционно почечноклеточный рак (ПКР) считается радиорезистентной опухолью, а хирургическое иссечение на сегодняшний день остается золотым стандартом лечения первичного рака почки [1, 2]. Однако значительная доля пациентов не подлежит оперативному вмешательству ввиду сопутствующих заболеваний и общего ослабленного состояния организма (старческой астении).

Для пациентов с первичным ПКР, которым хирургическое лечение противопоказано, в качестве альтернативы могут рассматриваться инвазивные абляционные методы, включая радиочастотную (РЧА) и криоабляцию (КА). Однако выполнение РЧА и КА, как правило, требует общей анестезии для установки электродов или криозондов, что ограничивает их применение у ослабленных пациентов. Таким образом, сохраняется значительная неудовлетворенная клиническая потребность в неинвазивном варианте терапии для данной категории больных.

Установлено, что эффективность РЧА и КА снижается при размерах опухоли более 3–4 см; кроме того, данные методы сопряжены с высоким риском осложнений в случае расположения опухоли вблизи ворот почки или интраренально [3, 4]. Вследствие этого многие пациенты, несмотря на локализованную стадию заболевания, вынуждены придерживаться выжидательной тактики вплоть до развития отдаленных метастазов.

В данной проспективной серии клинических наблюдений представлен наш опыт лечения локализованных почечноклеточных карцином с применением стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в условиях одного медицинского центра, включая предварительные результаты, оценивающие эффективность и безопасность метода.

Материалы и методы

В исследование были включены 13 пациентов одного онкологического центра, отобранные междисциплинарной командой (МДК) на основании следующих критериев: гистологически подтвержденный ПКР максимальным диаметром ≤ 7 см (cT1), отсутствие клинико-инструментальных признаков поражения регионарных лимфатических узлов (N0), отсутствие генерализации, отсутствие возможности проведения хирургического вмешательства и решение МДК о необходимости радикального лечения. Показанием к СТЛТ служила невозможность проведения хирургического вмешательства под общей анестезией или КА/РЧА, в том числе из-за анатомического расположения опухоли.

Критериями исключения служили: метастатическое заболевание, факторы, исключающие абдоминальную лучевую терапию, такие как воспалительные заболевания кишечника, а также расположение стенки кишки в пределах 1 см от мишени (GTV/CTV). Окончательное решение о технической реализуемости и целесообразности СТЛТ принималось коллегиально на радиологическом консилиуме. Подробная характеристика больных, включенных в исследование, показана в табл. 1.

После получения добровольного информированного согласия пациентов оценивались следующие данные: ECOG-статус, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень креатинина, мочевины, а также результаты компьютерной томографии (КТ) грудной клетки (ГК), брюшной полости (БП) и таза (МТ). Кроме того, всем

пациентам до лечения производилась оценка функции почек методом динамической ангионефросцинтиграфии.

Данные последующего наблюдения собирались при контрольных визитах или по телефону через 3 и 6 мес., а затем каждые 6 мес. КТ ГК, БП (при допустимом уровне креатинина — с внутривенным контрастированием) выполнялась через 3, 6 мес. и далее — каждые 6 мес. после лечения. Анализ острой лучевой токсичности осуществлялся непосредственно после лечения и в течение 3 мес. после проведенной СТЛТ, поздней — через 3 мес. в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC с учетом терминологических рекомендаций CTCAE v 5.0 [5, 6]. Функция почек оценивалась по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до лечения и через 6 мес. после СТЛТ. Для пациентов с неизвестной расчетной СКФ и известными значениями креатинина СКФ рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [7].

Первичной конечной точкой являлся локальный контроль через 12 мес., который оценивался по системе RECIST 1.1 [8] как изменение наибольшего диаметра по КТ или МРТ. Вторичные конечные точки включали безопасность, сохранение функции почек, общую и канцер-специфическую выживаемость (КСВ).

Моделирование и планирование СТЛТ. Ключевой особенностью локализации опухолей в почках является динамическое смещение мишени вследствие дыхательных экскурсий. Для минимизации влияния респираторной подвижности опухоли нами применялись две основные стратегии управления дыханием: задержка дыхания на глубоком вдохе — Deep Inspiration Breath Hold (DIBH) (использовалась у 11 (84,6 %) пациентов) и, в случае невозможности выполнения задержки дыхания пациентом, синхронизация

Таблица 1. Клинические, демографические и радиотерапевтические характеристики больных, включенных в исследование

Признак	Количество больных (n = 13)	
	абс.	%
Возраст, среднее значение ± стандартное отклонение σ, лет	66,5 ± 5,5	
ECOG ≤ 2 > 2	 13 –	 100 –
Сторона поражения Правая Левая	 8 5	 61,5 38,5
Единственная почка	7	53,9
Размер опухоли, среднее значение ± σ, см (min–max) см	4,1 ± 1,2 (2,1–7,0)	
Размер опухоли < 4 см (cT1a) 4–7 см (cT1b)	 6 7	 46,1 53,9
Глубина залегания опухоли в паренхиме Экзофитно ≥ 50 % Экзофитно < 50 % Эндофитно	 4 1 8	 30,8 7,7 61,5
Морфологический вариант опухоли: светлоклеточный вариант хромофобный вариант папиллярный вариант	 10 1 2	 77 7,6 15,4
Исходный уровень СКФ (мл/мин/1,73 м²) Среднее значение ± стандартное отклонение σ	48,3 ± 8,5	
Исходный уровень СКФ (мл/мин/1,73 м²) СКФ ≥ 90 СКФ 60–89 СКФ 45–59 СКФ 30–44 СКФ 15–29 СКФ < 15	 – 3 4 6 – –	 – 23,1 30,8 46,1 – –
Количество фракций облучения 1 3	 2 11	 15,4 84,6
Стратегии управления дыханием DIBH Respiratory Gating	 11 2	 84,6 15,4

DIBH — Deep Inspiration Breath Hold (метод лучевой терапии, в котором применяется задержка дыхания на глубоком вдохе); Respiratory Gating — метод лучевой терапии, который синхронизирует подачу излучения с дыхательным циклом пациента, то есть когда опухоль находится в пределах целевого «окна».

Table 1. Clinical, demographic and radiotherapy characteristics of the patients included in the study

Characteristic	Number of patients (n = 13)	
	abs.	%
Age, years, mean ± SD	66.5 ± 5.5	
ECOG performance status ≤ 2 > 2	 13 –	 100 –
Affected side Right Left	 8 5	 61.5 38.5
Solitary kidney	7	53.9
Tumor size, cm, mean ± SD (min–max)	4.1 ± 1.2 (2.1–7.0)	
Tumor size, < 4 cm (cT1a) 4–7 cm (cT1b)	 6 7	 46.1 53.9
Tumor depth within the parenchyma Exophytic ≥ 50 % Exophytic < 50 % Endophytic	 4 1 8	 30.8 7.7 61.5
Morphological tumor subtype Clear cell Chromophobe Papillary	 10 1 2	 77 7.6 15.4
Baseline GFR, mL/min/1.73 m², mean ± SD	48.3 ± 8.5	
Baseline GFR, mL/min/1.73 m² ≥ 90 60–89 45–59 30–44 15–29 < 15	 – 3 4 6 – –	 – 23.1 30.8 46.1 – –
Number of radiation fractions 1 3	 2 11	 15.4 84.6
Breathing management strategy DIBH Respiratory gating	 11 2	 84.6 15.4

DIBH, deep inspiration breath hold; respiratory gating, a radiotherapy technique that synchronizes radiation delivery with the patient's respiratory cycle when the tumor is within the target window.

облучения с определенными фазами дыхательного цикла (Respiratory gating) (применялась у двух (15,4 %) пациентов). Облучение проводилось с использованием методики VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) — ротационного объемно-модулированного облучения. Наличие системы контроля по изображению IGRT (Image Guided Radiation Therapy) позволило контролировать воспроизводимость укладок. Различия в разовой очаговой дозе (РОД) между пациентами обусловлены расположением органов риска (прежде всего петель кишечника), а также различным объемом опухолевого субстрата.

Иммобилизация пациентов проводилась с помощью системы Quest с фиксацией рук над головой. При планировании СТЛТ использовалась величина среза КТ ≤ 1,5 мм. Сканирование пациентов проводилось в положении лежа на спине с задержкой дыхания на вдохе (DIBH), при топометрической подготовке «на свободном дыхании» выполняли 4D-КТ-сканирование для оценки степени смещения опухоли. При отсутствии противопоказаний производилось в/в контрастирование либо на вдохе, либо на свободном дыхании.

Для лечения пациентов на задержке дыхания CTV (клинический целевой объем) совпадал с GTV (общий объем опухоли), и во всех направлениях добавлялся отступ 3 мм для создания PTV (планируемого целевого объема).

Для реализации лучевого лечения в определенные фазы дыхательного цикла (*respiratory gating*) применялась предлучевая топометрическая подготовка с использованием 4D-КТ и объема облучения формировался по усредненным изображениям с учетом смещения мишени в фазы максимального вдоха и выдоха с созданием внутреннего целевого объема (ITV). Затем к ITV во всех направлениях добавлялся отступ 3 мм для создания PTV.

Обязательным являлся дозиметрический контроль планов облучения.

Программа лучевого лечения осуществлялась на линейном ускорителе TrueBeam STX (Varian, США) с энергией тормозного рентгеновского излучения от 6 до 18 МэВ. Облучение мише-

ни осуществлялось в режиме экстремального гипофракционирования дозы — три фракции через день по 15 Гр каждая до суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр (применялось у 11 (84,6 %) пациентов), или одной фракции 26 Гр (у двух (15,4 %) пациентов), что согласуется с практическим руководством Международного общества стереотаксической радиохирургии (ISRS) [9] и составляет биологически эквивалентную дозу (EQD2), превышающую 100 Гр (α/β = 2,6 – 6,92). Расчет EQD2, подведенной к опухоли, осуществлялся исходя из значения

Таблица 2. Ограничения доз на критические органы при планировании СТЛТ почки

Структура	1 фр,	3 фр,
Спинной мозг	D 0,25 см^3 < 10 Гр[12] D 1,2 см^3 < 7 Гр[12] D 0,03 см^3 < 13 Гр[12]	D 0,25 см^3 < 18 Гр[12] D 0,03 см^3 < 23 Гр[12]
Тонкая кишка	D 5 см^3 < 8,8 Гр[12] D 0,03 см^3 < 19 Гр[12] ≤ 12,5 Гр на всю окружность стенки кишки[13]	D 5 см^3 < 16,2 Гр[12] D 0,03 см^3 < 27 Гр[12] D 30 см^3 < 12,5 Гр[13] ≤ 12,5 Гр на всю окружность стенки кишки[13]
12-перстная кишка	D 5 см^3 < 8,5 Гр[12] D 0,03 см^3 < 16 Гр[12]	D 5 см^3 < 15 Гр[12] D 0,03 см^3 < 24 Гр[12]
Желудок	D 1,5 см^3 < 15,4 Гр[13] D 5 см^3 < 22,5 Гр[13]	D 0,5 см^3 < 30 Гр[13] D 5см^3 < 22,5 Гр[13]
Толстая кишка	ALARA, D 1,5 см^3 < 26 Гр[13]	ALARA, D 1,5 см^3 < 42 Гр[13]
Печень	–	D 700 см^3 < 15 Гр[13]
Почка ипсилатер, (паренхима кроме ITV)	ALARA минимизировать объем высоких доз за пределами ITV[13]	ALARA минимизировать объем высоких доз за пределами ITV, V10 Гр < 33 %[13]
Почка контрлатер, (паренхима)	V10 Гр < 33%[13]	V18,6 Гр < 33 %[14]
Мочеточник	–	D 0,5 см^3 < 40 Гр[15]
Почечный синус / сосудистая ножка	–	<2/3 объема — 18,6Гр[12]
Кожа	D 0,03 см^3 < 16 Гр[12] D 10 см^3 < 14,4 Гр[12] D 1,5 см^3 < 18 Гр[13]	D 0,03 см^3 < 24 Гр[12] D10 см^3 < 22,5 Гр[12] D 1,5 см^3 < 30 Гр[13]

ALARA (as low as reasonably achievable) — максимально низкий уровень, достижимый в разумных пределах.

Table 2. Dose constraints for critical organs in SBRT planning for renal cancer

Structure	1 fraction	3 fractions
Spinal Cord	D 0.25cc < 10 Gy[12] D 1.2 cc < 7[12] D 0.03cc < 13 Gy[12]	D 0.25cc < 18 Gy[12] D 0.03cc < 23 Gy[12]
Small bowel (jejunum/ileum)	D 5cc < 8.8 Gy[12] D 0.03cc < 19 Gy[12] ≤ 12.5 Gy to the entire circumference of the bowel wall[13]	D 5cc < 16.2 Gy[12] D 0.03cc < 27 Gy[12] D 30cc < 12.5 Gy[13] ≤ 12.5 Gy to the entire circumference of the bowel wall[13]
Duodenum	D 5cc < 8.5 Gy[12] D 0.03 cc < 16 Gy[12]	D 5cc < 15 Gy[12] D 0.03cc < 24 Gy[12]
Stomach	D 1.5 cc < 15.4 Gy[13] D 5 cc < 22.5 Gy[13]	D 0.5cc < 30 Gy[13] D 5cc < 22.5Gy[13]
Large bowel/colon	ALARA. D 1.5cc < 26 Gy[13]	ALARA. D 1.5cc < 42Gy[13]
Liver	–	D 700cc < 15Gy[13]
Ipsilateral kidney (parenchyma. excluding ITV)	ALARA — minimize the volume of high doses outside the ITV[13]	ALARA — minimize the volume of high doses outside the ITV. V10 Gy < 33%[13]
Contralateral kidney (parenchyma)	V10 Gy < 33%[13]	V18.6 Gy < 33 %[14]
Ureter	–	D 0.5cc < 40 Gy[15]
Renal hilum/vascular trunk	–	< 2/3 volume — 18.6 Gy[12]
Skin	D 0.03cc < 16 Gy[12] D10 cc < 14.4 Gy[12] D 1.5 cc < 18 Gy[13]	D 0.03cc < 24 Gy[12] D10 cc < 22.5 Gy[12] D 1.5 cc < 30 Gy[13]

ALARA (as low as reasonably achievable) — the lowest level achievable within reasonable limits.

величины отношения α/β от 2,6 до 6,9, установленного на ксенотрансплантационных и *in vitro* моделях Ning и Walsh [10, 11]. Доза и режим фракционирования определялись ограничениями по токсичности облучения для нормальных тканей. При планировании СТЛТ соблюдались следующие существующие ограничения на критические органы (табл. 2), которые были объединены и модифицированы на основе ограничений, взятых из руководства Khan F. и Gerbi B. «Планирование лечения в радиационной онкологии» (2012) [12], исследования FASTRACK (Фокальная абляционная стереотаксическая радиохирургия при раке почек) [13], отчета TG101 [14] и из рекомендаций Консорциума СТЛТ Великобритании [15].

Методы статистической обработки данных. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ SAS 9.4. Для сравнительного анализа количественных параметров использовался критерий *t-test* для зависимых выборок. Для количественных данных проводилась проверка нормальности с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Данные, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних величин ± стандартное отклонение (σ), а показатели, имеющие распределение отличное от нормального, представлялись в виде медианы и квартилей. Общую и безрецидивную выживаемость анализировали по методу Каплана — Майера (Kaplan — Meier).

Ответ опухоли на лечение оценивался с использованием критериев RECIST 1.1 (критерии оценки ответа при солидных опухолях). Показатели времени до наступления события (локальный рецидив = продолженный рост опухоли и общая выживаемость) рассчитывались от даты последнего сеанса СТЛТ до даты установления продолженного роста опухоли (рецидива) или смерти соответственно или цензурировались на дату последнего наблюдения, если пациент был жив и не имел событий.

Результаты

В период с марта 2023 по март 2026 гг. с помощью СТЛТ было успешно пролечено 13 пациентов с первичным ПКР. Медиана времени наблюдения составила 15 мес. (диапазон — 6–36 мес.).

Средний возраст составил 66,5 ± 5,5 года. Средний диаметр опухоли был равен 4,1 ± 1,2. Гистологическое подтверждение ПКР до начала лечения было получено у всех 13 пациентов (100 %). Наиболее распространенным гистологическим подтипом был светлоклеточный рак (77 %). У семи пациентов (53,9 %) была единственная почка. Характеристики пациентов и подробности лечения СТЛТ представлены в табл. 1.

Все больные были пролечены с использованием технологии VMAT. В 11 случаях выполнялось три фракции СТЛТ, в двух — однофракционное лечение. Во всех наблюдениях медиана дозы PTV D 95 % составила 44,3 Гр (диапазон — 43,9–45 Гр) или 25,9 Гр (диапазон — 25,3–26,1) соответственно.

Для определения ответа опухоли на лечение на КТ-изображениях с интервалом в 6 мес. измерялся наибольший диаметр опухоли. Ответ

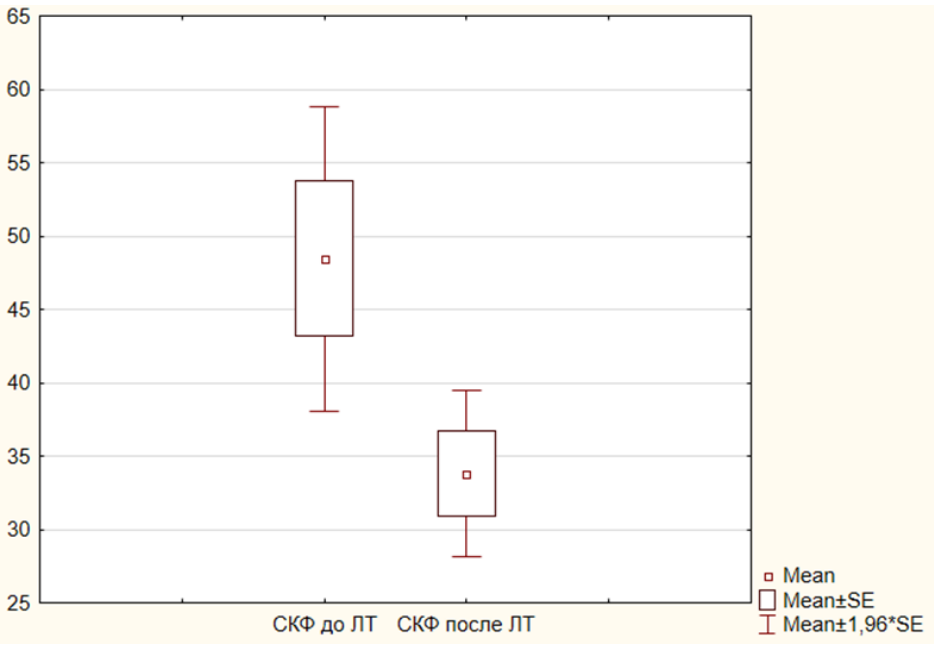


Рис. 1. Динамика СКФ до СТЛТ и через 6 мес. после СТЛТ в группе
Fig. 1. GFR dynamics before SBRT and at 6 months after SBRT in the study group

опухоли на лечение через 6 мес. можно было оценить у 13 пациентов и через 12 мес. у 10 пациентов. Трое пациентов на момент написания результатов еще не достигли 12-месячного периода наблюдения.

При оценке ответа через 12 мес. (вторая контрольная точка) ни у одного из 10 пациентов не выявлено признаков рецидива/прогрессирования заболевания. Таким образом, локальный контроль (ЛК) составил 100 %.

За время наблюдения не было смертей, связанных с прогрессированием заболевания или от других причин. Общая и канцерспецифическая выживаемость составила 100 и 100 % соответственно.

Отдаленные функциональные результаты оценивались через 6 мес. Статистический анализ продемонстрировал, что у пациентов наблюдается значимое снижение значений СКФ: среднее изменение показателей СКФ от исходного уровня составило 14,7 мл/мин (95 %-ный ДИ: 5,5–23,8) (p = 0,006 критерий *t-test* для зависимых выборок), что проиллюстрировано на рис. 1. Такое существенное снижение почечной функции, вероятно, связано с тем, что у большинства пациентов (53,9 %) была единственно функционирующая почка и интраренальное расположение опухоли, что обуславливает высокий риск облучения значительного объема паренхимы и вовлечение в поле высокой дозы почечного синуса, что в совокупности критически снижает функциональный резерв органа. Однако важно отметить, что проведение диализа не требовалось ни в одном случае.

Острые лучевые реакции изучены у всех 13 больных. Наиболее часто (6/13) в раннем постлучевом периоде у пациентов исследуемой группы регистрировались нарушения, которые можно отнести к 1 степени острой лучевой токсичности — 46,1 %. К их числу были отнесены случаи тошноты и/или рвоты легкой степени тяжести. Умеренная лучевая токсичность 2 степени отмечена в 23 % (3/13) наблюдений. К ним относились случаи умеренной усталости. В группе не было зарегистрировано случаев острой токсичности 3, 4 или 5 степени.

Поздние лучевые повреждения оценивались спустя три и более месяцев после завершения ЛТ. При анализе поздних осложнений у девяти (69,2 %) больных не было отмечено каких-либо симптомов. У четырех (30,7 %) больных наблюдалась токсичность 1 степени в виде усталости легкой степени. Поздней лучевой токсичности 2, 3, 4 и 5 степени отмечено не было ни у одного из пациентов.

Другим интересным наблюдением проведенного нами анализа является то, что сохраняющаяся гиперваскуляризация в облученном опухолевом очаге не является критерием рефрактерности к терапии, а может отражать медленную гибель опухолевых клеток, что подтверждается патоморфологическим исследованием представленного клинического случая (клинический пример — см. приложение онлайн). Из-за этой особенности следует проявлять осторожность при оценке ответа опухоли на СТЛТ (рис. 2, 3).

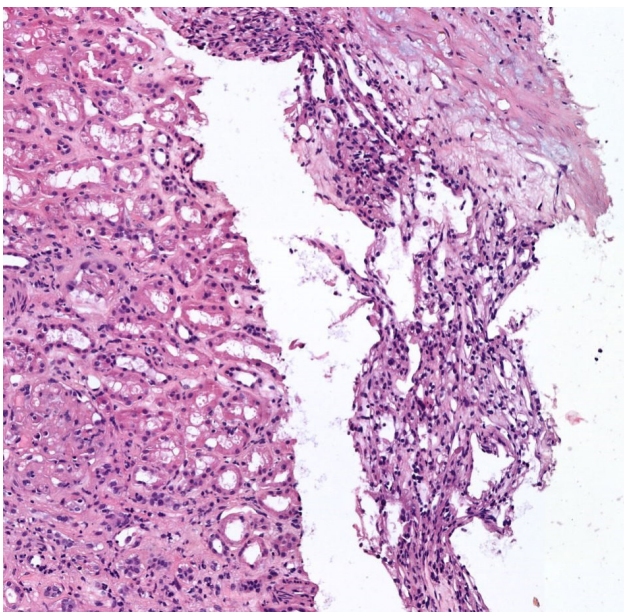


Рис. 2. Окрашивание гематоксилином и эозином, показывающее столбики почки с полями светлоклеточной почечноклеточной карциномы через 6 мес. после СТЛТ

Fig. 2. Hematoxylin and eosin staining showing renal columns with areas of clear cell renal cell carcinoma at 6 months after SBRT

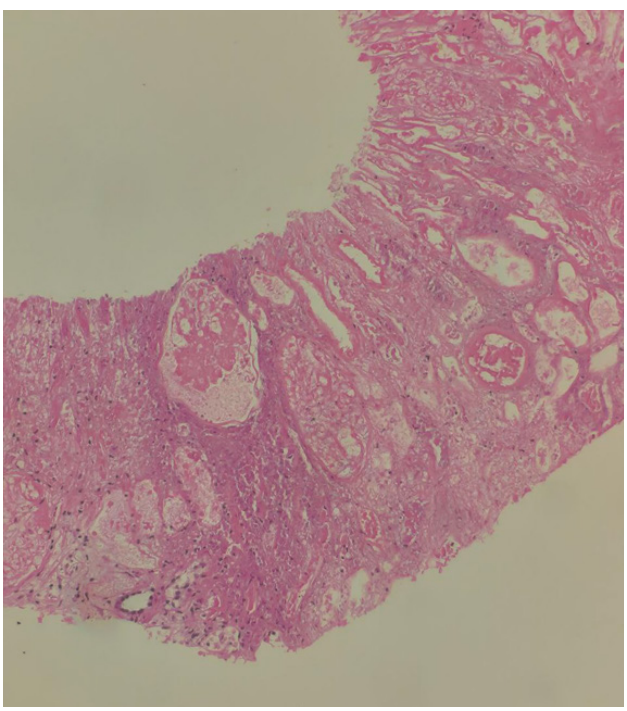


Рис. 3. Окрашивание гематоксилином и эозином, показывающее столбики почки с фокусами некроза, вне опухоли, через 16 мес. после СТЛТ

Fig. 3. Hematoxylin and eosin staining showing renal columns with foci of necrosis outside the tumor at 16 months after SBRT

Обсуждение

Проведенный промежуточный анализ результатов проспективного одноцентрового исследования показал, что СТЛТ у неоперабельных пациентов с первичным ПКР характеризуется высокой эффективностью и обеспечивает 100 %-ный однолетний локальный контроль и высокие показатели однолетней выживаемости: 100 % КСВ и ОВ.

Полученные результаты коррелируют с данными многоцентрового нерандомизированного исследования 2-й фазы FASTRACK II, которое продемонстрировало, что у 70 пациентов, включенных в исследование, ЛК через 12 мес. составил 100 %. [18] При этом у семи (10 %) пациентов наблюдались нежелательные явления 3 степени тяжести, связанные с лечением (преимущественно тошнота и рвота, боль в животе и др.), нежелательные явления 4 степени тяжести отсутствовали.

Метаанализ 133 исследований [19] показал преимущества СТЛТ в достижении ЛК у пациентов с первичным ПКР по сравнению с РЧА, микроволновой абляцией и криоабляцией: двухлетний ЛК составил 99 против 95, 95 и 94 % соответственно, а пятилетний — 95 против 92, 86 и 90 % соответственно. При этом доля пациентов, сообщивших о нежелательных явлениях 3–4 степени тяжести после проведенной СТЛТ, составила 2 %.

Сохранение функции почек является критически важным аспектом при нефронсохраняющих подходах к лечению первичного ПКР. Особенностью полученных результатов является то, что они доказали приемлемое сохранение почечной функции после СТЛТ даже у пациентов с единственной почкой. На момент последнего зарегистрированного клинического осмотра, проведенного через три года после СТЛТ, ни одному пациенту не потребовалась заместительная почечная терапия. Средняя СКФ за период наблюдения в группе снизилась на 14,7 мл/мин. Полученные данные коррелируют с предыдущими наблюдениями. Так, в работе Sh. Siva и соавт. (2017) одним из первых, оценивших онкологические и функциональные результаты СТЛТ при первичном ПКР, продемонстрировано среднее снижение почечной функции на 11 мл/мин от исходной [20]. При этом важно отметить, что в нашем исследовании доля пациентов с единственной почкой была высокой (53,9 %), а средняя расчетная СКФ до лечения уже была значительно снижена и составляла 48,3 мл/мин/1,73 м².

V. Tan и соавт. [21] провели долгосрочный анализ результатов облучения 190 пациентов, в том числе с единственной почкой (56 больных): через пять лет после СТЛТ расчетная СКФ снизилась на –14,5 мл/мин у пациентов с единственной почкой и на –13,3 мл/мин у больных с обеими почками (p = 0,67) и, соответственно, наблюдались аналогичные показатели диализа после СТЛТ (3,6 % [n = 2/56] против 3,7 % [n = 5/134]). В заключении авторы сделали вывод о том, что при длительном наблюдении СТЛТ приводит к умеренному долгосрочному снижению функции почек и низким показателям диализа даже у пациентов с единственной почкой.

На основании различных исследований можно сделать вывод, что наиболее распространенными острыми токсическими эффектами СТЛТ локализованного рака почки являются усталость, тошнота и рвота. К редким острым побочным эффектам относятся дерматит, дискомфорт/боль в животе и другие желудочно-кишечные токсические эффекты, такие как диарея, которые, как правило, носят легкий характер. Международный консорциум радиохирургической онкологии почек IROCK указал на общую вероятность нежелательных явлений 1–2 степени в 37 % [22], что сопоставимо с нашими данными. R. Correa и соавт. упоминают вероятность развития токсичности первой или второй степени 37,5 и 8,8 % соответственно, а вероятность более серьезных нежелательных явлений 3–4 степени составляет около 1,5 % (диапазон — 0–25 %). Примерами являются повреждение кишечника, приводящее к кровотечению и перфорации, переломы ребер и повреждение спинного мозга [23].

Другим интересным наблюдением проведенного нами анализа является то, что сохраняющаяся гиперваскуляризация в облученном опухолевом очаге не является критерием рефрактерности к терапии, а может отражать медленную гибель опухолевых клеток. Это подтверждается патоморфологическим исследованием представленного клинического случая. Из-за данной особенности следует проявлять осторожность при оценке ответа опухоли на СТЛТ.

По результатам проведенного нами анализа установлено, что персистирующая гиперваскуляризация в облученном очаге не всегда свидетельствует о рефрактерности опухоли к лечению. Данный феномен может быть следствием отсроченной гибели опухолевых клеток, что верифицировано данными патоморфологического анализа в описанном клиническом наблюдении. Выявленная особенность диктует необходимость прецизионного подхода к интерпретации результатов СТЛТ.

M. Sun и соавт. [24] оценили динамику изменения размеров и контрастирования опухолей почек до и после СТЛТ. 40 больным, вошедшим в исследование, было выполнено 338 исследо-

ваний до и после лечения: 214 МРТ и 124 КТ. Было установлено, что средняя скорость роста опухоли до лечения составляла 0,68 см/год, а после лечения она снизилась до –0,37 см/год ($p < 0,0001$). Локальный контроль, определяемый как рост менее 5 мм, был достигнут в 38 из 41 (92,7 %) опухолей. Критерии оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) 1.1 показали прогрессирование в одной опухоли (2,4 %), стабилизацию — в 31 опухоли (75,6 %), частичный ответ — в восьми опухолях (19,5 %), и полный ответ — в одной опухоли (2,4 %). При этом следует подчеркнуть, что статистически значимых изменений в контрастировании опухоли не наблюдалось (средний период наблюдения — 142 дня, диапазон — 7–581 день).

В целом можно отметить, что немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что СТЛТ первичного ПКР обеспечивает достижение высоких показателей локального контроля (95–100 %) при низкой вероятности возникновения тяжелых осложнений лечения или нарушения функции почек.

Заключение

Предварительный анализ результатов СТЛТ рака почки указывает на высокую эффективность и краткосрочную безопасность метода, что подтверждается 100 %-ным однолетним локальным контролем и отсутствием выраженной (3 степени и выше) токсичности. Для убедительной оценки клинического значения СТЛТ при лечении ПКР необходимо проведение более крупных исследований с длительным сроком наблюдения.

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
Данное исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Поскольку работа представляет собой ретроспективный анализ клинических данных, и все пациенты подписали информированное согласие на медицинское вмешательство и обработку персональных данных, отдельное одобрение этического комитета не требовалось, однако все процедуры выполнялись с соблюдением этических норм.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. As the study represents a retrospective analysis of clinical data and all patients provided written informed consent for medical intervention and processing of personal data, separate approval by an ethics committee was not required. All procedures were performed in accordance with ethical standards.

Участие авторов
Самарцева Е.Е. — разработка концепции и дизайна научной работы, сбор и анализ полученных данных, написание статьи;
Новиков С.Н. — разработка концепции и дизайна научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Щекутеев Н.А. — обсуждение полученных результатов, подготовка текста к публикации;
Носов А.К. — разработка концепции и дизайна научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Беркут М.В. — обсуждение полученных результатов, подготовка текста к публикации.
Authors' contributions
Samartseva E.E.: study concept and design, data collection and analysis, manuscript writing;
Novikov S.N.: study concept and design, analysis of the study, critical revision with valuable intellectual input;
Shchekuteev N.A.: discussion of the results, preparation of the manuscript for publication;
Nosov A.K.: study concept and design, analysis of the study, critical revision with valuable intellectual input;
Berkut M.V.: discussion of the results, preparation of the manuscript for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress. ISBN 978-94-92671-32-5.-URL: https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma.
2. NCCN Guidelines.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
3. Kwan K.G., Matsumoto E.D. Radiofrequency ablation and cryoablation of renal tumours. *Curr Oncol*. 2007; 14(1): 34-8.-DOI: 10.3747/co.2007.113.
4. Wah T.M., Irving H.C., Gregory W., et al. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int*. 2014; 113(3): 416-28.-DOI: 10.1111/bju.12349.
5. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(5): 1341-1346.-DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
6. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 / U.S. department of health and human services National Institutes of Health National Cancer Institute (2017).-URL: https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf.
7. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604-12.-DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
8. Eisenhauer E.A., Therasse P., Boga-erts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009; 45: 228-47.-DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
9. Siva S., Louie A.V., Kotecha R., et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A systematic review and practice guideline from the International Society

of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol*. 2024; 25: e18-e28.-DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00513-2.
10. Ning S., Trisler K., Wessels B.W., Knox S.J. Radiobiologic studies of radioimmunotherapy and external beam radiotherapy in vitro and in vivo in human renal cell carcinoma xenografts. *Cancer*. 1997; 80(12 Suppl): 2519-28.-DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19971215)80:12+<2519::aid-cncr26>3.3.co;2-t.
11. Walsh L., Stanfield J.L., Cho L.C., et al. Efficacy of ablative high-dose-per-fraction radiation for implanted human renal cell cancer in a nude mouse model. *Eur Urol*. 2006; 50(4): 795-800; discussion 800.-DOI: 10.1016/j.eururo.2006.03.021.
12. Khan F.M., Gerbi B.J. Treatment planning in radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams &Wilkins; 2012. ISBN 978-1-60831- 431-7.
13. Siva S., Chesson B., Bressel M., et al. TROG 15.03 phase II clinical trial of Focal Ablative Stereotactic Radiosurgery for Cancers of the Kidney — FASTRACK II. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 1030.-DOI: 10.1186/s12885-018-4916-2.
14. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D., et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*. 2010; 37(8): 4078-101.-DOI: 10.1118/1.3438081.
15. Hanna G.G., Murray L., Patel R., et al. UK consensus on normal tissue dose constraints for stereotactic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018; 30(1): 5-14.-DOI: 10.1016/j.clon.2017.09.007.
16. Feyer P., Jahn F., Jordan K. Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 893013.-DOI: 10.1155/2015/893013.
17. Vijayan M., Joseph S., James E., Dutta D. A review on radiation induced nausea and vomiting: "Current management strategies and prominence of radio sensitizers". *J Oncol Pharm Pract*. 2021; 27(5): 1061-1072.-DOI: 10.1177/10781552211011539.
18. Siva S., Bressel M., Sidhom M., et al. FASTRACK II Investigator Group. Stereotactic ablative body radiotherapy for primary kidney cancer (TROG 15.03 FASTRACK II): a non-randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2024; 25(3): 308-316.-DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00020-2.
19. Huang R.S., Chow R., Benour A., et al. Comparative efficacy and safety of ablative therapies in the management of primary localised renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2025; 26(3): 387-398.-DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00731-9.
20. Siva S., Pham D., Kron T., et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. *BJU Int*. 2017; 120(5): 623-630.-DOI: 10.1111/bju.13811.
21. Tan V.S., Correa R.J.M., Warner A., et al. Long-term renal function outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma including patients with a solitary kidney: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium of the Kidney. *Eur Urol Oncol*. 2024; 7(6): 1527-1534.-DOI: 10.1016/j.euo.2024.06.012.
22. Siva S., Louie A.V., Warner A., et al. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer*. 2018; 124: 934-942.-DOI: 10.1002/cncr.31156.
23. Correa R.J.M., Louie A.V., Zaorsky N.G., et al. The emerging role of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2019; 5(6): 958-969.-DOI: 10.1016/j.euf.2019.06.002.
24. Sun M.R., Brook A., Powell M.F., et al. Effect of stereotactic body radiotherapy on the growth kinetics and enhancement pattern of primary renal tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 206(3): 544-53.-DOI: 10.2214/AJR.14.14099.

Поступила в редакцию / Received / 02.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 17.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Екатерина Евгеньевна Самарцева / Ekaterina E. Samartseva / ORCID ID: 0009-0008-8585-0982.
Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: 0000-0002-7185-1967.
Никита Андреевич Щекутеев / Nikita A. Shchekuteev / ORCID ID: 0000-0001-9625-3907.
Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: 0000-0003-3850-7109.
Мария Владимировна Беркут / Mariya V. Berkut / ORCID ID: 0000-0002-6276-1716.

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.61-006.6-085.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2702

© *М.М. Сарычева[1,2], А.В. Важенин[1], А.С. Доможирова[1,3], Ж.Е. Сабельникова[1,2], А.А. Ложков[2]*

Возможности стереотаксической лучевой терапии в лечении пациентов с T1b-опухолью почки. Собственный опыт

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Российская Федерация
[2]Государственное автономное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Российская Федерация
[3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© *Marina M. Sarycheva[1,2], Andrey V. Vazhenin[1], Alla S. Domozhirova[1,3], Zhanna E. Sabelnikova[1,2], Alexandr A. Lozhkov[2]*

Possibilities of Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Patients with T1b Kidney Tumors: A Single-Center Experience

[1]South Ural State Medical University, Chelyabinsk, the Russian Federation
[2]Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, the Russian Federation
[3]Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, the Russian Federation

Введение. Стереотаксическая лучевая терапия позволила преодолеть имеющуюся радиорезистентность рака почки, открыв возможность ее применения в случае невозможности других методов лечения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в лечении пациентов с морфологически верифицированным раком почки и размером новообразования, соответствующего категории T1b (4–7 см).

Материалы и методы. В период с 2011 по 2025 гг. на базе Челябинского областного центра онкологии и ядерной медицины методом СТЛТ было пролечено 75 пациентов с раком почки I стадии, из них у 17 пациентов была диагностирована опухоль T1b. Основными показаниями для проведения СТЛТ были отказ в оперативном лечении с учетом различных факторов (возраст, тяжесть сопутствующей патологии и т.д.). Пациентам была проведена СТЛТ на опухоль почки на аппарате CyberKnife с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) от 30 до 45 Гр за три фракции. Средний возраст больных составил 69,3 года (от 55 до 82 лет). Средний объем опухоли составил 47,3 см^3. Локальный контроль после СТЛТ оценивался по критериям RECIST 1.1.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута. Среднее время общей выживаемости составило 82 мес. Показатели одно-, трех- и пятилетней ОВ составили 94, 80 и 67 % соответственно. В процессе исследования отмечен высокий уровень однолетнего локального контроля после проведенной СТЛТ — 100 %. По критериям RECIST 1.1 в 23 % случаев отмечен частичный ответ опухоли, в 71 % — стабилизация, в 6 % — прогрессирование процесса. Спустя 12 мес. после проведенного лечения со стороны органа-мишени отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, выделительной

Introduction. Stereotactic radiotherapy has overcome the inherent radioresistance of kidney cancer, thereby expanding treatment options for patients in whom other modalities are not feasible.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of stereotactic radiotherapy (SBRT) in patients with morphologically verified kidney cancer with tumor size corresponding to the T1b category (4–7 cm).

Materials and Methods. Between 2011 and 2025, 75 patients with stage I kidney cancer were treated with SBRT at the Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine. Of these, 17 patients were diagnosed with T1b tumors. The primary indication for SBRT was ineligibility for or refusal of surgical treatment due to various factors (patient age, severity of comorbidities, etc.). Patients underwent SBRT to the kidney tumor using the CyberKnife system, delivering a total dose of 30 to 45 Gy in three fractions. The mean patient age was 69.3 years (range, 55 to 82 years). The mean tumor volume was 47.3 cm^3. Local control after SBRT was assessed according to the RECIST 1.1 criteria.

Results. Median overall survival (OS) was not reached; the mean OS time was 82 months. The 1-, 3-, and 5-year OS rates were 94, 80, and 67 %, respectively. A high 1-year local control rate of 100 % was achieved after SBRT. According to the RECIST 1.1 criteria, a partial tumor response was observed in 23 % of cases, stable disease in 71 %, and progressive disease in 6 %. At 12 months post-treatment, a decrease in the glomerular filtration rate and, consequently, renal excretory function was observed in 29 % of patients; however, no patient required dialysis.

функции почек, у 29 % пациентов, но проведение диализа не требовалось ни в одном случае.

Выводы. СТЛТ позволяет обеспечить высокий уровень локального контроля за опухолевым процессом без значимого снижения почечной функции.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия; первичный рак почки; локальный контроль

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Доможирова А.С., Сабельникова Ж.Е., Ложков А.А. Возможности стереотаксической лучевой терапии в лечении пациентов с T1b-опухолью почки. Собственный опыт. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1201–1209.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2702

Conclusion. SBRT provides a high level of local tumor control without a significant decline in renal function.

Keywords: stereotactic radiotherapy; primary kidney cancer; local control

For Citation: Marina M. Sarycheva, Andrey V. Vazhenin, Alla S. Domozhirova, Zhanna E. Sabelnikova, Alexandr A. Lozhkov. Possibilities of stereotactic radiotherapy in the treatment of patients with T1b kidney tumors: A single-center experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1201–1209.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2702

✉ Контакты: Сарычева Марина Михайловна, pimenovamm@mail.ru

Введение

Длительное время «золотым стандартом» в лечении пациентов с опухолью почки являлось проведение хирургического лечения в различных объемах [1–4]. Применение лучевой терапии злокачественных новообразований почек долгое время не рассматривалась в силу имеющейся радиорезистентности опухолевой ткани почки. Однако активное применение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ), позволявшее преодолеть имеющуюся радиорезистентность, изменило парадигму. Так, первые сообщения о данной методике у пациентов с опухолью почки датируются началом 2000-х гг. с достаточно многообещающими результатами [5, 6]. В настоящее время доказательства эффективности применения СТЛТ при первичном раке почки постоянно растут, включая результаты нескольких тщательно проведенных проспективных клинических исследований [7, 8]. Анализ систематического обзора, проведенного для оценки безопасности и эффективности СТЛТ при первичном раке почки с включением 3972 публикаций и 36 исследований (822 пациента), показал, что при подведении одной фракции в дозе 25–26 Гр или 42–48 Гр за три фракции пятилетняя общая выживаемость составила 77,2 % (95 %-ный ДИ: 65–89), пятилетняя выживаемость без прогрессирования — 80,5 % (95 %-ный ДИ: 72–92). Медиана локального контроля составила 94,1 % (диапазон — 70,0–100). По данным исследования, после завершения лечения не рекомендуется проведение биопсии, поскольку она не является прогностическим фактором исхода заболевания. Кроме того, авторами отмечено, что СТЛТ при первичном раке почки с единственной почкой является безопасным и эффективным методом лечения [8].

В большинстве литературных источников описаны результаты лечения пациентов с размером опухоли до 4 см [9, 10], а вот литературный анализ результатов лечения пациентов с размерами опухоли почки более 4 см, что соответствует T1b-стадии, достаточно скуден. Наиболее значимой является работа S. Siva и соавт. [11] с включением 95 пациентов со средним размером опухоли 4,9 см. Результаты лечения были весьма обнадеживающие. Так, показатели выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости составили 96,1, 83,7 % через два года и 91,4, 69,2 % через четыре года соответственно. Локальные рецидивы зарегистрированы в 2,9 % случаев. У 38 пациентов (40 %) наблюдалась токсичность 1–2 степени. Почечная функция (скорость клубочковой фильтрации — СКФ) после завершения СТЛТ снизилась на 7,9 мл/мин. Трем пациентам (3,2 %) с изначальным уровнем СКФ < 45 мл/мин потребовался диализ.

Таким образом, учитывая опыт других авторов, в своей статье мы описываем результаты собственного поиска и определения наиболее эффективного подхода к выбору тактики ведения пациентов с T1b-опухолью почки для неоперабельных или отказавшихся от операции пациентов.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2025 гг. на базе ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» 75 пациентам с морфологически подтвержденным диагнозом опухоли почки были проведены курсы СТЛТ. Из них у 17 человек, по данным обследования, диагностирована опухоль почки с размерами, соответствующими категории T1b (диаметр опухоли — от 4 до 7 см). Решение о проведении данной когорте пациентов лучевой терапии осуществлялось на мультидисциплинарном консилиуме с обязательным участием хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта. СТЛТ проводилась в случае неоперабельности пациента с учетом различных факторов (возраста, тяжести сопутствующей патологии, степени анестезиологического риска ASA IV), отказа пациентов от хирургического лечения. Противопоказаниями к СТЛТ были значимое нарушение функции почек (хроническая болезнь почек С5), генерализация процесса, декомпенсация сопутствующей патологии.

Настоящее одноцентровое смешанное ретроспективное исследование проводилось на основании решения локального этического комитета Челябинского областного клинического онкологического диспансера (протокол № 6 от 02.03.2011).

В анализ включены 10 мужчин и семь женщин. Средний возраст пациентов обоих полов составил 69,3 ± 7,7 года (от 55 до 82 лет), половина пациентов была старше 70 лет — девять человек. (53 %). Левосторонняя локализация опухоли выявлена у семи больных (41,2 %), правосторонняя — у 10 (58,8 %). Наиболее часто опухоль локализовалась в верхнем и среднем полюсе почки. Во всех случаях опухоль почки имела гистологическую структуру почечно-клеточного рака, часто — светлоклеточного варианта. Средний объем опухоли составил 47,3 см^3. Более подробно характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель абс.		Количество	
		%	
Пол	Мужчины	10	59 %
	Женщины	7	41 %
Возраст	60–69	8	47 %
	70–79	6	35 %
	80–95	3	18 %
Сторона поражения	Правая почка	10	59 %
	Левая почка	7	41 %
Локализация (сегмент)	Верхний сегмент	7	41 %
	Средний сегмент	7	41 %
	Нижний сегмент	3	18 %
Размер опухоли	40–50 мм	13	77 %
	50–60 мм	3	17 %
	60–70 мм	1	6 %
Подводимая суммарная очаговая доза	30 Гр	3	18 %
	39 Гр	4	24 %
	45 Гр	10	58 %

Table 1. Characteristics of patients included in the study

Characteristic a\bs. n		Quantity	
		%	
Sex	Male	10	59 %
	Female	7	41 %
Age, years	60–69	8	47 %
	70–79	6	35 %
	80–95	3	18 %
Affected side	Right kidney	10	59 %
	Left kidney	7	41 %
Tumor location (segment)	Upper segment	7	41 %
	Middle segment	7	41 %
	Lower segment	3	18 %
Tumor size	40–50 mm	13	77 %
	50–60 mm	3	17 %
	60–70 mm	1	6 %
Total focal dose delivered	30 Gy	3	18 %
	39 Gy	4	24 %
	45 Gy	10	58 %

Лучевое лечение проводилось на аппарате CyberKnife (Accuray, США). Подготовка к лечению включала в себя установку минимум трех рентгеноконтрастных маркеров в опухоль почки под УЗ-контролем. Важно отметить, что маркеры должны устанавливаться на расстоянии не менее 2 см и под углом не менее 15 градусов друг от друга, поскольку при физико-техническом планировании они должны быть визуализированы во всех плоскостях. Ввиду возможной миграции маркеров в опухоли, в среднем на 3–5 мм, следующий этап подготовки к лечению, а именно — КТ-разметка, выполнялась не ранее чем через 7–10 дней после имплантации маркеров. Лечение и разметка на компьютерном томографе проводились с использованием индивидуального фиксирующего матраса. Физико-техническое планирование осуществлялось по 80 %-ной изодозе в опухоли с учетом индексов конформности и однородности, учитывая толерантность критических структур. Лечение проводилось с обязательным использованием системы слежения за дыханием.

Всем пациентам была назначена СТЛТ в режиме гипофракционирования. У 10 человек (58,8 %) был применен режим облучения с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 45 Гр за три фракции с разовой очаговой дозой (РОД) 15 Гр. При невозможности подведения запланированной дозы с учетом толерантности критических структур (прежде всего, тонкого кишечника) доза редуцировалась. Так, у четырех человек СОД составила 39 Гр за три фракции с РОД 13 Гр, у трех человек СОД достигла 30 Гр за три фракции с РОД 10 Гр.

При оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимыми показателями, определяющими эффективность проведенной терапии: медианой общей выживаемости (времени, в течение которого 50 % пациентов из исследуемой группы остаются в живых после окончания лечения), локальным контролем, токсичностью лучевой терапии, в первую очередь изменениями почечной функции (скорости клубочковой фильтрации).

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 19 (IBM, США). В качестве показателей описательной статистики для количественных признаков считали средние значения и отклонения (M ± Sd), для номинальных — абсолютные и относительные частоты. Для сравнения количественных показателей в динамике при числе временных точек более двух использовали критерий Фридмана. Критериями оценки результатов проведенного лечения были показатели общей, безрецидивной выживаемости, рассчитанные по методу Каплана — Майера, отображенные кривой Каплана — Майера. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В данной работе при оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимым параметром, определяющим эффективность лечения — показателями выживаемости. Нами проанализирована медиана общей выживаемости (ОВ), которая рассчитывалась от момента постановки диагноза до смерти, и выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцененная от момента окончания лечения до возникновения генерализации заболевания.

Медиана ОВ не была достигнута, так как большинство пациентов (13; 76,5 %) на момент окончания исследования были живы. Средние показатели общей выживаемости составили 82 мес. (95 %-ный ДИ: 60,7–104,6). Показатели одно-, трех- и пятилетней ОВ составили 94 %, 80 и 67 % соответственно (рис. 1).

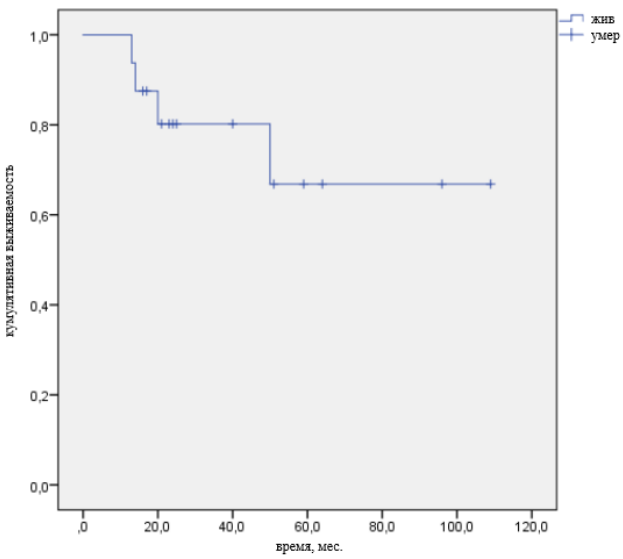


Рис. 1. Общая выживаемость у пациентов с T1b-опухолью почки
Fig. 1. Overall survival of patients with T1b kidney tumors

Медиана ВБП также не была достигнута. Средний показатель ВБП после проведения СТЛТ составил 79 мес., показатель однолетней ВБП — 93,8 %; трехлетней — 79,1 %; пятилетней — 63,3 % (95 %-ный ДИ: 55,4–103,9).

Оценку локального контроля осуществляли по критериям RECIST1.1, используя данные компьютерной томографии с контрастным усилением, проводимой через 6, 12 мес. и далее одного раз в год. Анализируя результаты локального контроля, в большинстве случаев мы выявили тенденцию к стабилизации процесса. Так, однолетний локальный контроль отмечен в 100 % случаев. После

Таблица 2. Средняя скорость клубочковой фильтрации до лечения, через 6 и 12 мес.

Средняя СКФ, (M ± Sd), мл/мин/1,73 м²		p, критерий Фридмана
До лечения	58 ± 16	0,3
Через 6 мес.	56 ± 18	
Через 12 мес.	54 ± 19	

Table 2. Mean glomerular filtration rate before treatment and at 6 and 12 months

GFR, mL/min/1.73 m² (mean ± SD)		p, Friedman test
Before Treatment	58 ± 16	0.3
After 6 Months	56 ± 18	
After 12 Months	54 ± 19	

СТЛТ у четырех пациентов (23 %) по критериям RECIST 1.1 зафиксирован частичный ответ на разных сроках наблюдения (6, 16, 48, 50 мес.), в 77 % случаев (13 пациентов) — стабилизация процесса. У одного пациента из группы со стабилизацией процесса через 46 мес. после облучения возник продолженный рост опухоли.

Для оценки изменения почечной функции после проведенного лечения оценивался уровень креатинина в крови с последующим расчетом показателя СКФ по формуле CKD-EPI. Нами отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, выделительной функции почек через 12 мес. после проведенного лечения у 29 % пациентов, максимально на 50 % от исходного уровня. Среди всех пациентов средняя СКФ до лечения составила 59 ± 16 мл/мин/1,73 м^2, через 6 мес. — 57 ± 16, через 12 мес. — 54 ± 18 мл/мин/1,73 м^2 (табл. 2). Критерий Фридмана составил 0,30, что показывает статистическую недостоверность в изменении СКФ. Впоследствии почечная функция или оставалась стабильной, или повышалась, проведения диализа не потребовалось ни у одного больного.

Таким образом, проведение СТЛТ характеризуется низкой токсичностью, что крайне важно в аспекте лучевой терапии, учитывая высокие разовые очаговые дозы.

В рамках нашего исследования мы также оценивали токсичность — общее состояние пациентов после лучевой терапии в аспекте субъективных ощущений (наличия или отсутствия тошноты, общей слабости, диареи на фоне проведения лечения). Лишь у двух пациентов (11 % случаев) во время лучевой терапии было зафиксировано появление выраженной общей слабости и тошноты, что соответствует токсичности первой степени, которые нивелировались после завершения лечения. Учитывая этот факт, углубленно не оценивались осложнения со стороны других органов (кишечника, кожи).

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что применение СТЛТ у пациентов с опухолевым поражением почки с размерами, соответствующими категории T1b, обеспечивает приемлемые результаты лечения и является эффективным методом лечения при значительных опухолевых размерах (до 7 см), что также продемонстрировано в следующем клиническом примере.

У пациента Н., 83 лет, при проведении УЗИ брюшной полости в левой почке выявлено опухолевое образование. Пациент был направлен в региональный онкологический диспансер для дополнительного обследования.

В мае 2024 г. ему была проведена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. В верхней трети левой почки, выходя на контур, определялось объемное образование размерами 63 × 58 × 70 мм, неоднородной плотности, с накоплением контрастного вещества в артериальную фазу до 80 HU. Образование имеет заднюю конфигурацию, выходит за границу верхней полярной линии менее чем на 25 %, вплотную прилежит к почечному синусу. Заключение: МСКТ-картина злокачественной опухоли левой почки, оценка по шкале R.E.N.A.L. — 9 р. (рис. 2).

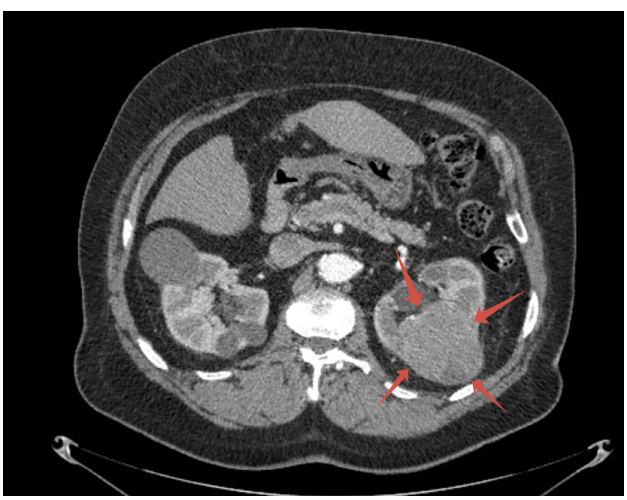


Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением перед лечением
Fig. 2. Contrast-enhanced computed tomography of the abdominal cavity before treatment

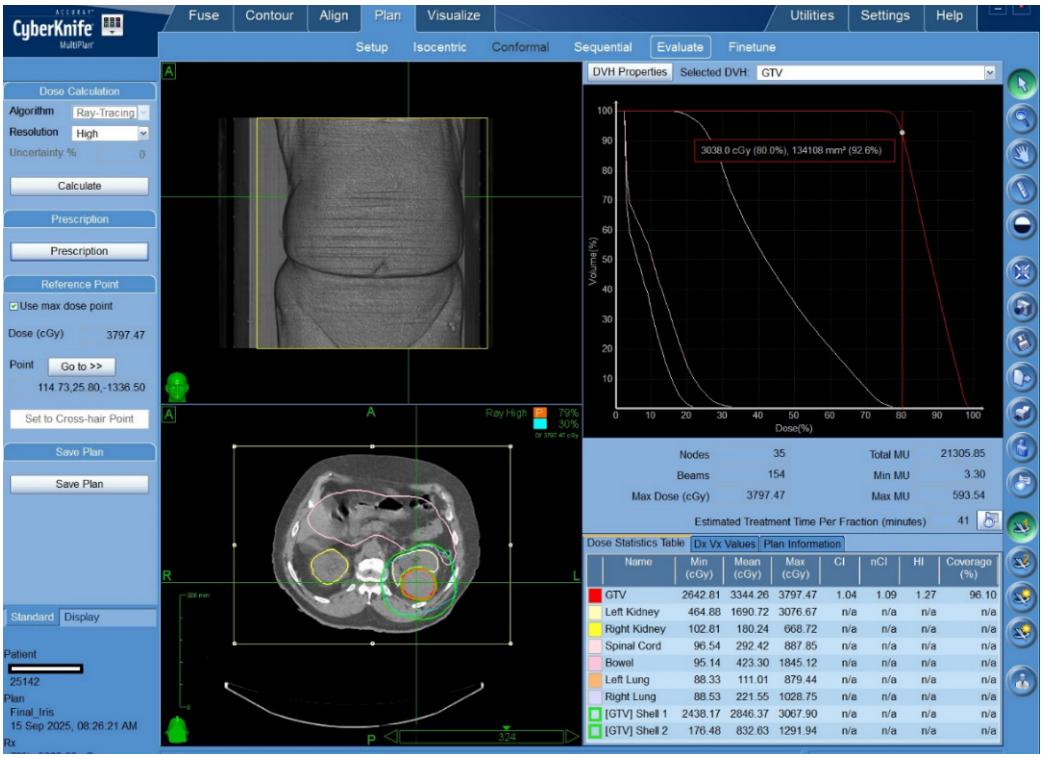


Рис. 3. Планирование стереотаксической лучевой терапии опухоли почки
Fig. 3. Stereotactic radiotherapy treatment planning for a kidney tumor

В июне 2025 г. под УЗ-контролем была проведена биопсия образования левой почки. Гистологическое заключение: опухоль имеет фенотип светлоклеточного почечно-клеточного рака с атипией ядер 2–3-й степени.

После комплексного обследования данных за прогрессирование процесса не получено.

В августе 2025 г. был проведен онкологический консилиум и установлен диагноз: Злокачественное новообразование (светлоклеточный почечно-клеточный рак) левой почки T1bN0M0 I ст. Консилиум рекомендовал проведение курса СТЛТ на системе CyberKnife (КиберНож).

В сентябре 2025 г. пациенту был проведен курс СТЛТ на опухоль левой почки с третьей фракции с РОД 10 до СОД 30 Гр. Данная доза была выбрана с учетом толерантности критических органов, а также исходных размеров образования (рис. 3). Пациент перенес лечение удовлетворительно. Токсические эффекты лучевой терапии не были отмечены.

При динамическом наблюдении через 3 мес. была проведена контрольная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием. При этом обследовании в верхней трети левой почки, выходя на контур, по-прежнему определяется объемное образование размерами 64 × 57 × 70 мм (ранее размеры составляли 63 × 58 × 70 мм), неоднородной плотности, с накоплением контрастного вещества в артериальную фазу до +78 HU. Образование выходит за границу верхней полярной линии менее чем на 25 %, вплотную прилежит к почечному синусу. Заключение МСКТ: картина ЗНО левой почки. По шкале R.E.N.A.L. — 9р. В сравнении с предыдущим исследованием отмечена стабилизация процесса.



Рис. 4. Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением через 6 мес. после лучевой терапии
Fig. 4. Contrast-enhanced computed tomography of the abdomen 6 months after radiation therapy

В динамике через 6 мес., по данным МСКТ брюшной полости с контрастным усилением, в верхней трети левой почки сохраняется объемное образование размерами 52 × 49 × 58 мм (ранее — 64 × 57 × 69 мм), неоднородной плот-

ности. Заключение МСКТ: картина ЗНО левой почки после лечения; по шкале R.E.N.A.L. — 9 р. В сравнении с предыдущим исследованием отмечена положительная динамика — частичный ответ за счет уменьшения размеров образования левой почки (рис. 4).

На момент окончания исследования пациент жив, опухолевый процесс — без признаков прогрессирования. Спустя 6 мес. после лечения был зафиксирован частичный ответ по критериям RECIST1.1. Время наблюдения за данным пациентом после завершения СТЛТ составило 8 мес.

Обсуждение

Ввиду различий в режимах применения СТЛТ, в методике ее проведения, отсутствия рандомизированных исследований по ее использованию, применение СТЛТ в лечении опухолей почек не является стандартным подходом, но активно изучаемым методом воздействиях на опухолевый процесс. Полученные нами результаты соответствуют данным других исследований [5, 11]. При средней продолжительности наблюдения 49 мес. средние показатели общей выживаемости составили 82 мес., медиана ОВ не была достигнута. Средние показатели ВБП после проведения СТЛТ достигли 79 мес. Однолетний локальный контроль отмечен в 100 % случаев. В 77 % случаев наблюдалась стабилизация процесса после курса лучевой терапии по критериям RECIST1.1, при этом у одного пациента из группы со стабилизацией через 46 мес. после облучения диагностирован продолженный рост опухоли. По данным систематического обзора результатов СТЛТ, у 589 первичных больных раком почки показатели локального контроля после облучения оказались выше 90 %, а токсичность 3–4-й степени не превышала 0–9 % [5]. В опубликованных исследованиях используются различные схемы фракционирования, при этом применяемые дозы варьируют от 25 до 26 Гр при облучении за одну фракцию, а при проведении СТЛТ за три-пять фракций СОД находится в диапазоне от 24 до 48 Гр. При использовании указанных режимов облучения токсичность 2–3-й степени определяется в 20 %, 3-й степени — не более 5 % [12]. В изученной нами группе больных снижение скорости клубочковой фильтрации через 12 мес. после проведенного лечения возникло у 29 % пациентов, максимально на 50 % от исходного уровня (у двух человек, 12 %), ни в одном случае снижение СКФ не привело к необходимости проведения гемодиализа.

Учитывая малое количество пациентов в данной статье, невозможно сделать полученные результаты основополагающими для лечения данной когорты. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют рекомендации по выбору оптимального режима фракционирования и величины СОД в различных клинических ситуациях. Ведутся работы по выявлению неблагоприятных молекулярных прогностических факторов, таких как ингибиторы апоптоза bcl-2, ген-супрессор p53, молекулы повреждения почек 1 (KIM-1) [3,13]. Сверхэкспрессия bcl-2 может играть роль в туморогенезе рака почки и указывать на резистентность опухоли к лучевой терапии [3]. Отмечается повышение экспрессии гена-супрессора p53, регулирующего апоптоз, у больных с злокачественными новообразованиями почек большого размера [3]. Повышенный уровень KIM-1 в плазме является фактором неблагоприятного прогноза независимо от степени распространенности опухолевого процесса [13]. Несмотря на активное применение и изучение СТЛТ за последнее время, остается много открытых вопросов, требующих решений, чем сейчас активно занимаются исследователи во всем мире.

Заключение

На основании анализа полученных нами данных можно сделать вывод о том, что применение СТЛТ у пациентов со злокачественным опухолевым поражением почки размерами от 4 до 7 см (соответствует категории T1b) является эффективным и безопасным методом локального воздействия и может рассматриваться в качестве самостоятельного варианта лечения у неоперабельных пациентов.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflicts 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 ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, протокол № 3 от 15.02.2018. Все пациенты 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 South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 3, February 15, 2018). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Сарычева М.М. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, составление черновика рукописи;
Важенин А.В. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Доможирова А.С. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Сабельникова Ж.Е. — получение и анализ фактических данных, техническое редактирование;
Ложков А.А. — обзор публикаций по теме 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
The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.
Sarycheva M.M. — study concept and design, statistical data analysis, drafting of the manuscript;
Vazhenin A.V. — analysis of the scientific work, critical revision with the incorporation of valuable intellectual content;
Domozhirova A.S. — analysis of the scientific work, critical revision with the incorporation of valuable intellectual content;
Sabelnikova Zh.E. — data acquisition and analysis, technical editing;
Lozhkov A.A. — review of the literature on the topic of the article, technical editing, bibliography preparation.
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. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Шевчук И.М., et al. Хирургические подходы к проведению органосохраняющих операций у больных раком почки. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2022; 3: 38-43.-DOI: 10.46393/27821714_2022_3_38. [Alexeev B. Ya., Nyushko K.M., Shevchuk I.M., et al. Surgical approaches to organ-preserving operations in patients with renal cancer. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2022; 3: 38-43.-DOI: 10.46393/27821714_2022_3_38 (In Rus)].
2. Yoshida K., Kobari Y., Iizuka J., et al. Robot-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal cell carcinoma in patients with severe chronic kidney disease. *Int J Urol*. 2022; 29(11): 1349-1355.-DOI: 10.1111/iju.14995.
3. Долгатова Е.С., Бобров И.П., Черданцева Т.М., et al. Почечно-клеточный рак — важнейшая проблема современной онкоурологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2022; 6-2: 34.-DOI: 10.17513/spno.32288. [Dolgatova E.S., Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., et al. Renal cell carcinoma — the major problem of modern oncourology. *Modern Problems of Science and Education*. 2022; 6-2: 34.-DOI: 10.17513/spno.32288 (In Rus)].
4. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. Что изменилось в клинических и практических рекомендациях по лечению онкоурологических заболеваний: почечно-клеточный рак. *Современная онкология*. 2023; 25(2): 151-154.-DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104. [Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya. Changes in clinical and practical guidelines for the treatment of oncourological diseases: renal cell carcinoma. *Modern Oncology*. 2023; 25(2): 151-154.-DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202104 (In Rus)].
5. Ali M., Mooi J., Lawrentschuk N., et al. The Role of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2022; 82(6): 613-622.-DOI: 10.1016/j.eururo.2022.06.017.
6. Степанович Е.А., Демешко П.Д., Поляков С.Л., et al. Стереотаксическая лучевая терапия при почечно-клеточном раке. Опыт и непосредственные результаты. *Злокачественные опухоли*. 2022; 12(3S1): 57-61.-DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-57-61. [Stepanovich E.A., Demeshko P.D., Polyakov S.L., et al. Stereotactic radiotherapy for renal cell carcinoma. Experience and immediate results. *Malignant Tumors*. 2022; 12(3S1): 57-61.-DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-57-61 (In Rus)].
7. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol*. 2022; 82: 399-410.-DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.006.
8. De La Pinta C., Latorre R.G., Fuentes R. SBRT in localized renal carcinoma: A review of the literature. *Anticancer Res*. 2022; 42(2): 667-674.-DOI: 10.21873/anticanres.15525.
9. Siva S., Louie A.V., Warner A., et al. Stereotactic body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: a systematic review and practice guideline from the International Society of Stereotactic Radiosurgery (ISRS). *Lancet Oncol*. 2024; 25(1): 18-28.-DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00513-2.
10. Swaminath A., Cheung P., Glicksman R.M., et al. Patient-reported quality of life following stereotactic body radiation therapy for primary kidney cancer — results from a prospective cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021; 33(7): 468-475.-DOI: 10.1016/j.clon.2021.03.002.
11. Siva S., Correa R.J.M., Warner A., Staehler M., et al. Stereotactic ablative radiotherapy for ≥T1b primary renal cell carcinoma: a report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 108(4): 941-949.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.06.014.
12. Sosa-Fajardo P., Blanco-Suarez J.M., Pineda-Munguía Á., et al. *Int J Urol*. 2023; 30(5): 437-445.-DOI: 10.1111/iju.15156.
13. Герштейн Е.С. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. Е.С. Герштейн, Д.С. Набережнов, А.А. Алферов, et al. *Онкоурология*. 2020; 16(4): 39-47.-DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47. [Gershtein E.S. The clinical significance of the kidney injury molecule KIM1 in the blood plasma of patients with renal cell carcinoma. E.S. Gershtein, D.S. Naberezhnov, A.A. Alferov, et al. *Oncourology.* 2020; 16(4): 39-47.-DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 15.05.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 21.07.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Марина Михайловна Сарычева / Marina M. Sarycheva / ORCID ID: 0000-0002-0284-275X; eLibrary SPIN: 6116-6776.

Андрей Владимирович Важенин / Andrey V. Vazhenin / ORCID ID: 0000-0002-7912-9039; eLibrary SPIN: 1350-9411.

Алла Сергеевна Доможирова / Alla S. Domozhirova / ORCID ID: 0000-0003-0806-3164; eLibrary SPIN: 2715-4236.

Жанна Евгеньевна Сабельникова / Zhanna E. Sabelnikova / ORCID ID: 0000-0001-9379-8063; eLibrary SPIN: 5969-0120.

Александр Александрович Ложков / Alexandr A. Lozhkov / ORCID ID: 0009-0008-0988-059X; eLibrary SPIN: 8393-9945.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2806

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.65-002-006:615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2806

© *И.П. Мошуров[1,2], Р.И. Мошуров[1], Д.Ю. Каменев[1,2], Н.В. Коротких[1,2], Н.А. Знаткова[1], А.Ю. Богомолова[1], Д.А. Каприн[3]*

Анализ эффективности и переносимости лучевой терапии у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования

[1]Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной научно-клинический онкологический центр», г. Воронеж, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, Российская Федерация
[3]ФГБОУ ВО РГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань, Россия

© *Ivan P. Moshurov[1,2], Ruslan I. Moshurov[1], Dmitry Yu. Kamenev[1,2], Natalia V. Korotkikh[1,2], Natalia A. Znatkova[1], Angelina Yu. Bogomolova[1], Dmitry A. Kaprin[3]*

Analysis of the Efficacy and Tolerability of Radiation Therapy in Patients with Localized and Locally Advanced Prostate Cancer at High and Very High Risk of Progression

[1]Voronezh Regional Scientific and Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, the Russian Federation
[2]N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, the Russian Federation
[3]FSBE HE “I.P. Pavlov Ryazan State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Ryazan, Russia

Введение. У впервые выявленных больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска прогрессирования лучевая терапия (ЛТ) выходит на первое место. В зависимости от способа подведения дозы к опухоли, ЛТ может быть реализована на аппаратах дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и в сочетании ДЛТ с брахитерапией (СЛТ).

Цель. Анализ эффективности и токсичности лучевого лечения пациентов РПЖ высокого риска прогрессирования.

Материалы и методы. В исследование включены 362 пациента с РПЖ высокого и очень высокого риска, получившие лучевое лечение по радикальной программе. Все пациенты были стратифицированы на две группы. В первую группу включены 229 больных РПЖ, пролеченных методом СЛТ. Суммарная очаговая доза (СОД) на предстательную железу (ПЖ) составила 66 Гр, EQD2 (эквивалентная доза при стандартном фракционировании 2 Гр на фракцию) — 111,7 Гр, СОД на регионарные лимфатические узлы (ЛУ) — 46 Гр. Вторую группу составили 133 пациента, получившие только ДЛТ, СОД на ПЖ 74–81 Гр, СОД на ЛУ 46–50 Гр. ДЛТ в обеих группах реализовывалась с применением технологии объемно-модулированной ротационной лучевой терапии (VMAT).

Результаты. Общая медиана наблюдения составила 112 ± 6,7 мес. Пятилетняя общая выживаемость в первой группе составила 92,2 %, во второй — 89,1 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в первой группе — 89,3 %, во второй — 64,4 % ($p < 0,05$). Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость в первой группе составила 94,3 %, во второй группе — 90,6 %. Осложнения со стороны мочевыводящих путей 1–2 степени отмечались в первой группе в 17 %, во второй — в 12,6 % случаев. Осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта 1–2 степени были

Introduction. In newly diagnosed patients with high-risk localized and locally advanced prostate cancer (PCa), radiation therapy (RT) is the treatment of choice. Depending on the method of dose delivery, RT can be administered as external beam radiation therapy (EBRT) alone or combined with brachytherapy (CRT).

Aim. To evaluate the efficacy and toxicity of radiation therapy in patients with high-risk PCa.

Materials and Methods. The study included 362 patients with high- and very high-risk PCa who received radical radiation therapy. All patients were stratified into two groups. Group 1 comprised 229 patients treated with CRT. The total dose to the prostate was 66 Gy (EQD2 111.7 Gy), and the total dose to the regional lymph nodes was 46 Gy. Group 2 comprised 133 patients treated with EBRT alone, with a total dose of 74–81 Gy to the prostate and 46–50 Gy to the lymph nodes. In both groups, EBRT was delivered using volumetric modulated arc therapy (VMAT).

Results. The median follow-up was 112 ± 6.7 months. The 5-year overall survival (OS) was 92.2 % in Group 1 and 89.1 % in Group 2. The 5-year biochemical relapse-free survival (bRFS) was significantly higher in Group 1: 89.3 vs 64.4 % ($p < 0.05$). The 5-year cancer-specific survival (CSS) was 94.3 and 90.6 %, respectively. Grade 1–2 genitourinary toxicity was observed in 17 % of patients in Group 1 and 12.6 % in Group 2. Grade 1–2 gastrointestinal toxicity was significantly more frequent in Group 2: 6.4 % vs 0.9 % ($p < 0.05$). No grade 3–4 toxicity was observed in either group. Increased urinary

зарегистрированы в первой группе в 0,9 %, во второй — 6,4 % случаев ($p < 0,05$). Осложнений 3–4 степени во обеих группах отмечено не было. Учащенное мочеиспускание наблюдалось в 34,1 и 31,6 % соответственно. В первой группе пациенты набрали 10,2 ± 2,6 балла по шкале International Prostate Symptom Score, во второй — 8,6 ± 1,2, что говорит об удовлетворительных показателях мочеиспускания во обеих группах. Средний балл Quality of Life составил 2,7 ± 0,7 в первой группе, 3,4 ± 0,8 — во второй группе.

Выводы. При выборе тактики лучевого лечения пациентов РПЖ высокого риска предпочтительно применение СЛТ.

Ключевые слова: лучевая терапия; рак предстательной железы; дистанционная лучевая терапия; внутритканевая лучевая терапия; брахитерапия

Для цитирования: Мошуров И.П., Мошуров Р.И., Каменев Д.Ю., Коротких Н.В., Знаткова Н.А., Богомолова А.Ю., Каприн Д.А. Анализ эффективности и переносимости лучевой терапии у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1210-1218.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2806

frequency was reported in 34.1 and 31.6 % of patients, respectively. The mean International Prostate Symptom Score (IPSS) was 10.2 ± 2.6 in Group 1 and 8.6 ± 1.2 in Group 2, indicating satisfactory urinary function in both groups. The mean Quality of Life (QoL) score was 2.7 ± 0.7 in Group 1 and 3.4 ± 0.8 in Group 2.

Conclusion. CRT is the preferred treatment strategy for patients with high-risk PCa.

Keywords: radiation therapy; prostate cancer; external beam radiation therapy; interstitial radiation therapy; brachytherapy

For Citation: Ivan P. Moshurov, Ruslan I. Moshurov, Dmitry Yu. Kamenev, Natalia V. Korotkikh, Natalia A. Znatkova, Angelina Yu. Bogomolova, Dmitry A. Kaprin. Analysis of the efficacy and tolerability of radiation therapy in patients with localized and locally advanced prostate cancer at high and very high risk of progression. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2026; 72(5): 1210-1218.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2806

✉ Контакты: Каменев Дмитрий Юрьевич, kamenev_dmitrii@mail.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) продолжает удерживать лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения. По данным на 2022 г., во всем мире ежегодно регистрировалось около 1,4 млн новых случаев РПЖ [1]. В 2024 г. в России выявлено 65 200 новых случаев РПЖ. На стадии локализованного опухолевого процесса (I–II стадия) рак диагностирован в 67,3 % случаев (43 880 случаев) [2]. Пациентам с впервые выявленным РПЖ без наличия отдаленных метастазов возможны такие терапевтические опции, как хирургическое или лучевое лечение (ЛТ) [3]. На сегодняшний день перед врачом-радиотерапевтом встает вопрос о выборе тактики ЛТ и способе подведение дозы к опухоли предстательной железы (ПЖ), что обуславливает актуальность анализа эффективности и переносимости ЛТ локализованного и местнораспространенного РПЖ, особенно в группе пациентов неблагоприятного прогноза [4].

В зависимости от расстояния источника ионизирующего источника, от мишени выделяют два вида ЛТ: дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и внутритканевую брахитерапию (ВБТ) [5].

ДЛТ является неинвазивной процедурой, требующей проведения нескольких десятков последовательных фракций на протяжении трех-семи недель в зависимости от режима фракционирования дозы. Согласно современным тенденциям в лучевом лечении РПЖ, суммарная очаговая доза (СОД), необходимая для эрадикации рака предстательной железы, составляет 74–81 Гр [3].

Брахитерапия — инвазивная процедура, при которой источник излучения имплантируется непосредственно в опухоль ПЖ, что позволяет эскалировать СОД в ПЖ. В России брахитерапия источником Ir192 высокой мощности дозы (БВМД) внедрена в практическую деятельность Российским научным центром рентгенорадиологии в 2008 г. [6]. Ввиду возможности подведения ультравысоких доз облучения, БВМД считается более эффективной с точки зрения радиобиологии в сравнении с ДЛТ, так как аденокарцинома ПЖ имеет отношение α/β, характеризующее зависимость радиологических свойств опухоли от режима фракционирования дозы, равным 1,5 (1,2–3). В случаях, когда отношение α/β в опухоли ниже, чем для здоровых тканей, применение режимов гипофракционирования увеличивает терапевтическую эффективность [7].

Объем облучения при локализованном и местнораспространенном РПЖ определяется исходя из группы риска прогрессирования, к которой относится пациент [8].

У пациентов с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования возможно использование БВМД в режиме монотерапии в СОД 30 Гр за две фракции с интервалом две-три недели [5]. В случаях, когда диагностируют первичный РПЖ высокого риска, проводят ДЛТ в СОД не менее 44 Гр на ПЖ и лимфатические коллекторы малого таза в сочетании с БВМД в виде одной или нескольких фракций [9]. Это связано с тем, что, согласно предложениям M. Roach и соавт. (1994), у пациентов с высокой вероятностью прогрессии заболевания риск микроскопического распространения опухолевых эмболов по региональным лимфатическим сосудам составляет более 15 % [10].

РПЖ — гетерогенное заболевание, которое может проявляться как хронический процесс. РПЖ низкого риска прогрессирования характе-

ризуется благоприятным прогнозом независимо от выбранной лечебной тактики [11]. Иная ситуация складывается у пациентов с высоким риском прогрессирования РПЖ: в этой группе опухолевый процесс нередко приобретает агрессивное течение, а вероятность летального исхода может достигать 70 %. Указанное обстоятельство определяет особую актуальность изучения отдаленных результатов ЛТ именно у данной категории больных [12].

Материалы и методы

Исследование было реализовано на базе Воронежского областного научно-клинического центра с использованием аппаратов для лучевой терапии GammaMed iX plus, Halcyon и TrueBeam. В исследование включено 362 пациента с локализованным и местнораспространенным РПЖ высокого риска прогрессирования T1-3N0M0, получившие лучевое лечение по радикальной программе в период с 2013 по 2019 гг. Средний возраст мужчин в общей когорте на момент проведения лечения составлял 64 ± 7,6 года. Критерии включения в исследование: наличие морфологически подтвержденного РПЖ; установленная локализованная или местнораспространенная форма РПЖ по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ–КТ); наличие одного или нескольких признаков, относящих пациентов к группе высокого и крайне высокого риска прогрессирования, таких как стадия T3, степень дифференцировки опухоли ISUP (International Society of Urological Pathology) 4 или 5, уровень простат-специфического антигена (ПСА) более 20 нг/мл крови. В адъювантном периоде всем пациентам была проведена андроген-депривационная терапия, которая после облучения продолжалась в течение 24–36 мес.

В зависимости от способа подведения дозы, все больные были стратифицированы на две группы. В первую группу включены 229 пациента РПЖ, пролеченные методом сочетанной ЛТ (СЛТ) — дистанционной ЛТ на область таза с дополнительным облучением предстательной железы с помощью внутритканевой БВМД, которая проводилась в режиме двух фракций по 10 Гр каждая, EQDα/β2 — 65,7 Гр. У пациентов, имеющих наличие очаговой патологии ПЖ по данным T2-взвешенных изображений на мпМРТ, осуществлялось аппаратное совмещение изображений (*fusion*) УЗИ и мпМРТ, их оконтуривание и эскалация дозы облучения до 120–140 % от предписанной дозы. ДЛТ выполнялась в режиме 23–25 фракций до СОД 46–50 Гр и включала в себя ПЖ, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки, лимфатические коллекторы малого таза. Таким образом, суммарная эквивалентная дозы (EQDα/β2) на ПЖ составила 111,7 Гр, на тазовые ЛУ — 46–50 Гр.

Вторую группу составили 133 пациента, получившие ДЛТ на область ПЖ в СОД 74–81 Гр, облучение тазовых ЛУ в СОД 46–50 Гр при классическом фракционировании дозы.

ДЛТ в обеих группах реализовалась с применением технологии VMAT. После стандартной подготовки пациента (наполненный мочевой пузырь, пустая прямая кишка), его иммобилизации с использованием фиксирующих устройств (подколенника, фиксатора стоп) проводилась КТ/МРТ-топометрия с толщиной среза 2,0–2,5 мм с внутривенным контрастированием. Осуществлялся ежедневный контроль положения пациента на лечебном столе с помощью системы компьютерной томографии в конусном пучке (CBCT). Учитывалась лучевая нагрузка на приоритетные органы риска: прямую кишку, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал, уретру, луковицу полового члена. Нагрузка на критические органы проводилась в пределах допустимой толерантности в соответствии с критериями QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл.

Динамическое наблюдение осуществлялось каждые 3 мес. после лечения. Контрольное обследование включало определение уровня ПСА, заполнение опросников IPSS (International Prostate Symptom Score), МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции), трансректальное ультразвуковое исследование. С целью диагностики локального рецидива и/или отдаленного метастазирования выполнялись мпМРТ с контрастированием и остеосцинтиграфия (ОФЭКТ–КТ).

Оценка эффективности проводилась по показателям общей выживаемости (ОВ), канцерспецифической выживаемости (КСВ) и выживаемости без прогрессии (БРВ). Для оценки выживаемости применяли метод Каплана — Майера. При расчете достоверности данных использовали логранговый критерий. БРВ оценивали на основании критериев Phoenix. За событие был определен подъем уровня ПСА более чем на 2 нг/мл от минимального значения после облучения (биохимический рецидив) и/или инструментального выявления локального рецидива и/или отдаленного прогрессирования заболевания. Статистический анализ был выполнен с использованием программы STATISTICA v.10.

Оценку токсичности радиотерапии проводили в соответствии с классификацией RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group /

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	СЛТ	ДЛТ
N	229	133
Возраст	64 ± 6,4	72 ± 7,1
Стадия		
T1a–T2a (I стадия)	34	18
T2b–T2c (II стадия)	155	99
T3a–T3b (III стадия)	40	16
Индекс Глисона		
G1 — Глисон 5–6	47	49
G2 — Глисон 7 (3 + 4) и (4 + 3)	106	67
G3 — Глисон 8–10	76	17
Инициальный ПСА		
Менее 10 нг/мл	51	45
10–20 нг/мл	114	63
Более 20 нг/мл	64	25
Группа риска прогрессирования		
Высокий риск	147	75
Очень высокий риск	82	58

Table. Patient characteristics

Characteristic	CRT	EBRT
N	229	133
Age, years	64 ± 6.4	72 ± 7.1
Stage		
T1a–T2a	34	18
T2b–T2c	155	99
T3a–T3b	40	16
Gleason score		
G1 — Gleason 5–6	47	49
G2 — Gleason 7 (3 + 4) and (4 + 3)	106	67
G3 — Gleason 8–10	76	17
Initial PSA		
< 10 ng/mL	51	45
10–20 ng/mL	114	63
> 20 ng/mL	64	25
Risk group for progression		
High risk	147	75
Very high risk	82	58

European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Для оценки качества мочеиспускания использовался опросник международной шкалы оценки простатических симптомов IPSS (International Prostate Symptom Score). Качество жизни оценивалось с применением опросника качества жизни QoL (Quality of Life). Опрос респондентов и набор медицинских данных для обработки статистических данных осуществлялся с августа по декабрь 2025 г.

Результаты

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена ЛТ по радикальной программе. Период наблюдения за пациентами составил от 72 до 144 мес. Медиана — 112 ± 6,7 мес. Исходной точкой являлась дата начала ЛТ. В качестве конечной точки считалось время последнего контакта, выявления локорегионарного, отдаленного или биохимического рецидива заболевания.

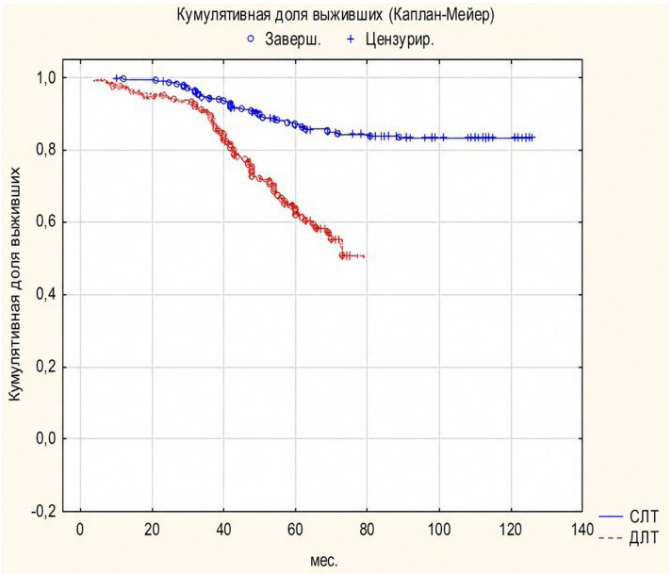


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от метода лечения (p = 0,0022)
Fig. 1. Relapse-free survival by treatment method (p = 0.0022)

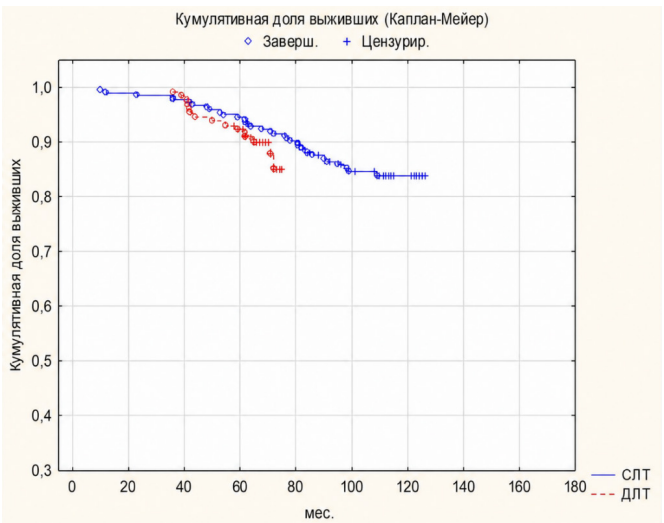


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от метода лечения (p = 0,14)
Fig. 2. Overall survival by treatment method (p = 0.14)

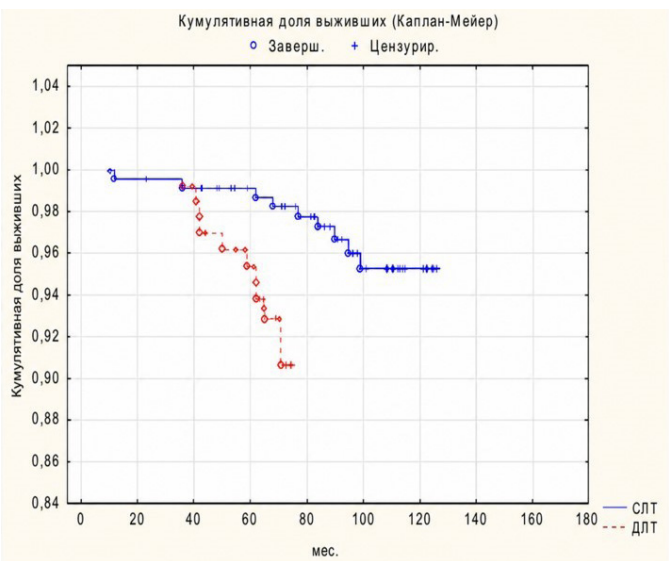


Рис. 3. Канцерспецифическая выживаемость в зависимости от метода лечения (p = 0,062)
Fig. 3. Cancer-specific survival by treatment method (p = 0.062)

За время наблюдения после СЛТ было зарегистрировано 30 (13,1 %) случаев биохимического рецидива, 2 (0,9 %) локального рецидива и 8 (3,5 %) регионарных рецидивов. После ДЛТ выявлено 44 (33,1 %) случая биохимических рецидивов, 5 (3,8 %) локальных рецидивов, 9 (6,8 %) — генерализации РПЖ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе СЛТ составила 89,3 %, в группе ДЛТ — 64,4 % (p = 0,0034). Семилетняя БРВ в группе СЛТ — 82,5 %, в группе ДЛТ — 56,3 % (p = 0,0022) (рис. 1). Медиана безрецидивной выживаемости не достигнута в обеих группах.

За время наблюдения 33 пациента погибло по различным причинам, не связанным с основным заболеванием. Пятилетняя общая выживаемость в группе СЛТ достигла 92,2 %, в группе ДЛТ — 89,1 % (p = 0,14) (рис. 2).

От РПЖ умерло 25 пациентов: в группе СЛТ — в 13, в группе ДЛТ — в 12 случаях. Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость после СЛТ достигла 94,3 %, после ДЛТ — 90,6 % (p = 0,062) (рис. 3).

Токсичность. Поздних лучевых осложнений со стороны мочевыводящих путей (МВП) и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) III–IV степени отмечено не было. МВП осложнения 1–2 степени отмечались после СЛТ в 17 %, после ДЛТ — в 12,6 % случаев (p = 0,075). Осложнения со стороны ЖКТ 1–2 степени были зарегистрированы после СЛТ в 0,9 %, после ДЛТ — в 6,4 % случаев (p = 0,009). Осложнений 3–4 степени в обеих группах отмечено не было. К осложнениям со стороны МВП 1–2 степени по шкале RTOG относили дизурию, учащенное мочеиспускание, никтурию, императивные позывы. К ЖКТ-осложнениям 1–2 степени относили учащенный стул, ректальный дискомфорт, минимальное ректальное кровотечение, не требующее медикаментозной коррекции. Учащенное мочеиспускание наблюдалось в 34,1 и 31,6 % в первой и второй группе соответственно. В группе СЛТ пациенты набрали 10,2 ± 2,6 балла по шкале IPSS, в группе ДЛТ — 8,6 ± 1,2, что говорит об удовлетворительных показателях мочеиспускания в обеих группах. Качество жизни оценивалось при помощи опросника QoL. Средний балл QoL составил 2,7 ± 0,7 в первой группе, во второй — 3,4 ± 0,8.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют существенные различия в эффективности двух подходов к лучевому лечению пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ высокого риска прогрессирования. Комбинация современных методов ЛТ, таких как ДЛТ и БВМД, позволяет увеличить терапевтическую дозу в ПЖ при сохранении приемлемого уровня токсичности для окружающих органов. Пятилетняя БРВ в группе СЛТ составила 89,3 против 64,4 % в группе ДЛТ (p = 0,0034), что статистически значимо свидетельствует о преимуществе комбинированного подхода при среднем периоде наблюдения 112 ± 6,7 мес.

Полученные данные согласуются с теоретическими основами радиобиологии. Учитывая низкое отношение α/β (1,5 Гр; диапазон — 1,2–3 Гр) для аденокарциномы ПЖ, применение режимов гипофракционирования при БВМД обеспечивает повышение терапевтического эффекта. В группе СЛТ СОД на ПЖ достигала 66 Гр с эквивалентной дозой EQD2 111,7 Гр, что позволило эскалировать радиотерапевтическое воздействие на опухоль при минимизации токсичности на здоровые ткани. Использование технологии *fusion*-изображений (МРТ/УЗИ) при планировании БВМД обеспечило более точную визуализацию очаговых поражений и возможность локального увеличения дозы до 120–140 % от предписанной, что могло способствовать улучшению локального контроля заболевания.

Анализ семилетней БРВ показал сохранение преимущества СЛТ: 82,5 % в группе комбинированной терапии против 56,3 % в группе ДЛТ (p = 0,0022). За период наблюдения в группе СЛТ зарегистрировано 13,1 % биохимических рецидивов против 33,1 % в группе ДЛТ, что подчеркивает клиническую значимость выбора метода лечения. Низкая частота локальных рецидивов в группе СЛТ (0,9 %) по сравнению с группой ДЛТ (3,8 %) подтверждает эффективность локальной эскалации дозы при инвазивной имплантации источников излучения.

Общая выживаемость на пятилетнем сроке наблюдения составила 92,2 % в группе СЛТ и 89,1 % в группе ДЛТ (p = 0,14). КСВ в группе СЛТ составила 94,3 против 90,6 % в группе ДЛТ (p = 0,062), что соответствует современным международным стандартам лечения и подтверждает безопасность обоих методов. Примечательно, что в обеих группах не зарегистрировано осложнений 3–4 степени, что свидетельствует о надлежащем планировании ЛТ и контроле дозовых нагрузок на органы риска.

Профиль токсичности различался между группами. Осложнения со стороны МВП 1–2 степени чаще встречались в группе СЛТ (17 против 12,6 %, p = 0,075), что объясняется инвазивной природой процедуры брахитерапии и возможным локальным воспалительным ответом ткани ПЖ. Осложнения со стороны ЖКТ 1–2 степени

достоверно чаще наблюдались в группе ДЛТ (6,4 против 0,9 %, p = 0,009), что может быть связано с большей лучевой нагрузкой на прямую кишку при ДЛТ, несмотря на применение технологии VMAT.

Функциональные исходы, оцененные по шкале IPSS, показали удовлетворительные показатели мочеиспускания в обеих группах (10,2 ± 2,6 балла в группе СЛТ против 8,6 ± 1,2 в группе ДЛТ), что находится в приемлемом диапазоне. Частота учащенного мочеиспускания составила 34,1 % в группе СЛТ и 31,6 % в группе ДЛТ, что соответствует известным побочным эффектам лучевой терапии в малом тазу. Оценка качества жизни по шкале QoL выявила незначительные различия между группами (2,7 ± 0,7 против 3,4 ± 0,8 соответственно), свидетельствуя о хорошей переносимости обоих методов пациентами.

Особенностью настоящего исследования является большой объем когорты (362 пациента) и длительный период наблюдения (112 ± 6,7 мес.), что обеспечило достаточную статистическую мощность для выявления различий между группами. Гетерогенность групп по возрасту (64 ± 6,4 года в группе СЛТ против 72 ± 7,1 года в группе ДЛТ) потребовала бы дополнительной стратификации, однако лучшие результаты в группе СЛТ сохраняются, несмотря на более молодой возраст пациентов в этой группе, что усиливает доказательность преимущества данного метода.

Применение современных технологий физико-дозиметрического планирования (VMAT, *fusion*-изображений), ежедневного контроля положения пациента при помощи системы MV CBCT и учета толерантности органов риска обеспечило отличный профиль безопасности в обеих группах.

Превосходство СЛТ в достижении локального контроля подтверждает целесообразность применения комбинированного подхода при лечении пациентов с высоким и очень высоким риском прогрессирования заболевания.

В соответствии с текущими рекомендациями ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology), СЛТ является стандартным методом лечения рака предстательной железы высокого риска прогрессирования. Руководство ESTRO / EAU / EORTC (2020) рекомендует проведение ВБТ с СОД 5–15 Гр за фракцию, подводимыми за одну-три фракции, в сочетании с режимами ДЛТ СОД 45–50,4 Гр, РОД 1,8–2 Гр [9, 13].

Результаты исследования согласуются с данными международной литературы и могут служить основанием для рекомендации СЛТ в качестве предпочтительного метода для пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ неблагоприятного прогноза.

Заключение

В исследовании, включившем 362 пациента с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования с медианой наблюдения 112 ± 6,7 мес., был проведен анализ эффективности и безопасности различных вариантов лучевого лечения РПЖ. Сочетанная лучевая терапия продемонстрировала статистически значимое преимущество перед дистанционной лучевой терапией в с точки зрения выживаемости без биохимического рецидива: пятилетняя БРВ — 89,3 против 64,4 % (p = 0,0034); семилетняя БРВ — 82,5 против 56,3 % (p = 0,0022).

Эти данные подтверждают преимущества, которые дает локальная эскалация дозы при использовании БВМД. Показатели пятилетней ОВ (92,2 против 89,1 %; p = 0,14) и КСВ (94,3 против 90,6 %; p = 0,062) не достигли статистической значимости между группами, однако демонстрируют тенденцию в пользу СЛТ.

Оба метода лечения характеризуются приемлемым профилем безопасности — осложнений 3–4 степени не зарегистрировано ни в одной из групп. Отмечены различия в профиле токсичности: МВП-осложнения 1–2 степени чаще встречались при СЛТ (17 против 12,6 %; p = 0,075), что связано с инвазивным характером брахитерапии; ЖКТИ-осложнения 1–2 степени достоверно чаще наблюдались после ДЛТ (6,4 против 0,9 %; p = 0,009), что обусловлено большей лучевой нагрузкой на прямую кишку.

Показатели по шкалам IPSS и QoL в обеих группах находились в удовлетворительном диапазоне, существенных клинически значимых различий между группами не выявлено.

Таким образом, сочетанная лучевая терапия может быть рекомендована в качестве предпочтительного метода радикального лечения у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки при написании данной статьи.
Funding
The authors confirm that the work received no external funding.

Участие авторов
Мошуров И.П., Каменев Д.Ю., Каприн Д.А. — создание концепции научной работы; идея публикации;
Мошуров Р.И., Знаткова Н.А., Коротких Н.В. — проверка текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;
Каменев Д.Ю., Коротких Н.В., Богомолова А.Ю. — лечение, ведение больных, статистическая обработка данных. 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
Moshurov I.P., Kamenev D.Yu., Kaprin D.A. — development of the study concept, idea for publication;
Moshurov R.I., Znatkova N.A., Korotkikh N.V. — critical review of the manuscript with the addition of valuable intellectual content.
Kamenev D.Yu., Korotkikh N.V., Bogomolova A.Yu. — patient treatment and management, statistical data analysis.
All authors approved the final version of the article prior to 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 were appropriately investigated and resolved.

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: 10.3322/caac.21834.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2024 г. (заболеваемость и смертность). Москва. 2025: 144.-URL: https://oncology.ru/service/statistics/condition/2024.pdf. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2024 (incidence and mortality). Moscow. 2025: 144.-URL: https://oncology.ru/service/statistics/condition/2024.pdf (In Rus)].
3. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3 (5.04.2026). [Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Clinical Guidelines. Prostate Cancer.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/12_3 (5.04.2026) (In Rus)].
4. D'Amico A.V., Whittington R., Malkovicz S.B., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998; 280(11): 969-974.-DOI: 10.1001/jama.280.11.969.
5. Новиков С.Н., Ощепков В.Н., Канаев С.В., et al. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомощностной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017; (3): 10-22.-URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30556989. [Novikov S.N., Oshchepkov V.N., Kanaev S.V. Recommendations for prostate cancer treatment using high-dose-rate brachytherapy. Expert meeting, November 17, 2016, Moscow. *Experimental and Clinical Urology*. 2017; (3): 10-22.-URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30556989. (In Rus)].
6. Каприн А.Д., Паньшин Г.А. Внутритканевая лучевая терапия рака предстательной железы с применением источника высокой мощности дозы Ir-192 (медицинская технология). Москва. 2010. ISBN: 978-5-9704-1234-5. [Kaprin A.D., Panshin G.A. Interstitial radiation therapy of prostate cancer using high-dose-rate Ir-192 source (medical technology). Moscow. 2010. ISBN: 978-5-9704-1234-5 (In Rus)].
7. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., et al. Сравнительная оценка результатов брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в лечении локализованного рака предстательной железы. Онкология. *Журнал им. П.А. Герцена*. 2020; 9(3): 10-16.-DOI: 10.17116/onkolog2020903110. [Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybulsky A.D. Comparative assessment of results of high and low dose brachytherapy in the treatment of localized prostate cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020; 9(3): 10-16.-DOI: 10.17116/onkolog2020903110 (In Rus)].
8. Хмелевский Е.В. Рак предстательной железы. В кн.: Стандарты лучевой терапии. Под ред. А.Д. Каприна, А.А. Костина, Е.В. Хмелевского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 191–201.-ISBN: 978-5-9704-5109-3. [Khmelevskiy E.V. Prostate cancer. In: Radiation therapy standards. Kaprin A.D., Kostin A.A., Khmelevskiy E.V., eds. Moscow: GEOTAR-Media Publ. 2019; 191–201.-ISBN: 978-5-9704-5109-3 (In Rus)].
9. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A.et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*. 2013; 107(3): 325-332.-DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.002.
10. Roach M., 3rd, Hanks G., Thames H., Jr., et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 28(1): 33-37.-DOI: 10.1016/0360-3016(94)90138-4.
11. Мошуров И.П., Каменев Д.Ю., Коротких Н.В. Отдаленные результаты лечения больных раком предстательной железы, перенесших лучевую терапию в сочетанном варианте. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2025; 14(3): 14-19.-DOI: 10.17116/onkolog20251403114. [Moshurov I.P., Kamenev D.Yu., Korotkikh N.V. Long-term results of treatment of prostate cancer patients who underwent combined radiation therapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2025; 14(3): 14-19.-DOI: 10.17116/onkolog20251403114 (In Rus)].
12. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(12): 1355-1369.-URL: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/12/article-p1288.xml.
13. Henry A., Pieters B.R., André Siebert F., Hoskin P. GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines. *Radiother Oncol*. 2022; 167: 244-251.-DOI: 10.1016/j.radonc.2021.12.047.

Поступила в редакцию / Received / 27.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 28.10.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Иван Петрович Мошуров / Ivan P. Moshurov / ORCID ID: 0000-0003-1333-5638; eLibrary SPIN: 3883-6042

Руслан Иванович Мошуров / Ruslan I. Moshurov / ORCID ID: 0000-0002-5676-4224; eLibrary SPIN: 2134-1092

Дмитрий Юрьевич Каменев / Dmitry Yu. Kamenev / ORCID ID: 0000-0001-9774-9496; eLibrary SPIN: 2478-7289

Наталия Викторовна Коротких / Natalia V. Korotkikh / ORCID ID: 0000-0002-0308-513X; eLibrary SPIN: 2212-6667.

Наталья Анатольевна Знаткова / Natalia A. Znatkova / ORCID ID: 0000-0001-5771-0079.

Ангелина Юрьевна Богомолова / Angelina Yu. Bogomolova / ORCID ID: 0000-0002-3057-7340; eLibrary SPIN: 6938-7290.

Каприн Дмитрий Андреевич / Dmitry A. Kaprin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1490-0427; eLibrary SPIN: 1109-5565

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.831-006.6.
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2686

© Г.А. Паньшин, Е.Ю. Кандакова, С.Ю. Мельник

Отдаленные результаты лечения медуллобластомы головного мозга у взрослых пациентов, получавших радиотерапию на фоне комплексного лечения: современный опыт работы в крупном федеральном онкологическом центре

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Georgiy A. Pan'shin, Elena Yu. Kandakova, Sergei Yu. Melnik

Long-Term Outcomes of Brain Medulloblastoma Treatment in Adult Patients Receiving Radiation Therapy as Part of Comprehensive Treatment: Current Experience at a Major Federal Cancer Center

Russian Scientific Center of Radiology, Moscow, the Russian Federation

Введение. В настоящее время в России отсутствует обширная статистика и, соответственно, нет адекватных результатов специального противоопухолевого лечения взрослых пациентов с медуллобластомой. Это связано, в основном, с весьма редкой формой данного вида злокачественных опухолей головного мозга у совершеннолетних больных по сравнению с детским контингентом населения страны. Эти пациенты лечатся в рамках уже разработанных педиатрических исследований. Вместе с тем опубликованные данные свидетельствуют о важных различиях между медуллобластомой у детей и взрослых пациентов с точки зрения биологии опухоли, общей стратегий лечения и предикторов исхода.

Цель. Проанализировать выживаемости взрослых пациентов с первичной медуллобластомой головного мозга после проведенного специального лечения в зависимости от основных прогностических факторов.

Материалы и методы. В работе проанализированы пятнадцатилетние итоги (2010–2024) ретроспективного нерандомизированного когортного исследования комплексного лечения 87 взрослых пациентов с первичной медуллобластомой головного мозга.

Результаты. Общий размер выборки при проведении ретроспективного анализа комплексного лечения пациентов с диагнозом медуллобластома составил 87 случаев, в которых 22 (25,2 %) пациента умерли, а 65 (74,7 %) продолжали отмечаться на момент последнего наблюдения. Медиана общей выживаемости составила 97,08 мес. (95 %-ный ДИ: 76,521–117,648). Оценка безрецидивной выживаемости также проводилась среди всех 87 случаев. У 44 пациентов (50,6 %) возник рецидив опухоли, а 43 (49,4 %) человека продолжали наблюдаться без наличия рецидива основного заболевания. При этом медиана безрецидивной выживаемости составила 42,94 мес. (95 %-ный ДИ: 31,115–54,776).

Выводы. Объем операции и гистологическая картина опухоли, в том числе и с ее молекулярной детализацией, не влияли на продолжительность как общей, так и безрецидивной выживаемости взрослых пациентов. Использование разовой очаговой дозы фракционирования, составляющей 1,8 Гр, оказалось статистически значимо эффективнее режимов в 2,0 и 2,5 Гр в плане влияния на безрецидивную

Introduction. Currently, there is a lack of comprehensive statistics and, consequently, adequate outcomes of specialized antitumor treatment for adult patients with medulloblastoma in Russia. This is primarily attributable to the extreme rarity of this malignant brain tumor in the adult population compared with the pediatric population. Adult patients are treated within the framework of established pediatric protocols. However, published data indicate important differences between medulloblastoma in children and adults with respect to tumor biology, overall treatment strategies, and outcome predictors.

Aim. To analyze survival in adult patients with primary brain medulloblastoma after specialized treatment, according to major prognostic factors.

Material and Methods. This study analyzed the 15-year results (2010–2024) of a retrospective non-randomized cohort study of comprehensive treatment in 87 adult patients with primary brain medulloblastoma.

Results. The total sample for the retrospective analysis comprised 87 patients with medulloblastoma who received comprehensive treatment: 22 (25.2 %) patients died, and 65 (74.7 %) remained under follow-up at the time of the last assessment. Median overall survival was 97.08 months (95 % CI: 76.521–117.648). Disease-free survival was also assessed in all 87 cases: tumor recurrence occurred in 44 (50.6 %) patients, while 43 (49.4 %) patients remained under follow-up without recurrence of the underlying disease. Median disease-free survival was 42.94 months (95 % CI: 31.115–54.776).

Conclusions. The extent of surgery and the histological features of the tumor, including molecular characterization, did not affect overall or disease-free survival in adult patients. A single fraction dose of 1.8 Gy was statistically significantly more effective than 2.0 Gy and 2.5 Gy regimens with respect to disease-free survival in adult patients (p = 0.01). Irradiation of the entire posterior cranial fossa was associated with a sig-

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2686

выживаемость взрослых пациентов (p = 0,01). Установлено, что облучение всей задней черепной ямки способствует достоверному увеличению безрецидивной выживаемости пациентов по сравнению с облучением лишь ложа опухоли или ее остатка после хирургического этапа комплексного лечения.

Ключевые слова: нейроонкология; медуллобластома взрослых пациентов; радиотерапия; краниоспинальное облучение; прогностические факторы; результаты

Для цитирования: Паньшин Г.А., Кандакова Е.Ю., Мельник С.Ю. Отдаленные результаты лечения медуллобластомы головного мозга у взрослых пациентов, получавших радиотерапию на фоне комплексного лечения: современный опыт работы в крупном федеральном онкологическом центре. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1219–1226.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2686

nificant improvement in disease-free survival compared with irradiation of the tumor bed alone or the residual tumor after the surgical stage of comprehensive treatment.

Keywords: neuro-oncology; adult medulloblastoma; radiotherapy; craniospinal irradiation; prognostic factors; outcomes

For Citation: Georgiy A. Pan'shin, Elena Yu. Kandakova, Sergei Yu. Melnik. Long-term outcomes of brain medulloblastoma treatment in adult patients receiving radiation therapy as part of comprehensive treatment: Current experience at a major Federal cancer center. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1219–1226.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2686

✉ Контакты: Паньшин Георгий Александрович, g.a.panshin@mail.ru

Введение

Впервые описанная Бейли и Кушингом в 1925 г. медуллобластома (МБ) [1] как один из видов злокачественных новообразований головного мозга, формирующаяся из незрелых клеток нейроглии, является редкой злокачественной эмбриональной опухолью, локализующейся в задней черепной ямке и относящейся к семейству примитивных нейроэктодермальных опухолей (PNET — Primitive NeuroEctodermal Tumor). При этом она представляет собой весьма гетерогенную, агрессивную и инвазивную злокачественную опухоль, возникающую в мозжечке, которая является наиболее распространенной опухолью головного мозга у детей. На ее долю которой приходится почти 20 % всех детских злокачественных новообразований данной локализации [2].

Следует подчеркнуть, что возраст пациента в начале развития МБ, как правило, варьирует от рождения до окончания пубертатного периода, но уровень заболеваемости резко снижается после 15 лет [3]. Таким образом, в нейроонкологической практике у взрослых пациентов МБ является очень редким заболеванием, составляя всего 0,4–1 % от всех опухолей центральной нервной системы, с определенной частотой 0,6–1 случая на миллион в год [4, 5].

Результаты продолжительности жизни взрослых пациентов с опухолями головного мозга демонстрируют международные региональные различия с пятилетними общими показателями выживаемости в диапазоне 60–75 % в странах с низким экономическим уровнем доходов и до 80–90 % в странах с высоким уровнем жизни, что в первую очередь объясняется различиями в доступе к специализированной нейрохирургической помощи, в том числе и радиотерапевтической, а в целом — к комплексному междисциплинарному ведению пациентов [6].

В настоящее время в России отсутствует обширная статистика и, соответственно, адекватные результаты специального лечения именно взрослых пациентов с МБ, что связано, в основном, с весьма редкой формой данного вида злокачественных опухолей головного мозга у совершеннолетних больных по сравнению с детским контингентом населения страны. Из-за ограниченного числа взрослых пациентов с МБ отсутствуют данные и, соответственно, результаты рандомизированных исследований, и эти пациенты лечатся в рамках уже разработанных педиатрических исследований. Вместе с тем опубликованные данные свидетельствуют о важных различиях между МБ у детей и взрослых пациентов с точки зрения биологии опухоли, общей стратегии лечения и предикторов исхода. Данное обстоятельство влечет за собой разработку современной высокотехнологичной тактики лечения данной группы пациентов, способствующей увеличению как общей, так и безрецидивной выживаемости с наименьшим количеством побочных токсических эффектов. Такая ситуация в первую очередь связана с определением основных прогностических факторов, являющихся ключевыми параметрами, предопределяющими разработку наиболее адекватной тактики специального противоопухолевого лечения больных с первичной МБ головного мозга с оценкой вероятности выздоровления или возможного развития осложнений.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования был проведен анализ ретроспективных данных лечения 87 взрослых пациентов с верифицированной первичной МБ головного мозга. Оценивалось влияние таких факторов, как объем резекции опухоли, применение химиотерапевтических режимов, методы радиотерапии, а также общие и специфические параметры, влияющие на показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов.

Радиотерапевтический этап комплексного лечения проводился в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ. Морфологические и молекулярные исследования выполнялись после операций, реализованных, в основном, в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. В случаях, когда хирургическое лечение проводилось в других лечебных учреждениях, его результаты подлежали обязательной экспертной оценке в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.

В итоге были определены наиболее значимые прогностические факторы, влияющие на показатели общей и безрецидивной выживаемости взрослых больных с МБ после проведенного комплексного лечения. Большинство пациентов оказалось в возрасте моложе 30 лет (82,8 %) по сравнению с другими возрастными группами больных (17,2 %). Средний возраст исследуемой группы больных составил 24,4 года.

Согласно ретроспективному анализу, мужчин в исследовании было 48 (55,2 %), а женщин — 39 (44,8 %), что, согласно полученным статистическим данным, соответствовало соотношению мужчины/женщины, как 1,2/1. Комплексное лечение пациентов включало три последовательных этапа: хирургический, радиотерапевтический в послеоперационном периоде с последующей химиотерапией. Следует подчеркнуть, что хирургическое лечение у пациентов с первичной МБ являлось, несомненно, одним из основных этапов проведенного комплексного лечения, радикальность которого оценивалась по данным послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) в срок от 24 ч до 2 недель после операции. Из 87 пациентов хирургическое лечение было реализовано у 80 больных (92,0 %) в объеме тотального удаления опухоли, у семи пациентов — в объеме субтотальной резекции (8,0 %).

Согласно принятым стандартам лечения опухолей центральной нервной системы, всем пациентам выполнялось гистологическое исследование операционного материала, интерпретированного согласно гистологической классификации ВОЗ 2021 г. При этом были получены следующие данные: классический тип МБ — у 55 (63,3 %) больных, крупноклеточный тип — у трех (3,4 %), анапластический тип — у двух (2,3 %), десмопластический тип — у 11 (12,6 %), и вариант с повышенной нодулярностью — у 16 пациентов (18,4 %). Таким же образом больные были распределены по молекулярно-прогностическим группам. В отличие от пациентов детского возраста, у взрослых больных группа 3 практически не встречается, данная ситуация отмечалось и в проведенном исследовании. При этом WNT-группа выявлена у 22 (25,3 %) больных, SHH — у 24 человек (27,6 %), и у 41 пациента (47,1 %) диагностирована группа 4.

Для оценки метастатического поражения спинного и головного мозга (M+ стадия) пациентам в послеоперационном периоде было выполнено микроскопическое исследование ликвора, полученного путем люмбальной пункции, а также КТ- или МРТ-исследования с применением контрастного вещества.

Отсутствие опухолевых клеток в ликворе наблюдалось у 26 пациентов (29,9 %), у одного пациента (1,1 %) они были обнаружены, в связи с чем установлена стадия M1. У шести пациентов (6,9 %) были метастазы в пределах субарахноидального пространства III и IV желудочков (стадии M2), у семи (8,0 %) — в субарахноидальном пространстве спинного мозга (стадия M3). У 47 (54,0 %) больных исследование ликвора не проводилось по объективным причинам, но при этом с помощью других диагностических методов метастазов за пределами центральной нервной системы (ЦНС) выявлено не было (стадия M4 — экстраневральные/экстракраниальные метастазы).

Все пациенты, проходившие курс дистанционной конформной радиотерапии, были разделены на две группы: в одной группе было проведено облучение без радиомодификации, а в другой радиомодификация выполнялась согласно общепринятым стандартам лечения опухолей ЦНС в виде применения химиотерапевтических препаратов из группы противоопухолевых средств (винкристина или темозоломида). У 65 (74,7 %) больных радиотерапия проводилась без радиомодификации, у 17 (19,5 %) курс облучения сочетался с еженедельным применением винкристина 1 мг/м^2, а у пяти (5,8 %) — с приемом темозоломида (75 мг/м^2 за 30–40 мин до сеанса облучения) в дни проведения радиотерапии.

Результаты

На сегодняшний день современное стандартное специальное лечение МБ у взрослых пациентов построено на основе проведения мультимодальной терапии, включающей наиболее щадящую хирургическую резекцию с последующей радиохимиотерапией, реализуемых и адаптированных к пациентам на основе стратификации риска [7]. При этом в рамках такого междисциплинарного подхода к лечению МБ удается достичь, в среднем, пятилетней выживаемости у взрослых пациентов в диапазоне от 50 до 90 % [8–10].

Важно подчеркнуть, что при проведении анализа выживаемости пациентов метод Каплана — Майера хотя и предоставляет общую картину выживаемости, зачастую не обладает достаточной мощностью для обнаружения статистически

значимых различий между группами. В отличие от него, пропорциональная регрессия Кокса, благодаря своей способности интегрировать множество ковариат, демонстрирует повышенную чувствительность в выявлении достоверных эффектов, которые могли остаться незамеченными при простом сопоставлении кривых выживаемости. Именно эти многофакторные аспекты были интегрированы в заключительный этап анализа проведенного исследования.

В данной работе общий размер выборки при проведении ретроспективного анализа результатов комплексного лечения пациентов с диагнозом первичной МБ у взрослых пациентов составил 87 случаев, из которых 22 (25,3 %) пациента умерли в процессе динамического наблюдения, а 65 (74,7 %) продолжали отмечаться до момента последнего наблюдения. В целом показатели общей выживаемости больных представлены на рис. 1 (использован метод Каплана — Майера).

Анализ данных, представленных на рис. 1, демонстрирует, что медиана общей выживаемости пациентов составила 97,08 мес. (95 %-ный ДИ: 76,521–117,648). При этом показатель пятилетней общей выживаемости достиг 74,8 %, а десятилетней — 36 %.

Оценка безрецидивной выживаемости также проводилась среди всех 87 случаев. При этом у 44 больных (50,6 %) возник рецидив опухоли, а 43 (49,4 %) пациента продолжали наблюдаться без рецидива. Показатели безрецидивной выживаемости всех больных представлены на рис. 2 (использован метод Каплана — Майера).

Анализ данных, представленных на рис. 2, демонстрирует, что медиана безрецидивной выживаемости пациентов составила 42,94 мес. (95 %-ный ДИ: 31,115–54,776). При этом показатель пятилетней выживаемости достигает 35,0 %, а десятилетней выживаемости — 10,0 %.

В целом на основании анализа в зависимости от ряда прогностических факторов по методу Каплана — Майера выявлено, что показатель выживаемости больных в зависимости от пола достоверно отличается у женщин по сравнению с мужчинами, в отношении как общей, так и безрецидивной выживаемости. Так, показатели общей двух- и трехлетней выживаемости у женщин составили 97,3 %, а пятилетней — 91,2 %, в то время как у мужчин они были 93,2, 82,6 и 63,0 % соответственно ($p = 0,03$). В то же время показатели двух-, трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости у женщин составили 87,6, 70,6 и 47,5 %, а у мужчин — 77,1, 47,5 и 26,8 % соответственно ($p = 0,03$).

В свою очередь, достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости больных в зависимости от возраста при реализации ретроспективного анализа проведенного исследования зафиксировано не было ($p > 0,05$).

Также на основании проведенного статистического анализа были получены данные о том, что объем операции не оказывает статистически значимого влияния на показатели как общей ($p = 0,27$), так и безрецидивной выживаемости ($p = 0,62$), что, скорее всего, связано с количеством включенных пациентов.

Аналогичным образом было установлено, что гистологическая картина медуллобластомы так же, как и ее молекулярные группы, равно как и процесс метастазирования, значимо не влияют на продолжительность как общей, так и безрецидивной выживаемости взрослых пациентов ($p > 0,05$).

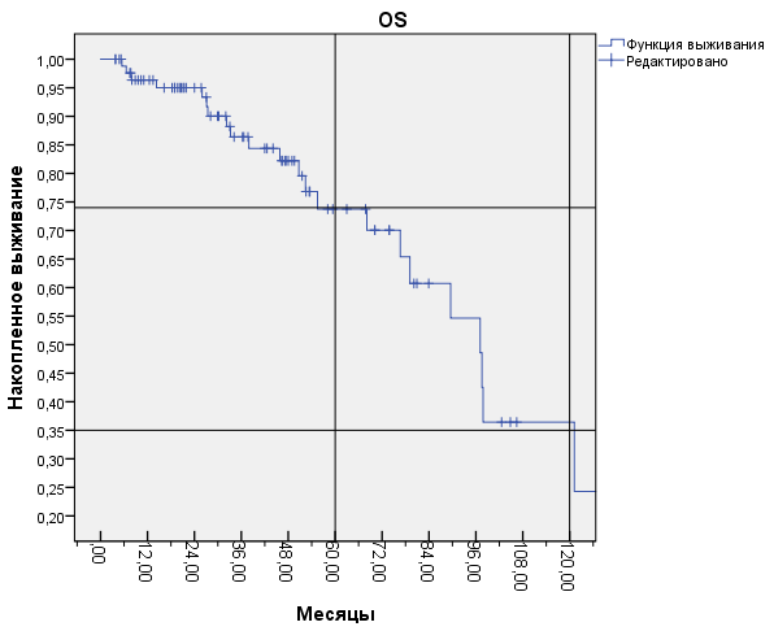


Рис. 1. Показатели общей выживаемости всех пациентов с диагнозом первичной медуллобластомы
Fig. 1. Overall survival in all patients with primary medulloblastoma

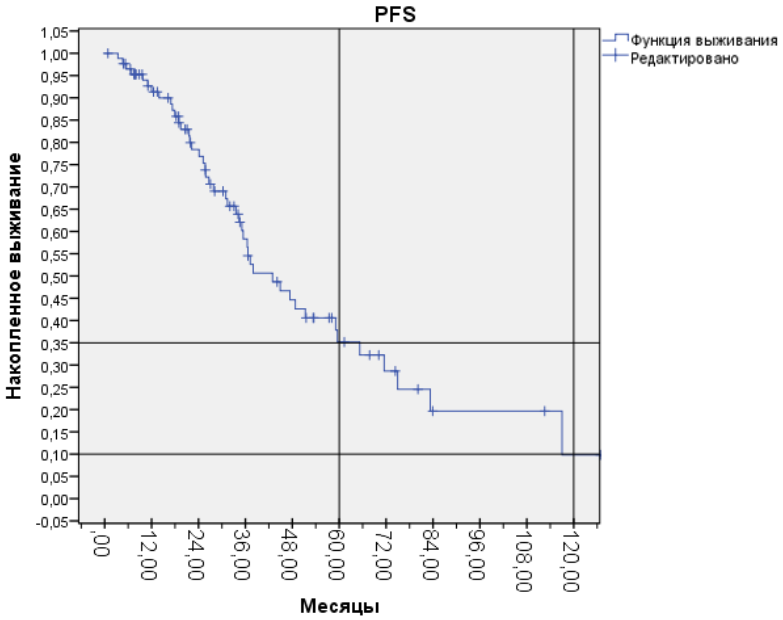


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости пациентов с диагнозом первичной медуллобластомы
Fig. 2. Recurrence-free survival in patients with primary medulloblastoma

Таблица. Многофакторный анализ основных клинических факторов пациентов с медуллобластомой, влияющих на показатель безрецидивной выживаемости (регрессия Кокса). Переменные в уравнении

	B	Ст. ош.	Вальд	Ст. св.	Значимость	Exp (B)
Возраст на момент установки диагноза	–,014	,019	,601	1	,438	,986
Метастазирование	,038	,102	,140	1	,708	1,039
Радиомодификация	–1,115	,522	4,563	1	,033	,328
Методика облучения	,399	,137	8,460	1	,004	1,490
Объем операции	–,196	,638	,095	1	,758	,822
Гистология	–,021	,100	,042	1	,837	,980
Пол	,701	,346	4,102	1	,043	2,016
Молекулярная характеристика	,124	,105	1,388	1	,239	1,132

Table. Multivariate analysis of clinical factors affecting recurrence-free survival in patients with medulloblastoma (Cox regression)

	B	Standard error	Wald	df	p	Exp (B)
Age at diagnosis	–.014	.019	.601	1	.438	.986
Metastasis	.038	.102	.140	1	.708	1.039
Radiosensitization	–1.115	.522	4.563	1	.033	.328
Irradiation technique	.399	.137	8.460	1	.004	1.490
Extent of surgery	–.196	.638	.095	1	.758	.822
Histology	–.021	.100	.042	1	.837	.980
Sex	.701	.346	4.102	1	.043	2.016
Molecular characteristics	.124	.105	1.388	1	.239	1.132

Исходя из полученных результатов, достоверного влияния на продолжительность общей и безрецидивной выживаемости больных при реализации этапа радиотерапии комплексного лечения с применением радиомодификаторов, согласно методу Каплана — Майера, не наблюдалось.

В соответствии с европейскими и американскими рекомендациями, при радиотерапии опухолей головного мозга у пациентов взрослого возраста принято применять, в частности, при лечении первичной МБ, разовую очаговую дозу (РОД), равную 1,8 или 2,0 Гр за фракцию. Учитывая этот факт, в данном исследовании была предпринята попытка выяснить, какая все же РОД наиболее эффективна при облучении взрослых пациентов. Дополнительно в данное исследование включена РОД, равная 2,5 Гр, в

качестве определения целесообразности ее будущей реализации в практическом применении. В результате проведенного анализа оказалось, что наиболее эффективной является разовая очаговая доза 1,8 Гр за фракцию, так как показатель безрецидивной выживаемости при ее использовании оказался значимо выше, чем при других режимах фракционирования. Так, при РОД, равной 1,8 Гр, двух-, трех- и пятилетняя выживаемость пациентов составила 90,9, 59,8 и 46,7 % соответственно, в то время как при РОД, равной 2,0 Гр за фракцию, 60,0, 57,0 и 20,0 % соответственно ($p = 0,01$).

Для выявления основных, наиболее значимых клинических показателей, оказывающих влияние на продолжительность общей и безрецидивной выживаемости пациентов с МБ, а также оценки пропорциональности рисков, был проведен многофакторный статистический анализ регрессии Кокса при помощи программы, специализирующейся на обработке статистических данных, в том числе и медицинских, IBM SPSS Statistics 23 (табл.).

Как следует из табл., подтверждается достоверность данных, полученных в ходе исследования, касающихся пола пациента, методики радиотерапии и факторов радиомодификации. При этом в контексте радиотерапевтического этапа комплексного лечения МБ важно отметить, что этот вывод относится к применению разовой очаговой дозы 1,8 Гр и облучению задней черепной ямки в целом после хирургического вмешательства в качестве «буста».

Обсуждение

Используемые в настоящее время стратегии специального лечения взрослых пациентов с первичной МБ головного мозга в основном основаны на педиатрических данных, в связи с чем на сегодняшний день прогностические факторы у данной когорты населения имеют различную определенность в проводимых разнородных малочисленных исследованиях и до настоящего времени продолжают уточняться [11].

На сегодняшний день в России отсутствует обширная статистика и, соответственно, результаты специального лечения взрослых пациентов с МБ, обусловленные, в основном, весьма редкой формой данного вида злокачественных опухолей головного мозга у совершеннолетних больных по сравнению с детским контингентом населения страны. Это обстоятельство приводит к тому, что до настоящего времени клиницисты в своей повседневной практической работе с взрослым контингентом больных с МБ головного мозга используют уже давно разработанные и стандартизированные протоколы лечения для детей. В то же время лечение МБ отличается от проводимого специального лечения у взрослых и детей, в первую очередь из-за различий в молекулярных характеристиках опухолей, а также, например, в различной переносимости детским и взрослым организмами токсичности проводимой химиолучевой терапии.

Научная литература, посвященная взрослым пациентам с первичной МБ, является достаточно скудной и весьма неоднородной, а подробное изучение результатов, проведенных немногочисленных и разноплановых, по своей сущности, исследований по данной проблеме, касающейся взрослой когорты пациентов, практически не проводилось. При этом следует подчеркнуть, что значение целого ряда прогностических факторов требует детализации отчетности и стандартизации применяемых методик их выявления, чтобы оценить влияние на популяцию взрослых пациентов с первичной МБ.

В этом контексте для оптимизации анализируемых прогностических результатов при первичной МБ у взрослых пациентов требуются более крупные когорты больных, в идеале — в форме проведения проспективных исследований по единой программе клинических испытаний.

В целом на основании пятнадцатилетней реализации в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ радиотерапевтического этапа специального комплексного лечения первичной МБ головного мозга было установлено вполне определенное влияние нескольких прогностических факторов на выживаемость взрослых пациентов. При этом следует подчеркнуть, что полученные результаты проведенного исследования в принципе не уступают современным международным итоговым данным, в том числе установленным и в одном из крупнейших медицинских исследовательских центров мира (клиника Мейо, 76 взрослых пациентов) [12], полученных за 28 лет исследований по данному вопросу (1992–2020). Более того, по целому ряду основных исследованных прогнозируемых критериев проведенный анализ в какой-то мере пролонгирует проводимый до настоящего времени процесс выявления новых прогностических маркеров, оказывающих определенное влияние на эффективность применения современного противоопухолевого лечения у взрослого контингента больных с первичной МБ головного мозга.

В целом отличительной чертой проведенного исследования является достаточно репрезентативная и весьма полноценно охарактеризованная выборка, учитывая значительную редкость этого диагноза в нейроонкологической клинической практике. В отличие от педиатрической популяции, в данном исследовании не было обнаружено явного улучшения выживаемости пациентов в зависимости от объема проведенного

хирургического вмешательства, а также не было выявлено каких-либо различий в выживаемости по молекулярным подгруппам, характерным для взрослых пациентов, согласно современной классификации ВОЗ МБ от 2021 г. [13, 14], что, в принципе, соответствует полученным ранее результатам ряда уже проведенных немногочисленных исследований в предыдущих когортах взрослых пациентов с достаточной молекулярной характеристикой подгрупп [15–17].

Таким образом, проведенный анализ результатов противоопухолевого комплексного лечения первичной МБ на основе наличия предиктивных признаков является, по сути, первым обширным исследованием по данной проблеме в России, а полученные в нем на сегодняшний день итоговые результаты, не уступающие по своей значимости достижениям зарубежных ученых, могут служить на текущий момент времени современным клиническим ориентиром для специального лечения данной категории нейроонкологических больных в нашей стране.

В то же время существует явная потребность в проведении новых исследований для определения оптимальных методов специального лечения, включая выбор современных химиотерапевтических агентов и применения новых радиотерапевтических технологий, и, соответственно, прослеживается необходимость в разработке на их основе новых протоколов специального лечения для взрослых пациентов с первичной МБ головного мозга.

Заключение

Медуллобластома является очень редкой злокачественной опухолью у взрослого населения, имеющей совершенно уникальный профиль с клинической, молекулярной, прогностической и терапевтической точек зрения. Несмотря на прогресс в патологии и молекулярной биологии, отраженный в новой классификации ВОЗ 2021 г. для диагностики МБ, до сих пор не существует проспективных клинических исследований, которые бы кардинально изменили подходы к специальному противоопухолевому лечению взрослых пациентов с МБ и заменили бы используемые при этом традиционные методы терапевтического воздействия, применяемые для детского населения, включая в том числе и различные виды радиотерапии.

В проведенном исследовании основным клиническим фактором, достоверно влияющим на общую и безрецидивную выживаемость взрослых пациентов с первичной МБ, оказался пол пациента ($p = 0,04$). Методика проведения радиотерапии в виде применения разовой очаговой дозы, равной 1,8 Гр, оказалась статистически значимой лишь для безрецидивной выживаемости больных ($p = 0,01$) и облучения всего объема задней черепной ямки после хирургического вмешательства в качестве «буста».

Возраст пациентов на момент постановки диагноза, объем проведенного хирургического лечения, гистологическая картина опухоли, в том числе и с ее молекулярной детализацией, а также наличие или отсутствие метастазов, в частности, в ликворном и субарахноидальном пространстве, при многофакторном анализе оказались незначимыми показателями, не влияющими на общую и безрецидивную выживаемость пациентов ($p > 0,05$). Правда, касаясь М+ фактора, нельзя сбрасывать со счетов и роль химиотерапевтической составляющей при проведении комплексного лечения.

Резюме

В целом в будущем потребуется несомненная адаптация методов специального лечения взрослой МБ и ее подгрупп на основе инновационных комбинаций, в том числе и в области применения современной радиотерапии, новейших схем химиотерапии и таргетных препаратов, направленных на дальнейшее повышение эффективности и снижение токсичности при специальном лечении этой высокозлокачественной и весьма агрессивной опухоли у данной категории нейроонкологических больных.

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 принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.) и одобрено Этическим комитетом, протокол № 2 от октября 2024 г.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision) and was approved by the local Ethics Committee (Protocol No. 2, October 2024).

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Паньшин Г.А. — идея публикации, разработка дизайна исследования, научная обработка материала, оценка результатов, написание текста статьи;
Кандакова Е.Ю. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, техническое редактирование;

Мельник С.Ю. — ведение и радиотерапевтическое лечение пациентов, оформление библиографии.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meets the ICMJE criteria.

Panshin G.A.: publication idea, study design, scientific processing of the material, evaluation of results, manuscript writing.

Kandakrva E.Yu.: literature review, data analysis and interpretation, technical editing.

Melnik S.Yu.: patient management and radiotherapy treatment, bibliography preparation.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bailey P., Cushing H. Medulloblastoma Cerebelli: A common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry*. 1925; 14: 192-224.-DOI: 10.1001/archneurpsyc.1925.02200140055002.
2. Kim D.T., Uloho-Okundaye M., Frederico S.C., et al. Advancing medulloblastoma therapy in pediatrics: Integrative molecular classification and emerging treatments. *Brain Sci*. 2025; 15(8): 896.-DOI: 10.3390/brainsci15080896.
3. Wooley J.R., Penas-Prado M. Pediatric versus adult medulloblastoma: Towards a definition that goes beyond age. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24): 6313.-DOI: 10.3390/cancers13246313.
4. Luo C., Zhang F., Zhu X., et al. Multifocal medulloblastoma in an adult: a case report and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2025; 151(5): 166.-DOI: 10.1007/s00432-025-06215-9.
5. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276.-URL: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2023.pdf. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia. 2024: 276.-URL: https://glavonco.ru/cancer_register/zis-2023.pdf (In Rus)].
6. Girardi F., Matz M., Stiller C., et al. CONCORD Working Group. Global survival trends for brain tumors, by histology: analysis of individual records for 556,237 adults diagnosed in 59 countries during 2000-2014 (CONCORD-3). *Neuro Oncol*. 2023; 25(3): 580-592.-DOI: 10.1093/neuonc/noac217.
7. Карабут Р.Ю., Важение А.В., Сарычева М.М., et al. Медуллобластома у взрослых: путь от постановки диагноза до лечения рецидива. *Вестник российского научного центра рентгенорадиологии*. 2020; 20(3): 98-121.-URL: https://sciup.org/149132149. [Karabut R.Yu., Vazhenin A.V., Sarycheva M.M., et al. Medulloblastoma in adults: the path from diagnosis to treatment of recurrence. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology*. 2020; 20(3): 98-121.-URL: https://sciup.org/149132149 (In Rus)].
8. Franceschi E., Hofer S., Brandes A.A., et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol*. 2019; 20: e715-e728.-DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30669-2.
9. Сарычева М.М., Важенин А.В., Карабут Р.Ю. Влияние прогностических факторов на общую выживаемость пациентов с прогрессированием первичных медуллобластом головного мозга у взрослых. *Медицинский алфавит*. 2022; (26): 41-44.-DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-41-44. [Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Karabut R.Y. Influence of prognostic factors on the overall survival of patients with progression of primary cerebral medulloblastomas in adults. *Medical Alphabet*. 2022; (26): 41-44.-DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-41-44 (In Rus)].
10. Thompson E.M., Hielscher T., Bouffet E., et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: A retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 484-495.-DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00581-1.
11. Neth B.J., Raghunathan A., Kizilbash S.H., et al. Management and long-term outcomes of adults with medulloblastoma: A single-center experience. *Neurology*. 2023; 101(12): e1256-e1271.-DOI: 10.1212/WNL.0000000000207631.
12. Atalar B., Ozsahin M., Call J., et al. Treatment outcome and prognostic factors for adult patients with medulloblastoma: the Rare Cancer Network (RCN) experience. *Radiother Oncol*. 2018; 127(1): 96-102.-DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.028.
13. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022; 2(4): 77-90.-DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90. [Denikina Yu.V., Belogurova M.B. Features of the new classification of tumors of the central nervous system WHO 2021: a clinician's view. *Russian Journal of Personalized Medicine*. 2022; 2(4): 77-90.-DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90 (In Rus)].
14. 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.
15. Coltin H., Sundaresan L., Smith K.S., et al. Subgroup and subtype-specific outcomes in adult medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 2021; 142(5): 859-871.-DOI: 10.1007/s00401-021-02358-4.
16. Wong G.C.-H., Li K.K.-W., Wang W.-W., et al. Clinical and mutational profiles of adult medulloblastoma groups. *Acta Neuropathologica Commun*. 2020; 8(1): 191.-DOI: 10.1186/s40478-020-01066-6.
17. Goschzik T., Zur Muehlen A., Doerner E., et al. Medulloblastoma in adults: cytogenetic phenotypes identify prognostic subgroups. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021; 80(5): 419-430.-DOI: 10.1093/jnen/nlab020.

Поступила в редакцию / Received / 23.04.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 20.06.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Георгий Александрович Паньшин / Georgiy A. Pan'shin / ORCID ID: 0000-0003-1106-6358; SPIN: 3159-56424, SPIN: 3159-5642.

Елена Юрьевна Кандакова / Elena Yu. Kandakova / ORCID ID: 0000-0001-7127-7881; SPIN: 3869-6933.

Сергей Юрьевич Мельник / Sergei Yu. Melnik / ORCID ID: 0000-0002-6302-7783.

CC BY NC ND

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 618.19-006
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2864

© В.Ф. Семиглазов[1], П.В. Криворотько[1], Т.Ю. Семиглазова[1], Е.В. Артамонова[2,3,4], А.С. Артемьева[1], С.Г. Багрова[2], Е.М. Бит-Сава[5,6], А.А. Божок[6,7], Л.В. Болотина[8], Л.Ю. Владимирова[9], А.К. Гекчян-Кждрян[10], Н.В. Деньгина[11], А.Н. Жигулёв[12], Л.Г. Жукова[13], А.Д. Зикиряходжаев[8], Е.Н. Имянитов[1,6], И.В. Колядина[14,15], И.А. Королева[16], А.Г. Кудайбергенова[1], А.Г. Манихас[17,18], С.Н. Новиков[1], Р.М. Палтуев[1,19], А.А. Пароконная[2], А.В. Петровский[2,20], А.Э. Протасова[21,22], Г.А. Раскин[22,23], В.В. Родионов[15], Н.А. Савелов[24], Е.Л. Савоневич[25], В.В. Семиглазов[1,18], К.К. Смагулова[26], Д.Л. Строяковский[24], О.П. Трофимова[2,14], М.А. Фролова[2], Е.В. Хмелевский[8], О.С. Ходорович[27], М.В. Черных[2], Ю.С. Шатова[9]

III Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2026»*

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация
[5]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова»», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[6]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[7]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[8]Московский 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
[9]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
[10]Медицинский центр «Эребуни», г. Ереван, Республика Армения
[11]Государственное учреждение здравоохранения «Областной клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ульяновск, Российская Федерация
[12]Государственное бюджетное учреждение Пермского края «Пермский краевой онкологический диспансер», г. Пермь, Российская Федерация
[13]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
[14]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[15]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[16]Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Российская Федерация
[17]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[18]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[19]Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2864

[20]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
[21]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[22]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[23]Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[24]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация
[25]Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь
[26]Акционерное общество «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан
[27]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vladimir F. Semiglazov[1], Petr V. Krivorotko[1], Tatiana Yu. Semiglazova[1], Elena V. Artamonova[2,3,4], Anna S. Artemyeva[1], Svetlana G. Bagrova[2], Elena M. Bit-Sava[5,6], Alla A. Bozhok[6,7], Larisa V. Bolotina[8], Lubov Yu. Vladimirova[9], Haykuhi K. Geokchyan-Kzhdryan[10], Natalia V. Dengina[11], Anton N. Zhigulev[12], Liudmila G. Zhukova[13], Aziz D. Zikiryakhodzhaev[8], Evgeny N. Imyanitov[1,6], Irina V. Kolyadina[14,15], Irina A. Koroleva[16], Asel G. Kudaybergenova[1], Alexey G. Manikhas[17,18], Sergey N. Novikov[1], Ruslan M. Paltuev[1,19], Anastasia A. Parokonnaya[2], Alexander V. Petrovsky[2,20], Anna E. Protasova[21,22], Grigory A. Raskin[22,23], Valery V. Rodionov[15], Nikita A. Savelov[24], Elena L. Savonevich[25], Vladislav V. Semiglazov[1,18], Kaldygul K. Smagulova[26], Daniil L. Stroyakovskiy[24], Oxana P. Trofimova[2,14], Mona A. Frolova[2], Evgeny V. Khmelevskiy[8], Olga S. Khodorovich[27], Marina V. Chernykh[2], Yuliana S. Shatova[9]

III St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2026”**

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation
[4]Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, the Russian Federation
[5]N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, the Russian Federation
[6]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[7]L.G. Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, the Russian Federation
[8]P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — a branch of FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation
[9]National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, the Russian Federation
[10]Erebouni Medical Center, Yerevan, the Republic of Armenia
[11]Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, the Russian Federation
[12]Perm Regional Oncology Dispensary, Perm, the Russian Federation
[13]The Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, the Russian Federation
[14]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation
[15]National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, the Russian Federation
[16]Medical University “Reaviz”, Samara, the Russian Federation
[17]A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, the Russian Federation
[18]Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation
[19]Public Organization “Russian Society of Oncomammologists”, St. Petersburg, the Russian Federation
[20]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, the Russian Federation
[21]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
[22]St. Petersburg University, St. Petersburg, the Russian Federation
[23]Dr. Sergey Berezin Medical Institute (MIBS), St. Petersburg, the Russian Federation
[24]Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation

** The article contains an online application that contains additional materials.

[25]Grodno State Medical University, Grodno, the Republic of Belarus
[26]Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, Kazakhstan
[27]Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, the Russian Federation

В данной публикации представлены результаты III Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2026», который продолжает традицию углубленного обсуждения актуальных и спорных вопросов, возникающих в клинической практике. Под председательством члена-корреспондента РАН, профессора Семиглазова Владимира Федоровича в консенсусе приняли участие 38 ведущих экспертов в области морфологической и молекулярно-генетической диагностики, хирургии, лучевой терапии и системного лечения рака молочной железы. Эксперты обсудили и проголосовали по 60 ключевым вопросам, охватывающим диагностику, хирургическое и лучевое лечение раннего рака молочной железы, системную терапию люминального, HER2-позитивного, трижды негативного и BRCA-ассоциированного рака молочной железы, поддерживающую терапию, а также вопросы доказательной медицины — выбор конечных точек клинических исследований и роль данных реальной клинической практики при разработке клинических рекомендаций. Результаты консенсуса обеспечат необходимую основу для дальнейшего совершенствования клинической практики и разработки рекомендаций, направленных на улучшение результатов лечения и качества жизни пациентов с данным заболеванием. Проведение IV Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2027» запланировано на 2 июля 2027 г.

Ключевые слова: Консенсус «Белые ночи»; ранний рак молочной железы; метастатический рак молочной железы; диагностика; хирургическое лечение; лучевая терапия; системная терапия

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В., Артемьева А.С., Багрова С.Г., Бит-Сава Е.М., Божок А.А., Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Гекчян-Кждрян А.К., Деньгина Н.В., Жигулёв А.Н., Жукова Л.Г., Зикиряходжаев А.Д., Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А., Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Родионов В.В., Савелов Н.А., Савоневич Е.Л., Семиглазов В.В., Смагулова К.К., Строяковский Д.Л., Трофимова О.П., Фролова М.А., Хмелевский Е.В., Ходорович О.С., Черных М.В., Шатова Ю.С. III Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2026». *Вопросы онкологии.* 2026; 72(5): 1227–1251.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-5-2864

This publication presents the results of the III St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2026”, which continues the tradition of in-depth discussions of current and controversial issues arising in clinical practice. Chaired by Professor Vladimir Fedorovich Semiglazov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, the consensus brought together 38 leading experts in pathology and molecular diagnostics, surgery, radiation therapy, and systemic treatment of breast cancer. The experts discussed and voted on 60 key questions covering diagnosis, surgery and radiation therapy of early breast cancer, systemic therapy of luminal, HER2-positive, triple-negative and *BRCA*-associated breast cancer, supportive care, and evidence-based medicine issues, including the choice of clinical trial endpoints and the role of real-world data in the development of clinical guidelines. The results of this consensus will provide the necessary foundation for further improving clinical practice and for developing recommendations aimed at improving treatment outcomes and quality of life in patients with this disease. The IV St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2027” is scheduled for 02.07.2027.

Keywords: “White Nights” consensus; early breast cancer; metastatic breast cancer; diagnosis; surgical treatment; radiation therapy; systemic therapy

For Citation: Vladimir F. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, Elena V. Artamonova, Anna S. Artemyeva, Svetlana G. Bagrova, Elena M. Bit-Sava, Alla A. Bozhok, Larisa V. Bolotina, Lubov Yu. Vladimirova, Haykuhi K. Geokchyan-Kzhdryan, Natalia V. Dengina, Anton N. Zhigulev, Liudmila G. Zhukova, Aziz D. Zikiryakhodzhaev, Evgeny N. Imyanitov, Irina V. Kolyadina, Irina A. Koroleva, Asel G. Kudaybergenova, Alexey G. Manikhas, Sergey N. Novikov, Ruslan M. Paltuev, Anastasia A. Parokonnaya, Alexander V. Petrovsky, Anna E. Protasova, Grigory A. Raskin, Valery V. Rodionov, Nikita A. Savelov, Elena L. Savonevich, Vladislav V. Semiglazov, Kaldygul K. Smagulova, Daniil L. Stroyakovskiy, Oxana P. Trofimova, Mona A. Frolova, Evgeny V. Khmelevskiy, Olga S. Khodorovich, Marina V. Chernykh, Yuliana S. Shatova. III St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2026.” *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1227–1251.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-5-2864

✉ Контакты: Семиглазова Татьяна Юрьевна, tsemiglazova@mail.ru

Введение

В 2004 г. по инициативе коллектива, возглавляемого членом-корреспондентом РАН, профессором Семиглазовым Владимиром Федоровичем, была организована первая Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». Со временем мероприятие переросло в Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», где обсуждаются не только проблемы онкомаммологии, но и другие ключевые вопросы клинической и фундаментальной онкологии. Санкт-Петербургский международный консенсус стал неотъемлемой частью форума с 2024 г.; его задачей является анализ сложных клинических ситуаций и выработка согласованных решений с целью улучшить результаты лечения больных раком молочной железы (РМЖ) и повысить качество оказываемой им медицинской помощи. Результаты I и II консенсусов опубликованы в журнале «Вопросы онкологии» [1, 2].

III консенсус «Белые ночи 2026» продолжил обсуждение вопросов, по которым в 2025 г. согласие экспертов не было достигнуто или были получены новые данные — в частности, выбора адъювантной терапии при BRCA-ассоциированном раннем РМЖ, а также места иммуноконъюгатов и новых таргетных препаратов в лечении метастатического РМЖ. Впервые в программу консенсуса включен блок вопросов доказательной медицины, посвященный выбору конечных точек клинических исследований при метастатическом РМЖ, роли данных реальной клинической практики и системе оценки качества доказательств при разработке клинических рекомендаций.

Методология

III Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2026» проводился в прямом эфире 4 июля 2026 г. в рамках одноименного международного форума при очном присутствии 33 членов экспертной панели и дистанционном участии пяти экспертов.

Председатель консенсуса — заведующий научным отделением опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Семиглазов Владимир Федорович, идейный организатор и автор концепции отечественного консенсуса. Модераторами выступили Петр Владимирович Криворотько, Татьяна Юрьевна Семиглазова, Елена Владимировна Артамонова, Ирина Владимировна Колядина.

В консенсусе приняли участие 38 ведущих экспертов России и ближнего зарубежья в области диагностики и лечения РМЖ (табл., рис.).

Таблица. Члены экспертной панели III Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2026»

Председатель: Семиглазов Владимир Федорович
Модераторы: Криворотько Петр Владимирович, Семиглазова Татьяна Юрьевна, Артамонова Елена Владимировна, Колядина Ирина Владимировна
Члены экспертной панели:
Артемьева Анна Сергеевна Багрова Светлана Геннадьевна Бит-Сава Елена Михайловна Божок Алла Александровна Болотина Лариса Владимировна Владимирова Любовь Юрьевна Гекчян-Кждрян Айкуи Карапетовна Деньгина Наталья Владимировна Жигулёв Антон Николаевич Жукова Людмила Григорьевна Зикиряходжаев Азизжон Дильшодович Имянитов Евгений Наумович Королева Ирина Альбертовна Кудайбергенова Асель Галимовна Манихас Алексей Георгиевич Новиков Сергей Николаевич Палтуев Руслан Маликович Пароконная Анастасия Анатольевна Петровский Александр Валерьевич Протасова Анна Эдуардовна Раскин Григорий Александрович Родионов Валерий Витальевич Савелов Никита Александрович Савоневич Елена Леонтьевна Семиглазов Владислав Владимирович Смагулова Калдыгуль Кабаковна Строяковский Даниил Львович Трофимова Оксана Петровна Фролова Мона Александровна Хмелевский Евгений Витальевич Ходорович Ольга Сергеевна Черных Марина Васильевна Шатова Юлиана Сергеевна

Table. Participants of the expert panel of the 3rd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2026”

Chairperson: Vladimir F. Semiglazov
Moderators: Petr V. Krivorotko, Tatiana Yu. Semiglazova, Elena V. Artamonova, Irina V. Kolyadina
Expert panel members:
Anna S. Artemyeva Svetlana G. Bagrova Elena M. Bit-Sava Alla A. Bozhok Larisa V. Bolotina Lubov Yu. Vladimirova Haykuhi K. Geokchyan-Kzhdryan Natalia V. Dengina Anton N. Zhigulev Liudmila G. Zhukova Aziz D. Zikiryakhodzhaev Evgeny N. Imyanitov Irina A. Koroleva Asel G. Kudaybergenova Alexey G. Manikhas Sergey N. Novikov Ruslan M. Paltuev Anastasia A. Parokonnaya Alexander V. Petrovsky Anna E. Protasova Grigory A. Raskin Valery V. Rodionov Nikita A. Savelov Elena L. Savonevich Vladislav V. Semiglazov Kaldygul K. Smagulova Daniil L. Stroyakovsky Oksana P. Trofimova Mona A. Frolova Evgeny V. Khmelevskiy Olga S. Khodorovich Marina V. Chernykh Yuliana S. Shatova



Рис. Участники экспертной панели III Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2026»
Fig. Participants of the expert panel of the 3rd St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2026”

Перед консенсусом были подготовлены 60 вопросов с вариантами ответов, разделенные на блоки раннего и метастатического РМЖ, поддерживающей терапии и доказательной медицины, которые были разосланы всем 38 членам консенсуса по электронной почте для комментариев. Каждому блоку вопросов во время консенсусной сессии предшествовал доклад об актуальности обсуждаемой проблемы. Окончательные варианты были представлены и вынесены на голосование. По всем вопросам голосовали во время прямого эфира. В случае потенциального конфликта интересов или невозможности ответить корректно (например, из-за отсутствия опыта в определенной области) было рекомендовано не голосовать по конкретному вопросу.

Данный консенсус по сложным или спорным клиническим задачам, решение которых основано как на современных клинических исследованиях, так и на мнениях экспертов, считался достигнутым, если набирал 50 % голосов экспертов и более.

1. Ранний рак молочной железы

1.1. Диагностика

Положение № 1 (приложение, вопрос № 1). Консенсус достигнут

Диапазон 1–10 % ядер опухолевых клеток с низкой экспрессией ER (ER-*low positive*) рассматривается как «серая зона», в которой данные об эффективности гормонотерапии ограничены.

«ЗА» — 80,65 %; «ПРОТИВ» — 16,13 %; воздержались — 3,22 %

Категория ER-low positive, диапазон 1–10 % ядер опухолевых клеток с низкой экспрессией ER (введена руководством ASCO/CAP в 2020 г. [3]) характеризуется ограниченными данными о пользе гормонотерапии. По молекулярному профилю и клинико-патологическим характеристикам такие опухоли часто ближе к ER-негативным [4], при этом отдельные анализы показывают, что отказ от гормонотерапии ассоциирован с худшей общей выживаемостью (ОВ), особенно при ER 6–10 % [5]. Дискуссия о пользе терапии в этой подгруппе продолжается.

Положение № 2 (приложение, вопрос № 2). Консенсус достигнут

Для минимизации рисков ошибочной интерпретации экспрессии ER рекомендуется запрашивать информацию о преаналитических параметрах и валидации используемых антител (клоны SP1, EP1, 6F11). При пограничном результате (1–10 %) или клинико-морфологическом несоответствии необходимо проводить корреляцию с Ki-67 и гистологической степенью злокачественности, а при сохраняющихся сомнениях — выполнять повторное исследование или направлять материал в референс-лабораторию.

«ЗА» — 90,91 %; «ПРОТИВ» — 9,09 %; воздержались — 0 %

Предложенный подход соответствует рекомендациям ASCO/CAP по сообщению пограничных результатов ER и корреляции с другими биомаркерами [3], а также стандартизации оценки Ki-67 [6, 7]; мультидисциплинарная верификация в «серой зоне» экспрессии снижает риск ошибочной лечебной тактики.

Положение № 3 (приложение, вопрос № 3). Консенсус достигнут

Пациентка 29 лет с герминальной патогенной мутацией TP53 (c.817G>A, p.Arg273His); семейный анамнез отягощен саркомой у отца (34 года) и РМЖ у бабушки (38 лет). После органосохраняющей операции (ОСО): pT2N1a(sn) G3, ER 30 % (4 балла), PR 0, HER2 3+, Ki-67 45 %, края резекции негативные, микрометастаз в одном из трех сигнальных лимфатических узлов (ЛУ).

Учитывая герминальную мутацию TP53, целесообразно ограничиться выполнением мастэктомии с целью минимизации риска радиационно-индуцированных вторичных опухолей. Плановые КТ/ПЭТ без строгих клинических показаний не рекомендуются.

Примечание. При герминальной мутации дефектный белок p53 не запускает остановку клеточного цикла и апоптоз в ответ на радиационно-индуцированные двунитевые разрывы ДНК, что ведет к накоплению мутаций и высокому риску вторичных опухолей (сарком мягких тканей/костей, ангиосарком молочной железы).

«ЗА» — 88,24 %; «ПРОТИВ» — 8,82 %; воздержались — 2,94 %

При герминальной мутации TP53 (синдром Ли — Фраумени) [8, 9] частота радиационно-индуцированных злокачественных новообразований существенно превышает популяционную — около 5 % за пять лет против 0,1–0,2 % в неселекционированных популяциях [8]. Согласно резюме ASTRO по руководству ASCO–ASTRO–SSO, при мутации TP53 облучение молочной железы противопоказано, рекомендуемый вариант — мастэктомия, а постмастэктомическая лучевая терапия (ЛТ) допустима лишь при значимом риске локорегионарного рецидива [10]. При отсутствии клинических показаний дополнительная визуализация для стадирования не требуется — наблюдение проводится по стандартным принципам [10, 11].

1.2. Хирургическое лечение

Положение № 4 (приложение, вопрос № 4). Консенсус достигнут

Перед началом неоадъювантной терапии подтверждено метастатическое поражение cN1 (по данным трепан-биопсии аксиллярных ЛУ).

С целью выполнения таргетной аксиллярной диссекции после неоадъювантной терапии рекомендуется маркировать пораженный узел клипсой, I-125 или другими метками.

«ЗА» — 85,30 %; «ПРОТИВ» — 5,88 %; воздержались — 8,82 %

После неоадъювантной терапии возможна полная регрессия метастаза, и без предварительной маркировки его интраоперационная идентификация затруднена [12]. Маркировка пораженного ЛУ до неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) (клипсы, радиоизотопные, магнитные маркеры) повышает частоту идентификации ранее позитивных узлов и точность оценки патоморфологического ответа, что показано в SENTINA и ACOSOG Z1071 [13, 14] и поддерживается клиническими руководствами [11]. Выбор типа метки определяется локальными протоколами центра [11, 12].

Положение № 5 (приложение, вопрос № 5). Консенсус достигнут

Пациентка 75 лет, cT1N0M0, тубулярная карцинома G1, ER 100 % (8 баллов), PR 100 % (8 баллов), HER2 0, Ki-67 8 %. Выполнены ОСО и аксиллярная лимфодиссекция. Нецелесообразно назначение адъювантной гормонотерапии (ГТ).

«ЗА» — 32 %; **«ПРОТИВ» — 60 %**; воздержались — 8 %.

Большинство экспертов не поддержали отказ от адъювантной ГТ. Согласно метаанализу EBCTCG, гормонотерапия показана пациентам старших возрастных групп, поскольку гормонозависимые опухоли этой группы отвечают на эндокринную терапию [15]. Клинические руководства не предусматривают возрастных ограничений для ее назначения при низком риске токсичности (ингибитор ароматазы или тамоксифен без химиотерапии) [11, 16]. Доля голосов «ЗА» (32 %) отражает дискуссию о балансе пользы и токсичности у пациентов старших возрастных групп с опухолями минимального риска, однако данные, оправдывающие рутинный отказ от терапии, отсутствуют.

Положение № 6 (приложение, вопрос № 6). Консенсус достигнут

Следует рутинно выполнять профилактический лимфовенозный анастомоз всем больным, которым планируется аксиллярная лимфодиссекция.

«ЗА» — 2,78 %; **«ПРОТИВ» — 83,33 %**; воздержались — 13,89 %

Доказательная база методики (LYMPHA) ограничена нерандомизированными сериями [17]. При этом у отобранных пациенток вы-

сокого риска (с полной лимфодиссекцией, ожирением) первичная хирургическая профилактика лимфедемы перспективна, что объясняет долю воздержавшихся (13,89 %), ожидающих данных проспективных исследований [17, 18].

Положение № 7 (приложение, вопрос № 7). Консенсус достигнут

Больные люминальным А РМЖ старше 60 лет со стадией cT1–2N0M0 (при отрицательном УЗИ аксиллярной области и низком Ki-67). Возможно ли отказаться от хирургического стадирования аксиллярной области при ОСО? При мастэктомии такой подход требует дополнительного обсуждения.

«ЗА» — 64,71 %; «ПРОТИВ» — 35,29 %; воздержались — 0 %

Позиция экспертов опирается на исследования SOUND и INSEMA: у пациенток с небольшими гормонозависимыми HER2-негативными опухолями G1–G2 при отрицательной аксиллярной визуализации отказ от биопсии сигнальных узлов не ухудшал выживаемость (пятилетний iDFS 91,9 против 91,7 %) [19, 20]; руководства допускают отказ от биопсии сигнальных узлов у пожилых пациенток с опухолями очень низкого риска [11]. Несогласие («ПРОТИВ» — 35,29 %) отражает осторожность в экстраполяции данных за пределы протоколов: в INSEMA у части cT2-пациенток выявлялись макрометастазы, а применимость к мастэктомии не изучена [20].

Положение № 8 (приложение, вопрос № 8). Консенсус достигнут

Интраоперационное гистологическое исследование краев резекции при ОСО не рекомендуется в качестве рутинного.

«ЗА» — 83,33 %; «ПРОТИВ» — 16,67 %; воздержались — 0 %

Консенсусные руководства SSO–ASTRO и ASCO–SSO–ASTRO определяют «отсутствие краски на опухоли» как адекватный край при инвазивном раке; расширение краев не улучшает локальный контроль [21, 22], поэтому рутинное срочное исследование не дает клинического преимущества. Срочное гистологическое исследование остается целесообразным в отдельных клинических ситуациях.

Положение № 9 (приложение, вопрос № 9). Консенсус достигнут

Интраоперационное гистологическое исследование сторожевых ЛУ не рекомендуется в качестве рутинной процедуры у первичных больных cN0 при ОСО и мастэктомии.

«ЗА» — 55,88 %; «ПРОТИВ» — 41,18 %; воздержались — 2,94 %

Рандомизированные исследования (ACOSOG Z0011, AMAROS, IBCSG 23-01) показали, что при ограниченном поражении сторожевых узлов дополнительная диссекция не улучшает выживаемость, а при позитивном узле допустима лучевая терапия [23–25]. В этих условиях срочное исследование чаще увеличивает время операции и стоимость лечения, не меняя тактику. Сравнительно высокая доля несогласных (41,18 %) отражает практику центров, где одномоментная диссекция позволяет избежать второго этапа, особенно при мастэктомии [11, 24].

Положение № 10 (приложение, вопрос № 10). Консенсус достигнут

Пациентам с cT4N0M0 после неоадъювантной лекарственной терапии в отсутствие клинических и радиологических признаков прогрессирования рекомендовано выполнение биопсии сторожевых ЛУ.

«ЗА» — 87,1 %; «ПРОТИВ» — 12,9 %; воздержались — 0 %

При исходно негативных лимфатических узлах биопсия сигнального узла после неоадъювантной терапии достоверно определяет статус аксиллярной области: частота идентификации и отрицательная предсказательная ценность сопоставимы с первичными операциями (SENTINA, ACOSOG Z1071) [13, 14]. Диссекция резервируется для подтвержденного поражения [11, 13].

Положение № 11 (приложение, вопрос № 11). Консенсус достигнут

Целесообразно ли выполнение биопсии сторожевых ЛУ при развитии изолированного локального рецидива после ранее проведенного лечения РМЖ?

Большинство экспертов (63,64 %) поддержали выполнение биопсии сторожевых ЛУ только в том случае, если ранее не проводилась подмышечная лимфаденэктомия. За выполнение биопсии во всех случаях высказались 24,24 % экспертов, против — 12,12 %; воздержавшихся не было.

Метаанализ повторной биопсии сигнальных узлов при локорегионарном рецидиве показал ее техническую выполнимость (идентификация 81 % после ранее проведенной биопсии против 52 % после лимфаденэктомии) и клиническую значимость: в 17,9 % случаев результат менял адъювантную тактику [26]. Эксперты также подчеркивают, что после завершенной аксиллярной лимфаденэктомии повторная биопсия малоинформативна: нарушенная лимфатическая сеть дает частые аномальные пути дренирования, а результат не меняет стратегию [11, 26].

Положение № 12 (приложение, вопрос № 12). Консенсус достигнут

При выявлении метастазов в двух сторожевых ЛУ у пациенток с инвазивным дольковым РМЖ рекомендуется выполнение аксиллярной лимфаденэктомии.

«ЗА» — 64,71 %; «ПРОТИВ» — 23,53 %; воздержались — 11,76 %

Позиция объясняется биологией долькового рака: частые мультифокальность и мультицентричность, повышенная вероятность скрытого поражения дополнительных узлов [23, 27] — в ACOSOG Z0011 дополнительные несигнальные метастазы при диссекции выявлялись в 27 % случаев [23]. Диссекция обеспечивает точное стадирование для планирования адъювантной терапии [23, 25]. Несогласные («ПРОТИВ» — 23,53 %) и воздержавшиеся (11,76 %) ссылаются на то, что у пациенток с ограниченным поражением узлов и последующей ЛТ диссекция не улучшала выживаемость, а применимость этих данных к дольковому типу ограничена — такие пациентки в Z0011 составляли меньшинство [23, 27].

1.3. Лучевая терапия

Положение № 13 (приложение, вопрос № 13). Консенсус достигнут

У больных РМЖ со стадией cT1–3N1M0, достигших pCR/ypT0N0 после завершения неоадъювантной лекарственной терапии, возможен полный отказ от ЛТ при ОСО.

«ЗА» — 58,82 %; «ПРОТИВ» — 32,35 %; воздержались — 8,82 %

Полный патоморфологический ответ ассоциирован с существенным улучшением отдаленных результатов независимо от режима адъювантной терапии, что подтверждено объединенным анализом CTNeoBC [28]. Вместе с тем рандомизированные данные об отказе от ЛТ именно при ypN0 после ОСО отсутствуют, а руководства не предусматривают такой деэскалации как стандартной опции [11, 16]. Несогласие («ПРОТИВ» — 32,35 %) связано с подтиповой гетерогенностью: прогностическая сила pCR сильнее при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) и HER2-позитивном РМЖ и слабее при люминальных опухолях; решение требует мультидисциплинарного обсуждения и учета индивидуальных факторов риска [16, 28].

Положение № 14 (приложение, вопрос № 14). Консенсус достигнут

У больных РМЖ cT1–2N0M0/pT1–2 после ОСО с отказом от биопсии сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) лучевая терапия может ограничиться парциальным облучением ложа опухоли (исследования SOUND, INSEMA).

«ЗА» — 64,52 %; «ПРОТИВ» — 29,03 %; воздержались — 6,45 %

Исследования SOUND и INSEMA показали безопасность отказа от БСЛУ у отобранных пациенток (небольшие люминальные HER2-негативные опухоли G1–G2, отрицательное УЗИ аксиллярной области) с одновременным снижением лимфедемы и нарушений подвижности [19, 20, 29]. Часть экспертной панели («ПРОТИВ» — 29,03 %) против ограничений в проведении лучевой терапии, так как в обоих исследованиях парциальное облучение не изучалось: протокол INSEMA требовал тотальное облучение молочной железы [20, 30]. Комбинация «отказ от БСЛУ + парциальное облучение» пока не валидирована и требует проспективной оценки [29, 30].

Положение № 15 (приложение, вопрос № 15). Консенсус достигнут

У больных РМЖ со стадией pT1–3N1M0 после мастэктомии и удаления не менее восьми подмышечных ЛУ послеоперационная лучевая терапия может не проводиться (исследование SUPREMO).

«ЗА» — 72,73 %; «ПРОТИВ» — 24,24 %; воздержались — 3,03 %

В исследовании SUPREMO у пациенток промежуточного риска после мастэктомии облучение грудной стенки снижало частоту рецидива в этой зоне менее чем на 2 % и не улучшало десятилетнюю ОВ [31]. Отказ от ЛТ допустим при мультидисциплинарном обсуждении; при этом качество жизни в группе облучения значимо не страдало, что должно учитываться при индивидуальном решении [31, 32].

Примечание: критерии SUPREMO — pT1–2N1 (один-три узла), pT2N0 при G3/лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ), pT3N0; комбинация pT3N1 выходит за рамки исследования, что объясняет осторожность другой части экспертной панели («ПРОТИВ» — 24,24 %) [31].

Положение № 16 (приложение, вопрос № 16). Консенсус достигнут

Больная 45 лет, РМЖ cT2N0M0 / pT2N1a(sn), ER 0, PR0, HER2 0. Состояние после мастэктомии с БСЛУ. По данным гистологического исследования — опухоль размерами 3 × 2 × 2 см, инвазивная карцинома без дополнительного уточнения (БДУ), G2 (3 + 2 + 2). Метастазы в двух из трех ЛУ. При выполнении лимфаденэктомии остальные ЛУ без метастазов. Планируется адъювантная полихимиотерапия (АПХТ).

Не показана послеоперационная лучевая терапия на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока.

«ЗА» — 33,33 %; **«ПРОТИВ» — 57,58 %**; воздержались — 9,09 %

При поражении одного-трех подмышечных ЛУ после мастэктомии ЛТ снижает риск любого рецидива и смертность от РМЖ: десятилетний риск рецидива — 34,2 против 45,7 %, двадцатилетняя смертность от РМЖ — 42,3 против 50,2 % [33]; облучение регионарных ЛУ в современных исследованиях также снижало смертность от РМЖ [34–36]. Для ТНРМЖ есть отдельное рандомизированное исследование: у 681 пациентки с I–II стадией после мастэктомии добавление ЛТ к химиотерапии (ХТ) улучшило безрецидивную и общую выживаемость, ОВ — примерно на 12 % [37].

Положение № 17 (приложение, вопрос № 17). Консенсус достигнут

Больная 45 лет, РМЖ урT3N1, ER 100 % (8 баллов), PR 100 % (7 баллов), HER2 1+, Ki-67 30 %. Состояние после НАХТ и радикальной мастэктомии (МЭ) с реконструкцией имплантом: инвазивная карцинома БДУ 3 × 3 × 2,5 см, G2, метастазы в двух из 11 ЛУ. Показана послеоперационная лучевая терапия на реконструированную молочную железу и зоны лимфооттока в режиме умеренного гипофракционирования (2,67 Гр, 15 фракций).

«ЗА» — 76,47 %; «ПРОТИВ» — 8,82 %; воздержались — 14,71 %

Остаточное поражение ЛУ после НАХТ является показанием к облучению реконструированной железы и зон лимфооттока [38]; после МЭ гипофракционирование не уступает классическому режиму по локорегионарному контролю [37]. При реконструкции имплантом 42,56 Гр за 16 фракций не ухудшили исходы реконструкции по сравнению с 50 Гр за 25 фракций [39, 40]. Режим 40,05 Гр за 15 фракций валидирован в исследовании START-B и близок к ним по дозе за фракцию [41]. Прямых рандомизированных данных для 15 фракций при реконструкции пока меньше, чем для 16, воздержались от голосования 14,71 %.

Положение № 18 (приложение, вопрос № 18). Консенсус достигнут

Больная 38 лет, РМЖ pTisN0. Состояние после резекции молочной железы: внутрипротоковый рак *in situ* NG3 с комедонекрозом, 2,8 × 2,5 × 3 см, ER 0, HER2 1+. Показана послеоперационная ЛТ на молочную железу.

«ЗА» — 84,85 %; «ПРОТИВ» — 15,15 %; воздержались — 0 %

Согласно имеющимся данным, ЛТ после ОСО снижает риск ипсилатерального рецидива при DCIS более чем вдвое [42], а польза сохраняется даже при DCIS низкого риска [43]. У пациентки имеются факторы высокого риска: возраст до 40 лет, G3, комедонекроз и размер около 3 см [44]. При ER-негативном DCIS тамоксифен неэффективен, поэтому ЛТ является основным способом снизить риск рецидива [45]; буст при DCIS не низкого риска повысил пятилетний местный контроль с 92,7 до 97,1 % [46].

Положение № 19 (приложение, вопрос № 19). Консенсус достигнут

Больная 39 лет, РМЖ cT2N0M0, опухоль в центральном квадранте. После подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантом: инвазивный дольковый рак G2, сосудистая инвазия, ER 100 % (8 баллов), PR 100 % (7 баллов), HER2 1+, Ki-67 25 %. Планируется гормонотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) на фоне овариальной супрессии. Показана лучевая терапия на мягкие ткани передней грудной стенки и зоны лимфооттока.

«ЗА» — 36,36 %; **«ПРОТИВ» — 57,58 %**; воздержались — 6,06 %

При pT1–2N0 после мастэктомии ЛТ не снижает риск рецидива и смертность от РМЖ [33]. В SUPREMO при pT2N0 с G3 или ЛВИ облучение грудной стенки не улучшило ОВ [31]. Руководство ASTRO/ASCO/SSO допускает ЛТ при N0 лишь при сочетании нескольких факторов риска [38]; у пациентки их три — возраст 39 лет, ЛВИ и центральная локализация, поэтому решение индивидуально и часть экспертной панели проголосовало «ЗА» проведение ЛТ (36,36 %). При реконструкции имплантом ЛТ повышает риск осложнений, что говорит против рутинного облучения [47].

Положение № 20 (приложение, вопрос № 20). Консенсус достигнут

Пациентка 60 лет, постменопауза. РМЖ pT1cN0M0, люминальный подтип; ЛУ по данным УЗИ не поражены. Выполнена секторальная резекция молочной железы, R0. Возможно проведение ускоренного частичного облучения молочной железы (APBI).

«ЗА» — 80 %; «ПРОТИВ» — 10 %; воздержались — 10 %

Пациентка соответствует критериям ASTRO: возраст ≥40 лет, G1–2, ER+, опухоль ≤2 см, N0, без ЛВИ [48]. Неменьшая эффективность APBI показана в исследованиях IMPORT LOW, Florence, RAPID и NSABP B-39 [34, 36, 49, 50]; в IMPORT LOW пятилетняя частота местных рецидивов составила 0,5 против 1,1 % при облучении всей железы [49].

1.4. Люминальный ранний РМЖ

Положение № 21 (приложение, вопрос № 21). Консенсус достигнут

Интенсификация адъювантной гормонотерапии за счет добавления ингибитора CDK4/6 показана пациенткам с HR+ HER2− РМЖ II–III стадии, вызывающим наибольшее опасение в плане вероятности развития рецидива, при наличии ≥ 1 фактора риска: T4, N2–3, G3.

«ЗА» — 90,91 %; «ПРОТИВ» — 9,09 %; воздержались — 0 %

Каждый из факторов — T4, N2–3, G3 — входит в критерии отбора исследований monarchE или NATALEE [51, 52]. В monarchE абемациклиб в течение 2 лет снизил риск смерти на 15,8 %: семилетняя ОВ — 86,8 против 85,0 % [51]; в NATALEE рибоциклиб в течение 3 лет повысил шестилетнюю iDFS до 83,2 против 77,9 % (ОВ: HR 0,809) [53]. При G3 или T4 без поражения ЛУ данные есть только для рибоциклиба [52]. Перечень не исчерпывает показаний: по критериям NATALEE кандидатами являются и все пациентки с N1 [52].

Положение № 22 (приложение, вопрос № 22). Консенсус достигнут

Интенсификация адъювантной гормонотерапии за счет добавления ингибитора CDK4/6 показана пациенткам с HR+ HER2− РМЖ II–III стадии, вызывающим наибольшее опасение в плане вероятности развития рецидива, при наличии как минимум двух факторов: T3, Ki-67 ≥ 30 %, N1, возраст < 40 лет.

«ЗА» — 78,79 %; «ПРОТИВ» — 18,18 %; воздержались — 3,03 %

Сочетание N1 и T3, а также N1 и Ki-67 ≥20 % соответствуют когортам 1 и 2 исследования monarchE [51]. Абсолютный выигрыш по семилетней iDFS был больше при добавлении ингибиторов CDK4/6: 77,4 против 70,9 % [51].

Положение № 23 (приложение, вопрос № 23). Консенсус достигнут

Пациентка 30 лет, пременопауза, мутации BRCA1/2 не выявлены. Рак левой молочной железы cT1N1aM0, комплексное лечение (радикальная резекция, АПХТ по схеме AC-12P, ЛТ). Инвазивная карцинома БДУ G2, ER 100 % (8 баллов), PR 30 % (6 баллов), HER2 0, Ki-67 40 %, метастаз в одном из девяти аксиллярных ЛУ. Показано назначение в адъювантном режиме ИА + ингибитор CDK4/6 + овариальная супрессия + золедроновая кислота.

«ЗА» — 78,12 %; «ПРОТИВ» — 18,75 %; воздержались — 3,13 %

У молодых пациенток после ХТ экземестан с овариальной супрессией (ОС) снижает риск отдаленных рецидивов по сравнению с тамоксифеном и ОС [54]; сочетание одного-трех ЛУ и Ki-67 ≥20 % соответствует когорте 2 monarchE, а любое N1 — критериям NATALEE [51, 52]. FDA одобрило абемациклиб для популяции когорты 1, поэтому при G2 и T1 логичнее рибоциклиб [51].

Положение № 24 (приложение, вопрос № 24). Консенсус достигнут

Пациентка 40 лет, пременопауза, мутации BRCA1/2 не выявлены. Рак левой молочной железы cT3N1M0/ypT2N1a: инвазивная карцинома БДУ G3, ER 100 % (8 баллов), PR 100 % (6 баллов), HER2 0, Ki-67 50 %. Комплексное лечение: НАХТ по схеме ddAC-12×P, радикальная мастэктомия с эндопротезированием, адъювантная ЛТ. Остаточная опухоль: клеточность 5 %, индекс RCB 2,946 (класс II), ER 0, PR 0, HER2 0, Ki-67 20 %, метастазы в двух из восьми аксиллярных ЛУ. Целесообразно назначение в адъювантном режиме капецитабина в течение 6 мес. с последующей терапией ИА + ингибитор CDK4/6 + овариальная супрессия + золедроновая кислота.

«ЗА» — 31,03 %; **«ПРОТИВ» — 55,17 %**; воздержались — 13,80 %

Исходная опухоль была ER+, а в исследовании CREATE-X у пациенток с гормонозависимыми опухолями польза от добавления капецитабина не была значимой [55]; оценка уровня экспрессии гормональных рецепторов в резидуальной опухоли с клеточностью 5 % может быть ненадежной. Часть экспертной панели («ЗА» — 31,03 %) поддержали назначение капецитабина. Приоритетом остается назначение гормонотерапии в сочетании с ингибиторами CDK4/6 с доказанной эффективностью, а химиотерапия капецитабином может отсрочить ее начало [51, 52].

Положение № 25 (приложение, вопрос № 25). Консенсус достигнут

Пациентка 48 лет, пременопауза, мутации BRCA1/2 не обнаружены. Рак правой молочной железы cT1N1M0, pT1N2: инвазивная карцинома БДУ G2, ER 100 % (8 баллов), PR 100 % (8 баллов), HER2 1+, Ki-67 30 %, метастазы в пяти из восьми аксиллярных ЛУ. Комплексное лечение: радикальная резекция, АПХТ 4AC-12P, лучевая терапия. В адъювантном режиме получает ИА + абемациклиб + ОС. Целесообразно тестирование опухоли на наличие альтераций PIK3CA/AKT/PTEN.

«ЗА» — 71,88 %; «ПРОТИВ» — 21,88 %; воздержались — 6,24 %

При pN2 (пять из восьми ЛУ) риск рецидива остается высоким даже на фоне гормонотерапии с абемациклибом [51]; при рецидиве заболевания статус PIK3CA/AKT/PTEN определит выбор алпелисиба, капивасертиба или инаволисиба [56–58]. Заблаговременное тестирование архив-

ной опухоли может ускорить выбор терапии при рецидиве или прогрессировании заболевания.

Положение № 26 (приложение, вопрос № 26). Консенсус достигнут

Пациентка 40 лет, мутации BRCA1/2 не обнаружены. Рак левой молочной железы cT2N0M0/pT2N1(sn), ОСО с БСЛУ, тестовая ГТ тамоксифеном в течение 3 недель. По данным трепан-биопсии: инвазивная карцинома БДУ G2, ER 100 % (8 баллов), PR 100 % (8 баллов), HER2 1+, Ki-67 30 %; по данным послеоперационного исследования: опухоль 25 мм, G2, ER 100 %, PR 100 %, HER2 1+, Ki-67 25 %, метастаз в одном из трех ЛУ. Допустим отказ от адъювантной химиотерапии; в адъювантном режиме запланированы лучевая терапия и ИА + ингибитор CDK4/6 + ОС + золедроновая кислота.

«ЗА» — 59,38 %; «ПРОТИВ» — 37,5 %; воздержались — 3,12 %

Значительная доля экспертов, не поддержавших предложенную тактику, подтверждает дискутабельность вопроса. При приеме тамоксифена снижение Ki-67 до ≤10 % у пременопаузальных пациенток достигается лишь в 26–41 % случаев [59, 60], поэтому отсутствие ответа на тамоксифен неравнозначно резистентности к ИА с ОС [60]. В RxPONDER польза от химиотерапии при N1 отмечена только в пременопаузе, и ее отчасти связывают с подавлением функции яичников [61].

Положение № 27 (приложение, вопрос № 27). Консенсус достигнут

Целесообразен ли тестовый режим ИА в комбинации с ОС у больных РМЖ в пременопаузе?

«ЗА» — 31,03 %; **«ПРОТИВ» — 68,97 %**; воздержались — 0 %

Большинство экспертов не поддержали такой подход. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) подавляют функцию яичников не сразу, и у части пациенток супрессия остается неполной [61]; ИА при неполной супрессии могут стимулировать яичники и искажать результаты тестирования. Прогностически валидирован тест на тамоксифене в пременопаузе и на ИА в постменопаузе [59]. Часть экспертной панели («ЗА» — 31,03 %) поддержали тестовый режим ИА в комбинации с овариальной супрессией. В исследовании ADAPTcycle ответ на ИА с ОС достигал 83,3 %, но его прогностическая ценность еще не подтверждена [60].

1.5. HER2-позитивный ранний РМЖ

Положение № 28 (приложение, вопрос № 28). Консенсус достигнут

Пациентка 33 лет. Рак левой молочной железы cT1cN0M0. По данным трепан-биопсии: инвазивная карцинома БДУ G3, ER 0, PR 0, HER2 3+, Ki-67 80 %. Первый этап лечения — неоадъювантная химиотаргетная терапия.

«ЗА» — 70,97 %; «ПРОТИВ» — 29,03 %; воздержались — 0 %

Несмотря на стадию I, опухоль относится к высокому риску, а рекомендации ASCO допускают предлагать неоадъювантное анти-HER2-лечение при N0 высокого риска [62]. Неоадъювантный этап позволяет индивидуализировать адъювантную терапию по степени патоморфологического ответа: в исследовании KATHERINE при резидуальной болезни переход на T-DM1 улучшил семилетнюю выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) с 67,1 до 80,8 % и ОВ с 84,4 до 89,1 % [63, 64]. Часть экспертной панели («ПРОТИВ» — 29,03 %) предпочли операцию первым этапом с последующим паклитакселом и трастузумабом, ссылаясь на исследование APT (десятилетняя ВБИЗ 91,3 % при опухолях ≤3 см и N0) [65].

1.6. Трижды негативный ранний РМЖ

Положение № 29 (приложение, вопрос № 29). Консенсус достигнут

Пациентка 32 лет, мутации BRCA не обнаружены. Рак левой молочной железы cT2N1M0/ypT1bN0(sn). По данным трепан-биопсии: инвазивная карцинома БДУ G3, ER 0, PR 0, HER2 1+, Ki-67 80 %. НАХТ: четыре цикла АС + пембролизумаб, затем 12 еженедельных введений ТС + четыре введения пембролизумаба один раз в 21 день. Мастэктомия слева с БСЛУ. Остаточная опухоль 8 мм, G3, клеточность 10 %, индекс RCB 1,280 (класс I), ER 0, PR 0, HER2 1+, Ki-67 70 %; три ЛУ без метастазов. Показано продолжение пембролизумаба в адъювантном режиме.

«ЗА» — 50 %; «ПРОТИВ» — 37,5 %; воздержались — 12,5 %

Половина экспертов поддержала продолжение иммунотерапии: в исследовании KEYNOTE-522 режим с адъювантной фазой улучшил семилетнюю БРВ и ОВ. Часть экспертов (37,5 %) отказались от продолжения введения пембролизумаба, так как при RCB-1 выигрыш был статистически незначимым (HR 0,92; 95 % ДИ 0,39–2,20) [66]. Поэтому решение остается индивидуальным с учетом риска иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ).

Положение № 30 (приложение, вопрос № 30). Консенсус достигнут

Пациентка 45 лет, мутации BRCA1/2 не обнаружены. Рак левой молочной железы cT2N1M0/ypT0N0(sn). По данным трепан-биопсии: инвазивная карцинома NST G3, ER 0, PR 0,

HER2 1+, Ki-67 80 %. НАХТ: четыре цикла АС + пембролизумаб, затем 12 еженедельных введений ТС + четыре введения пембролизумаба один раз в 21 день. Мастэктомия слева с БСЛУ, pCR. Нецелесообразно продолжение пембролизумаба в адъювантном режиме.

«ЗА» — 75,86 %; «ПРОТИВ» — 17,24 %; воздержались — 6,9 %

При pCR прогноз отличный в обеих группах: пятилетняя ОВ 95,1 против 94,4 % (HR 0,69; 0,38–1,26) [68]; HR для БСВ при RCB-0 составил 0,70 и был статистически незначимым [66]. В GeparNuevo дурвалумаб только в неоадъювантном режиме улучшил iDFS и ОВ, что указывает на ключевую роль неоадъювантного компонента [67]. Отказ от адъювантной фазы снижает риск иммуноопосредованных НЯ, которые в KEYNOTE-522 развивались у 35 % пациенток [69]; однако зарегистрированный режим включает адъювантную фазу. Окончательный ответ мы ожидаем по результатам OptimICE-pCR.

1.7. BRCA-ассоциированный ранний РМЖ

Положение № 31 (приложение, вопрос № 31). Консенсус достигнут

Пациентка 45 лет с заболеванием молочной железы cT2N2M0, выявлена герминальная мутация BRCA1. Гистологическое исследование (ГИ) (трепан): инвазивная карцинома БДУ G3 (3 + 2 + 3), ER 0, PR 0, HER2 1+, Ki67 80 %. После неоадъювантной терапии по протоколу KEYNOTE-522 (АС № 4 + пембролизумаб № 4 → еженедельный ТС № 12 + пембролизумаб № 4) и мастэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией — остаточная опухоль. ГИ (п/о): остаточная опухоль — инвазивная карцинома БДУ 7 мм G3 (3 + 2 + 3). Клеточность — 5 %, индекс RCB — 2,271, класс RCB — II, ypT1bN1. ER 0, PR 0, HER2 1+, Ki67 — 75 %.

Наиболее оптимальной тактикой является назначение адъювантного олапариба в течение одного года (63,64 %). Последовательное продолжение пембролизумаба до девяти циклов с последующим назначением олапариба поддержали 24,24 % экспертов, только адъювантный пембролизумаб — 3,03 %; 9,09 % воздержались от ответа.

В исследовании OlympiA олапариб в течение года у носительниц герминальных мутаций BRCA1/2 с HER2-негативным РМЖ высокого риска снизил риск инвазивного рецидива на 42 % (ОР 0,58) и достоверно улучшил ОВ [70, 71]; преимущество сохраняется при длительном наблюдении [72]. В дальнейшем в исследовании KEYNOTE-522 добавление пембролизумаба к НАХТ с последующей адъювантной фазой улучшило бессобытийную и общую выживаемость [68, 69], однако возможность назначения адъювантного олапариба носительницам мутаций не была предусмотрена.

Большинство экспертов отдали приоритет препарату с доказанным влиянием на ОВ именно у BRCA-носительниц. Вклад именно адъювантного этапа терапии пембролизумабом исследованием не оценивался. Позиция согласуется с результатом консенсуса 2025 г., когда большинство экспертов высказались против рутинного продолжения пембролизумаба [2]. При этом заметная доля голосов (24,24 %) за последовательную стратегию отражает подход, допускаемый рядом международных рекомендаций при высокой остаточной опухолевой нагрузке.

Положение № 32 (приложение, вопрос № 32). Консенсус достигнут

При наличии у больной РМЖ патогенной мутации в генах BRCA1/2 при благоприятном жизненном прогнозе целесообразно рекомендовать аднексэктомию начиная с 40 лет (80,65 %).

Целесообразность операции сомнений у экспертов не вызвала. Расхождения касались лишь возраста ее выполнения: 12,9 % сочли возможным отложить аднексэктомию до 45 лет, 6,45 % — до 50 лет.

Профилактическая аднексэктомия — единственный метод с доказанным снижением смертности от рака яичников и общей смертности у носительниц мутаций BRCA1/2 [73]. Международные рекомендации предлагают выполнять ее в 35–40 лет при BRCA1 и допускают отсрочку до 40–45 лет при BRCA2 с учетом более позднего возраста манифестации рака яичников [73].

В настоящий момент активно изучается возможность выполнения двухэтапного риск-редуцирующего хирургического вмешательства у молодых пациенток, в частности в активном международном исследовании TUBA-WISP II. Данный подход подразумевает удаление маточных труб после реализации репродуктивных планов пациентки с отсроченной оофорэктомией, что позволяет снизить онкологические риски, но при этом избежать преждевременной хирургической менопаузы в молодом возрасте. Согласно математически смоделированным прогнозам, различия в онкологических результатах между двухэтапным вмешательством и одномоментной сальпингооофорэктомии незначимы [74].

Положение № 33 (приложение, вопрос № 33). Консенсус достигнут

У пациентки с BRCA-ассоциированным ТНРМЖ и резидуальной опухолью (non-pCR) после НАХТ предпочтительно назначение адъювантного олапариба без капецитабина.

«ЗА» — 70 %; «ПРОТИВ» — 26,67 %; воздержались — 3,33 %

Прямого сравнения олапариба и капецитабина в адъювантном режиме не проводилось. В исследовании CREATE-X капецитабин улучшил выживаемость при резидуальном ТНРМЖ, но статус BRCA не учитывался [55]. В OlympiA совместное применение с капецитабином не допускалось, а выигрыш в ОВ получен при монотерапии олапарибом [70, 71]. В 2025 г. аналогичный вопрос консенсуса не получил: около половины экспертов поддержали последовательное назначение капецитабина и ингибитора PARP, 41 % — монотерапию PARP-ингибитором [2]. Результат 2026 г. (70 %) отражает смещение позиции в пользу тактики, непосредственно подтвержденной рандомизированным исследованием. Капецитабин остается опцией при недоступности или непереносимости олапариба.

Положение № 34 (приложение, вопрос № 34). Консенсус достигнут

У пациенток с ER+ HER2– РМЖ и герминальной мутацией BRCA1/2, соответствующих критериям OlympiA (резидуальная опухоль после НАХТ с CPS + EG ≥ 3 либо ≥ 4 пораженных ЛУ), предпочтительно назначение адъювантного олапариба (один год). При пересечении с критериями monarchE/NATALEE выбор делается в пользу олапариба.

«ЗА» — 76,47 %; «ПРОТИВ» — 20,59 %; воздержались — 2,94 %

В исследование OlympiA включено около 18 % пациенток с гормонозависимым РМЖ; в этой подгруппе эффект олапариба сопоставим с общей популяцией, хотя исследование не имело статистической мощности для оценки ОВ в подгруппах [70, 71]. Исследования monarchE и NATALEE не содержат анализа по статусу BRCA [52, 75], а данные об эффективности и безопасности при комбинации или последовательном применении PARPi и CDK4/6i в адъюванте отсутствуют. При этом ретроспективные данные указывают на меньшую эффективность CDK4/6i у носительниц мутаций BRCA2 при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) (см. положение 43). Часть экспертов (20,59 %) считают обоснованным выбор CDK4/6i или индивидуальное решение с учетом предшествующей терапии.

2. Метастатический РМЖ

Положение № 35 (приложение, вопрос № 35). Консенсус достигнут

Перед выбором третьей линии лекарственного лечения целесообразна биопсия из новых доступных метастатических очагов с целью исключения смены биологического подтипа и выявления новых таргетируемых мутаций.

«ЗА» — 94,12 %; «ПРОТИВ» — 5,88 %; воздержались — 0 %

Рекомендации ABC предусматривают биопсию при первом прогрессировании и допускают повторную биопсию при последующих эпизодах, если результат может изменить тактику [76]. Несовпадение статуса рецепторов между первичной опухолью и метастазами встречается в значимой доле случаев и нарастает по мере лечения. Практическое значение возросло с появлением терапии, зависящей от категорий HER2-low/ultralow (DESTINY-Breast04, DESTINY-Breast06) [77, 78].

Положение № 36 (приложение, вопрос № 36). Консенсус достигнут

У пациентки с мРМЖ и одним–тремя олигометастазами в печени и/или легких достигнут стойкий объективный ответ на системную терапию (более полугода).

При наличии опухолевого представительства к продолжающейся системной терапии целесообразно добавить локальное аблятивное воздействие на остаточные очаги (радиочастотную абляцию/стереотаксическую лучевую терапию).

«ЗА» — 87,1 %; «ПРОТИВ» — 6,45 %; воздержались — 6,45 %

Высокий уровень согласия отражает накопленные данные в пользу консолидирующего локального воздействия у тщательно отобранных пациенток. В рандомизированном исследовании II фазы SABR–COMET добавление стереотаксической абляционной лучевой терапии к стандартному лечению при наличии олигометастатической болезни (один–пять очагов, различные локализации, в том числе РМЖ) увеличило пятилетнюю ОВ до 42,3 против 17,7 % [79]. В ретроспективном анализе G. Glemarec и соавт. локальная абляция в дополнение к системной терапии олигометастатического РМЖ ассоциировалась со снижением риска прогрессирования (ОР 0,35) и смерти (ОР 0,13) [80].

Вместе с тем в рандомизированном исследовании II фазы NRG-BR002 (n = 125; 79 % — HR+ HER2–) абляция всех очагов на фоне первой линии не улучшила ни ВБП (ОР 0,93), ни ОВ (ОР 0,94) [81]. Авторы отмечают, что результаты могут не распространяться на HER2+ и ТНРМЖ. Кроме того, в NRG-BR002 абляция выполнялась независимо от длительности ответа, тогда как положение консенсуса касается пациенток со стойким (более 6 мес.) ответом, у которых остаточные очаги могут быть источником резистентных клонов.

2.1. HER2-позитивный метастатический РМЖ

Положение № 37 (приложение, вопрос № 37). Консенсус достигнут

При олигометастатическом HER2+ РМЖ и стойком полном ответе опухоли на системную терапию более полугода показана операция на молочной железе.

«ЗА» — 80 %; «ПРОТИВ» — 14,29 %; воздержались — 5,71 %

Позиция экспертов согласуется с данными о том, что при HER2+ мРМЖ часть больных на фоне анти-HER2-терапии достигает длительного отсутствия признаков болезни, и локальное лечение играет в этом заметную роль. В ретроспективном анализе Y. Wong и соавт. (n = 483, de novo HER2+ мРМЖ, трастузумаб-содержащая первая линия) состояние без признаков болезни (NED) достигнуто у 13 % пациенток; десятилетняя ОВ в этой группе составила 98 против 4 % у остальных. С достижением NED были независимо связаны солитарное метастатическое поражение и хирургическое лечение первичной опухоли или метастаза (оперированы 59 % пациенток с NED против 22 % без NED) [82]. В исследовании P.-Y. Chen и соавт. в подгруппе HER2-обогащенного РМЖ локорегионарное лечение сопровождалось увеличением трехлетней ОВ с 8,8 до 41,6 % [83]. В рандомизированном исследовании MF07-01 операция на первичной опухоли улучшила ОВ в общей популяции, преимущественно за счет больных с солитарными костными метастазами [84].

Вместе с тем рандомизированные исследования Tata Memorial Centre и EA2108 не выявили выигрыша в ОВ от удаления первичной опухоли [85, 86], а в ретроспективном анализе G. Lu и соавт. в эпоху двойной анти-HER2-блокады операция не стала независимым фактором прогноза [87]. Доля HER2+ пациенток в рандомизированных исследованиях мала, и ни одно из них не оценивало хирургическое лечение именно у больных со стойким полным ответом. Поэтому эксперты рассматривают операцию как способ закрепить полный ответ у тщательно отобранных пациенток; решение принимается мультидисциплинарной комиссией, анти-HER2-терапия при этом не прерывается.

Положение № 38 (приложение, вопрос № 38). Консенсус достигнут

При прогрессировании HER2+ мРМЖ после нескольких линий анти-HER2-терапии, включающих трастузумаб/пертузумаб/таксаны и трастузумаб эмтанзин, предпочтительным режимом следующей линии является трастузумаб дерукстекан.

«ЗА» — 90,32 %; «ПРОТИВ» — 3,23 %; воздержались — 6,45 %

В исследовании DESTINY-Breast02 у пациенток, ранее получавших трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекан по сравнению с терапией по выбору врача увеличил медиану ВБП с 6,9 до 17,8 мес. и достоверно улучшил ОВ [88].

Положение № 39 (приложение, вопрос № 39). Консенсус достигнут

При прогрессировании HER2+ мРМЖ с активными (нелеченными или прогрессирующими после локальной терапии) метастазами в головном мозге и висцеральными метастазами трастузумаб дерукстекан рассматривается как предпочтительная системная опция без лучевой терапии на метастазы в головном мозге.

«ЗА» — 83,87 %; «ПРОТИВ» — 12,9 %; воздержались — 3,23 %

В исследовании DESTINY-Breast12 интракраниальная частота объективного ответа составила 71 %, 12-месячная ВБП — 61,6 %; ответы наблюдались как при стабильных, так и при активных метастазах [89]. Сопоставимая активность продемонстрирована в исследовании TUXEDO-1 [90].

Положение № 40 (приложение, вопрос № 40). Консенсус достигнут

У предлеченных пациенток с лептоменингеальным поражением при HER2+ РМЖ назначение трастузумаба дерукстекана — обоснованное системное лечение по причине крайне неблагоприятного прогноза.

«ЗА» — 85,71 %; «ПРОТИВ» — 8,57 %; воздержались — 5,72 %

Медиана ОВ при лептоменингеальном карциноматозе исторически не превышала нескольких месяцев. В когорте 5 исследования DEBBRAH (n = 7, подтвержденная цитологией ликвора) медиана ОВ на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом составила 13,3 мес., частота клинической пользы — 71,4 % [91]. Эти данные следует интерпретировать с осторожностью: они получены на небольших выборках в нерандомизированных исследованиях. По показаниям возможно сочетание системной терапии с лучевой.

2.2. ER-позитивный HER2-негативный метастатический РМЖ

Положение № 41 (приложение, вопрос № 41). Консенсус не достигнут

Пациентка 79 лет, ECOG 1, BRCA1/2-мутация не обнаружена. РМЖ cT4N1M1 (печень, кости, ЛУ средостения), ER 8 баллов, PR 8 баллов, HER2 1+, Ki-67 15 %. Висцерального криза, старческой астении и полиморбидности нет.

Экспертам было предложено определить наиболее предпочтительный ингибитор CDK4/6 для комбинации с ИА у гериатрически неотягощенных пациенток старшей возрастной группы. **Мнения разделились: палбоциклибу отдали предпочтение 30,3 % экспертов, рибоциклибу — 21,21 %, абемациклибу — 15,15 %, а треть участников (33,34 %) воздержались от ответа.**

В консенсусе 2025 г. 79 % экспертов поддержали назначение CDK4/6i пациенткам ≥ 75 лет без значимых гериатрических синдромов [2]; в 2026 г. обсуждался выбор конкретного препарата.

Распределение голосов отражает конфликт между аргументами эффективности (доказанный выигрыш в ОВ для рибоциклиба) и переносимости (отсутствие у палбоциклиба удлинения QTc и гепатотоксичности, низкая частота диареи). Консенсус не достигнут, так как выбор любого из трех препаратов обоснован и должен опираться на профиль сопутствующих заболеваний, лекарственные взаимодействия и доступность мониторинга. Высокая доля воздержавшихся (33,33 %) подчеркивает отсутствие прямых сравнений в гериатрической популяции.

Статистически значимое увеличение ОВ в первой линии с ИА показано для рибоциклиба (MONALEESA-2: 63,9 vs 51,4 мес.) [92], но не для палбоциклиба (PALOMA-2) [93] и абемациклиба (MONARCH 3, численное преимущество без статистической значимости) [94]. В объединенном анализе FDA эффект CDK4/6i у пациенток ≥ 75 лет сохранялся при более высокой частоте НЯ [95].

Положение № 42 (приложение, вопрос № 42). Консенсус достигнут

Пациентка 52 лет, менопауза, получила комплексное лечение по поводу гормонозависимого инвазивного долькового рака cT2N1M0. Через 1,5 года на фоне адъювантного анастрозола — метастазы в кости, легкие, плевру; ER 100 %, PR 30 %, HER2 0, Ki-67 20 %, выявлена мутация PIK3CA. Показано назначение в первой линии инаволисиба + палбоциклиба + фулвестранта + остеомодифицирующего агента.

«ЗА» — 78,79 %; «ПРОТИВ» — 21,21 %; воздержались — 0 %

Клиническая ситуация соответствует критериям включения INAVO120: мутация PIK3CA и рецидив на фоне адъювантной гормонотерапии (эндокринная резистентность). Добавление инаволисиба к палбоциклибу и фулвестранту увеличило ВБП с 7,3 до 15,0 мес. [58] и ОВ с 27,0 до 34,0 мес. (ОР 0,67) [96]. Положение воспроизводит результат 2025 г. (76 %) [2]. Голоса «против» могут быть обусловлены токсичностью триплета (гипергликемия, стоматит) и возможностью последовательного подхода (CDK4/6i + фулвестрант с последующей таргетной терапией во второй линии).

Положение № 43 (приложение, вопрос № 43). Консенсус не достигнут

Пациентка 53 лет, менопауза. Через три года после комплексного лечения по поводу гормонозависимого РМЖ на фоне адъювантного ИА — метастазы в печень и кости без висцерального криза; в метастазе ER 100 %, PR 0, HER2 1+, Ki-67 50 %. Признаков висцерального криза нет. В опухоли выявлена патогенная мутация AKT, в крови — герминальная мутация BRCA2.

Обсуждался выбор первой линии терапии. Наибольшую поддержку (40,62 %) получило назначение ингибитора PARP (олапариба или талазопариба), однако порога консенсуса этот вариант не достиг. Комбинацию CDK4/6i с фулвестрантом и комбинацию капивасертиба с фулвестрантом поддержали по 21,88 % экспертов; 15,62 % воздержались от ответа. Разделение голосов отражает отсутствие доказательной базы для определения последовательности терапии при сочетании альтераций AKT и BRCA2.

Ситуация объединяет три терапевтические мишени, прямые сравнения между которыми отсутствуют. Комбинация эндокринной терапии и CDK4/6i остается стандартом первой линии независимо от статуса BRCA [76]. Однако в многоцентровом ретроспективном исследовании у носительниц герминальных мутаций BRCA2 медиана ВБП на первой линии CDK4/6i составила 11 против 27,1 мес. в контроле (ОР 2,73) [97]. PARP-ингибиторы в OlympiAD и EMBRACA превосходили химиотерапию по ВБП, но не сравнивались с эндокринной терапией и CDK4/6i [98, 99]. Капивасертиб в CAPItello-291 изучен преимущественно после CDK4/6i [57].

2.3. Метастатический трижды негативный РМЖ (мТНРМЖ)

Положение № 44 (приложение, вопрос № 44). Консенсус достигнут

У пациентки с мТНРМЖ (BRCA дикого типа), достигшей объективного ответа на платиносодержащей терапии первой линии, оправданна поддерживающая терапия капецитабин + бевацизумаб, а не динамическое наблюдение.

«ЗА» — 61,29 %; «ПРОТИВ» — 22,58 %; воздержались — 16,13 %

Метаанализ рандомизированных исследований показал, что более длительная химиотерапия первой линии улучшает ВБП и умеренно — ОВ [100]. В IMELDA поддерживающая терапия бевацизумабом и капецитабином увеличила ВБП и

ОВ по сравнению с монотерапией бевацизумабом [101], а в KCSG-BR07-02 поддерживающая химиотерапия превосходила наблюдение [102]. Данные, относящиеся специфически к ТНРМЖ, ограничены подгрупповыми анализами.

Положение № 45 (приложение, вопрос № 45). Консенсус не достигнут

В первой линии PD-L1-позитивного (CPS ≥ 10) мТНРМЖ предпочтительным химиотерапевтическим партнером пембролизумаба является гемцитабин + карбоплатин.

«ЗА» — 46,67 %; «ПРОТИВ» — 40 %; воздержались — 13,33 %

В KEYNOTE-355 пембролизумаб улучшил ВБП и ОВ у пациенток с CPS ≥ 10 в комбинации с наб-паклитакселом, паклитакселом или гемцитабином с карбоплатином; последний получил больше половины участниц [103]. Исследование не имело мощности для сравнения режимов между собой; выигрыш отмечен при всех партнерах. Аргументы «ЗА» — больший опыт применения, отсутствие премедикации дексаметазоном, алопеции и нейропатии, а также возможность назначения после раннего рецидива после таксанов; «против» — более выраженная гематологическая токсичность и нумерическии более выраженный эффект при назначении паклитаксела. Консенсус не достигнут, так как все три партнера обоснованны, а выбор определяется анамнезом лечения и профилем токсичности.

Положение № 46 (приложение, вопрос № 46). Консенсус достигнут

Пациенткам с висцеральными метастазами ТНРМЖ, прогрессирование болезни у которых наступило в течение 12 мес. после завершения нео-/адъювантной химиотерапии и которым не показана или не может быть проведена иммунотерапия в комбинации с химиотерапией, целесообразно рассмотреть в качестве первой линии датопотамаб деруктекан.

«ЗА» — 71,88 %; «ПРОТИВ» — 15,62 %; воздержались — 12,5 %

В исследовании TROPION-Breast02 у ранее нелеченых пациенток с мТНРМЖ, не являющихся кандидатами для иммунотерапии (независимо от безрецидивного интервала), датопотамаб деруктекан по сравнению с химиотерапией увеличил медиану ВБП с 5,6 до 10,8 мес. и снизил риск смерти на 21 % (увеличение медианы ОВ примерно на 5 мес.) [104]. Впервые в этой популяции получен выигрыш в ОВ. Ранее преимущество по ВБП в аналогичной популяции было показано и для сацитузумаба говитекана (ASCENT-03) [105]. Пациентки с ранним рецидивом (< 12 мес.) имеют наиболее неблагоприятный прогноз и низкую чувствительность к повторной химиотерапии, и в ASCENT такой рецидив засчитывался как предшествующая линия терапии.

2.4. BRCA-ассоциированный метастатический РМЖ

Положение № 47 (приложение, вопрос № 47). Консенсус достигнут

У пациентки с герминальной мутацией BRCA, достигшей ответа на платиносодержащую терапию первой линии и ранее не получавшей ингибиторы PARP, оправдан переход на поддерживающую терапию олапарибом.

«ЗА» — 81,25 %; «ПРОТИВ» — 18,75 %; воздержались — 0 %

Несмотря на то, что при раке молочной железы олапариб не одобрен в качестве поддерживающей терапии после достижения объективного ответа на фоне платиносодержащей химиотерапии, исследование II фазы DORA продемонстрировало преимущество в отношении ВБП при переходе на олапариб в качестве поддерживающей терапии по сравнению с историческим контролем (продолжение платиносодержащей химиотерапии до прогрессирования или непереносимой токсичности) [106].

Положение № 48 (приложение, вопрос № 48). Консенсус достигнут

Для отбора пациенток с мТНРМЖ на терапию ингибиторами PARP целесообразно расширенное тестирование нарушений гомологичной рекомбинации (BRCAness/HRD), включая герминальную мутацию PALB2 и соматические мутации BRCA1/2.

«ЗА» — 87,5 %; «ПРОТИВ» — 9,38 %; воздержались — 3,12 %

Если обнаружение gBRCA1/BRCA2 является доказанным основанием для назначения PARPi, соматические мутации BRCA1/2 и gPALB2 остаются предметом дискуссий. В исследовании II фазы TBCRC 048 частота объективных ответов у пациентов с герминальной мутацией PALB2 составила 75 %, у пациентов с соматической мутацией BRCA1/2 — 36,7 % [107].

Предиктивная ценность фенотипических тестов HRD при РМЖ остается недоказанной: в исследовании TNT высокий показатель HRD не предсказывал преимущество карбоплатина у больных без герминальных мутаций BRCA [108].

Положение № 49 (приложение, вопрос № 49). Консенсус не достигнут

Пациентка 45 лет. Изначально пременопауза (функция яичников подавлена агонистами ГнРГ), BRCA2-ассоциированный рак молочной железы cT4N2M0. После НАХТ (ddAC × 4, за-

тем ТС × 4) выполнена радикальная мастэктомия (ypT3N2, инвазивный рак, G2(3 + 2 + 2), ER 100 % (5 + 3) = 8 баллов, PR 50 % (4 + 1) = 5 баллов, HER2 0, Ki-67 — 30 %, метастазы в пяти из девяти аксиллярных ЛУ). Проведена адъювантная ЛТ. Адъювантно анастрозол + рибоциклиб (три года), затем продолжен прием анастрозола. Через четыре года от старта адъювантной терапии (на фоне приема анастрозола после завершения курса рибоциклиба) выявлен локальный рецидив с метастазами в печень. Признаков висцерального криза нет. При биопсии рецидива: инвазивный рак БДУ, ER 100 % (5+1) = 6 баллов, PR 30 % (3 + 3) = 6 баллов, HER2 0, Ki-67 35 %. В опухоли выявлена патогенная мутация PIK3CA. Герминальная мутация BRCA 2 подтверждена.

Большинство (46,88 %) проголосовали за назначение инаволисиба + палбоциклиба + фулвестранта в качестве наиболее оптимального режима лекарственной терапии в первой линии.

Назначение тройной комбинации инаволисиб + палбоциклиб + фулвестрант в данном случае может быть обосновано результатами исследования INAVO120, в котором добавление инаволисиба к палбоциклибу и фулвестранту у пациенток со вторичной эндокринной резистентностью при наличии активирующей мутации PIK3CA продемонстрировало значимое преимущество в контексте общей выживаемости [58]. Однако в исследовании 99 % участников не получали CDK4/6i ранее в адъюванте, что может ставить под сомнение релевантность режима в данной клинической ситуации. Формально пациентка подпадает под критерии FDA/NCCN для триплета, поскольку эти критерии определены через статус терапии распространенного заболевания (отсутствие предшествующего системного лечения), а не через историю применения CDK4/6i.

Положение № 50 (приложение, вопрос № 50). Консенсус достигнут

Пациентка 45 лет, пременопауза, BRCA1/2-мутации не обнаружены. Рак правой молочной железы cT4N1M1 (кости, ЛУ средостения). Инвазивный рак БДУ, G2 (3 + 2 + 1), ER 100 % (5 + 3) = 8 баллов, PR 30 % (3 + 2) = 5 баллов, HER2 0, Ki67 30 %. Отсутствуют альтерации PIK3CA/AKT/PTEN. Пациентка в первой линии получала палбоциклиб + летрозол + овариальную супрессию. Через 12 мес. — прогрессирование (рост прежних очагов, метастазы в легких). Признаков висцерального криза нет. Рекомендуемый режим терапии во второй линии: фулвестрант + эверолимус + овариальная супрессия + остеомодифицирующие агенты.

«ЗА» — 88,89 %; «ПРОТИВ» — 7,41 %; воздержались — 3,7 %.

Регистрационным исследованием для использования эверолимуса для лечения метастатического гормонпозитивного рака молочной железы у пациенток после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы является исследование III фазы BOLERO-2, однако комбинаторным партнером был стероидный ингибитор эксеместан [109]. Выбор фулвестранта (а не эксеместана) опирается на рандомизированное исследование фазы II PrE0102: добавление эверолимуса к фулвестранту при АИ-резистентном ER+ мРМЖ увеличило медиану ВБП с 5,1 до 10,3 мес. (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,40–0,92; p = 0,02) и повысило частоту клинической пользы (63,6 vs 41,5 %) [110]. Международные гайдлайны рассматривают эксеместан, фулвестрант как равноправных эндокринных партнеров эверолимуса во второй линии.

В консенсусе 2025 г. в схожей ситуации мнения разделились между эверолимус-содержащими режимами (42 %) и сменой ингибитора CDK4/6 (33 %) [2]; в 2026 г. позиция экспертов стала однозначной.

Положение № 51 (приложение, вопрос № 51). Консенсус достигнут

Пациентка 56 лет, менопауза, BRCA2-ассоциированный рак левой молочной железы cT3N1M1 (кости, печень). Инвазивный рак БДУ, G3 (3 + 3 + 2), ER 100 % (5 + 3) = 8 баллов, PR 100 % (5 + 1) = 6 баллов, HER2 0, Ki-67 — 40 %. В опухоли отсутствуют альтерации PIK3CA/AKT/PTEN. Пациентка получала рибоциклиб + летрозол. Через 18 мес. — метастазы в головном мозге (три очага до 1,0 см). Проведена стереотаксическая лучевая терапия. Рекомендовано продолжение прежнего режима.

«ЗА» — 65,52 %; «ПРОТИВ» — 31,03 %; воздержались — 3,45 %

Продолжение прежнего режима обосновано концепцией изолированного интракраниального прогрессирования [111]. Экстракраниальное заболевание (кости, печень) контролируется на протяжении длительного времени (18 мес.), а появление трех небольших по размеру (≤ 1,0 см) очагов в головном мозге отражает не системную резистентность к CDK4/6i, а, вероятно, недостаточное проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер. 31,03 % проголосовавших не согласны с данной опцией, возможно в связи с наличием у пациентки BRCA-мутации. У носительницы мутации BRCA2 данная ситуация может быть расценена как повод для смены линии на PARPi с учетом сниженной эффективности CDK4/6i в этой популяции [97].

3. Поддерживающая и симптоматическая терапия

Положение № 52 (приложение, вопрос № 52). Консенсус достигнут

После индукционной фазы у пациенток с мРМЖ и метастазами в кости возможен переход на поддерживающий режим деносумаба с интервалом один раз в 12 недель, который не уступает режиму один раз в четыре недели по времени до первого костного события и обладает лучшим профилем безопасности.

«ЗА» — 100 %

Полученные на ASCO 2026 данные подтверждают эту тактику напрямую: рандомизированное исследование III фазы SAKK 96/12 REDUSE (n = 1380; РМЖ и КРРПЖ, ≥3 костных метастаза) [112]. После четырех нагрузочных доз деносумабом возможно продолжение терапии в режиме один раз в 12 недель по времени до первого симптомного костного события (ОР 1,023). Данный режим оказался не хуже, чем продолжение терапии один раз в четыре недели. В экспериментальной группе реже встречались гипокальциемия (30 vs 46 %) и остеонекроз челюсти (6,9 vs 8,5 %).

Положение № 53 (приложение, вопрос № 53). Консенсус достигнут

Назначение радионуклидной терапии (стронция, самария) для лечения метастазов РМЖ в костях НЕ рекомендовано ввиду отсутствия убедительной доказательной базы и высокого риска длительной кумулятивной цитопении, способной ограничить проведение системной противоопухолевой терапии.

«ЗА» — 62,07 %; «ПРОТИВ» — 31,03 %; воздержались — 6,9 %

Убедительная доказательная база эффективности и безопасности таких лечебных подходов при раке молочной железы отсутствует. Высокий риск развития длительной/кумулятивной цитопении, способной ограничить проведение системной противоопухолевой лекарственной терапии.

4. Доказательная медицина

Положение № 54 (приложение, вопрос № 54). Консенсус достигнут

Приоритет первичной конечной точки исследования при мРМЖ (ОВ, ВБП, ВБП-2, время до неудачи лечения, частота объективного ответа (ЧОО), качество жизни) зависит от молекулярно-генетического подтипа и линии терапии.

«ЗА» — 96,77 %; «ПРОТИВ» — 3,23 %; воздержались — 0 %

Ожидаемая продолжительность жизни при мРМЖ различается в зависимости от подтипа и линии терапии в несколько раз, что определяет достижимость оценки ОВ в разумные сроки. Корреляция между ВБП и ОВ при мРМЖ на уровне исследований — умеренная, и ВБП не является валидированным суррогатом ОВ. Шкала ESMO–MCBS также оценивает клиническую пользу с учетом медианы выживаемости в контрольной группе и данных о качестве жизни [113].

Положение № 55 (приложение, вопрос № 55). Консенсус достигнут

Для мТНРМЖ в любой линии первичной конечной точкой является ОВ, вторичными — ВБП, ЧОО и токсичность.

«ЗА» — 93,34 %; «ПРОТИВ» — 3,33 %; воздержались — 3,33 %

Медиана ОВ при мТНРМЖ даже в первой линии не превышает примерно двух лет [103, 104], поэтому оценка ОВ достижима в разумные сроки.

Положение № 56 (приложение, вопрос № 56). Консенсус достигнут

Для HER2+ мРМЖ в первой и второй линиях приоритетными первичными конечными точками являются ВБП и ОВ, вторичными — ВБП-2, ЧОО и токсичность; в третьей и последующих линиях первичной конечной точкой является ОВ.

«ЗА» — 93,33 %; «ПРОТИВ» — 0 %; воздержались — 6,67 %

Медиана ОВ в первой линии HER2+ мРМЖ превышает пять лет (CLEOPATRA) [114], и данные об ОВ в ранних линиях становятся доступны спустя много лет после начала исследования. ВБП-2 позволяет оценить, сохраняется ли выигрыш после перехода на последующую терапию. В поздних линиях продолжительность жизни значимо короче, и ОВ становится достижимой и наиболее значимой конечной точкой.

Положение № 57 (приложение, вопрос № 57). Консенсус достигнут

Для ER+ HER2− мРМЖ в первой и последующих линиях терапии приоритетной первичной конечной точкой является ВБП, вторичными — ОВ, ЧОО и токсичность.

«ЗА» — 90,32 %; «ПРОТИВ» — 9,68 %; воздержались — 0 %.

При ER+ HER2− мРМЖ медиана ОВ на первой линии с CDK4/6i превышает пять лет [92], а на ее оценку влияют множественные последующие линии терапии. Расхождение результатов по ОВ при сопоставимом выигрыше в ВБП в MONALEESA-2 и PALOMA-2 [92, 93] иллюстрирует ограничения ВБП и объясняет 9,68 % голосов «ПРОТИВ».

Положение № 58 (приложение, вопрос № 58). Консенсус достигнут

Качество жизни является важнейшей конечной точкой. При сопоставимой ОВ приоритет должен отдаваться стратегии, улучшающей качество жизни.

«ЗА» — 96,77 %; «ПРОТИВ» — 3,23 %; воздержались — 0 %

Положение соответствует принципам ESMO–MCBS, в которой подтвержденное улучшение качества жизни или снижение токсичности повышают оценку клинической пользы терапии [113]. При мРМЖ, когда лечение проводится непрерывно в течение многих лет, влияние терапии на качество жизни становится одним из определяющих факторов выбора.

Положение № 59 (приложение, вопрос № 59). Консенсус достигнут

Исследования реальной клинической практики (РКП) не заменяют рандомизированные клинические исследования (РКИ), но при высоком качестве методологии могут являться важным источником доказательств для клинических рекомендаций. Иерархия доказательности РКП включает прагматические РКИ, сравнительные когортные исследования, исследования «случай–контроль», несравнительные наблюдения и описания случаев. Ключевым критерием качества РКП является контроль систематических смещений (заранее определенные конфаундеры, стратификация, *propensity score matching*, анализы чувствительности), а обязательным условием — заранее документированный протокол, план статистического анализа и прозрачная отчетность.

«ЗА» — 92,59 %; «ПРОТИВ» — 0 %; воздержались — 7,41 %

Положение согласуется с международными подходами к оценке данных РКП, в частности с рекомендациями ESMO по отчетности об исследованиях реальной практики (ESMO–GROW) [115] и с принципами использования данных РКП, сформулированными FDA [116].

Положение № 60 (приложение, вопрос № 60). Консенсус достигнут

Экспертам была предложена система оценки качества исследований, включающая пять уровней достоверности доказательств (с отнесением нерандомизированных сравнительных исследований с *propensity score matching* и регистровых исследований с адекватным контролем систематических ошибок к уровню 3), три уровня убедительности рекомендаций (A, B, C) и указание уровня согласия экспертов.

«ЗА» — 87,5 %; «ПРОТИВ» — 9,38 %; воздержались — 3,12 %

Предложенная система основана на шкалах уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций, принятых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации[1], и дополняет их в двух отношениях.

Во-первых, к уровню 3 отнесены методологически качественные исследования РКП — сравнительные исследования с propensity score matching, регистровые исследования с адекватным контролем систематических ошибок, что согласуется с положением 59.

Во-вторых, наряду с уровнем достоверности доказательств и убедительности рекомендаций предлагается указывать уровень согласия экспертов, что повышает прозрачность рекомендаций в областях с ограниченной доказательной базой — именно такие ситуации составляют предмет консенсуса «Белые ночи».

Заключение

В ходе III Санкт-Петербургского международного консенсуса по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2026» были представлены результаты голосования в отношении сложных и спорных клинических ситуаций, которые обеспечат основу для принятия обоснованных клинических решений с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных раком молочной железы. Основные положения консенсуса имеют важное значение для практикующих специалистов и могут быть адаптированы в зависимости от доступности медицинских ресурсов и особенностей системы здравоохранения в разных регионах. Вопросы, по которым консенсус не был достигнут, будут вынесены на повторное обсуждение по мере появления новых данных. До встречи на IV Санкт-Петербургском международном консенсусе по диагностике и лечению РМЖ «Белые ночи 2027», который состоится 02.07.2027.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в техническом редактировании текста статьи и оформлении библиографии Понасенко Ольге Игоревне, Ульрих Дарье Глебовне, Владимировой Ксении Игоревне, Золотухиной Александре Евгеньевне, Родионову Михаилу Андреевичу.

Acknowledgements

The authors thank O.I. Ponasenko, D.G. Ulrich, K.I. Vladimirova, A.E. Zolotukhina, and M.A. Rodionov for their assistance with technical editing of the manuscript and preparation of the reference list.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

[1]Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
This study received no external funding.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Семиглазов В.Ф. — председатель панели экспертов, участие в голосовании, идея публикации, разработка концепции статьи, анализ данных, написание текста статьи, редактирование и утверждение текста статьи.
Все авторы — члены панели экспертов, участие в голосовании, получение и анализ данных, написание и редактирование текста статьи, одобрение финальной версии статьи перед публикацией.

Authors' contributions
The authors confirm that their authorship complies with the ICMJE international criteria.
Semiglazov V.F. chaired the expert panel; participated in voting; conceived the publication; developed the concept of the article; analyzed the data; drafted the manuscript; and edited and approved the final text.
All authors were members of the expert panel; participated in voting; collected and analyzed the data; drafted and edited the manuscript; and approved the final version before submission for publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф. sСемиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., et al. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024». *Вопросы онкологии*. 2024; 70 (6): 1175–1188.-EDN: OCZMLS.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., et al. I St. Petersburg international consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer "White Nights 2024". *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70 (6): 1175–1188.-EDN: OCZMLS.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-OF-2194 (In Rus)].
2. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., et al. II Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2025». *Вопросы онкологии*. 2026; 72 (3): 729–752.-EDN: LFASVR.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2609. [Semiglazov V.F., Krivorotko P.V., Semiglazova T.Yu., et al. II St. Petersburg international consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer "White Nights 2025". *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72 (3): 729–752.-EDN: LFASVR.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-3-OF-2609 (In Rus)].
3. Allison K.H., Hammond M.E.H., Dowsett M., et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (12): 1346–1366.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309.
4. Reinert T., Cascelli F., Resende C.A.A., et al. Clinical implication of low estrogen receptor (ER-low) expression in breast cancer. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1015388.-DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015388.
5. Choong G.M., Hoskin T.L., Boughey J.C., et al. Endocrine therapy omission in estrogen receptor-low (1%–10%) early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2025; 43 (16): 1875–1885.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-24-02263.
6. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (22): 1656–1664.-DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djr393.
7. Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113 (7): 808–819.-DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201.
8. Le A.N., Harton J., Desai H., et al. Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 181 (1): 181–188.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-020-05612-7.
9. Schneider K., Zelley K., Nichols K.E., et al. Li-Fraumeni syndrome. In: Adam M.P., Bick S., Mirzaa G.M., et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026. 2025.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/ (12.11.2026).
10. Trombetta M.G., Dragun A., Mayr N.A., et al. ASTRO radiation therapy summary of the ASCO-ASTRO-SSO guideline on management of hereditary breast cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2020; 10 (5): e441–e451.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.04.003.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 1.2027. National comprehensive cancer network.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (12.11.2026).
12. Patel A., Pain S.J., Britton P., et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy in breast cancer patients with neoadjuvant systemic treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30(9): 918-23.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejso.2004.07.008.
13. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (14): 1455–1461.-DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932.
14. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (7): 609–618.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other variables to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011; 378 (9793): 771–784.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
16. Loibl S., André F., Bachelot T., et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024; 35 (2): 159–182.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016.
17. Boccardo F., Casabona F., De Cian F., et al. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema. *Microsurgery*. 2014; 34 (1): 42–46.-DOI: https://doi.org/10.1002/micr.22254.
18. DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (6): 500–515.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7.

19. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C., et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9 (11): 1557–1564.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3759.
20. Reimer T., Stachs A., Veselinovic K., et al. Axillary surgery in breast cancer — primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med*. 2025; 392 (11): 1051–1064.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412063.
21. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E., et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21 (3): 704–716.-DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-014-3481-4.
22. Buchholz T.A., Somerfield M.R., Griggs J.J., et al. Margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Society of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (14): 1502–1506.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1572.
23. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L., et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318 (10): 918–926.-DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470.
24. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E., et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (12): 1303–1310.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7.
25. Galimberti V., Cole B.F., Zurrida S., et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (4): 297–305.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4.
26. Maaskant-Braat A.J.G., Voogd A.C., Roumen R.M.H., Nieuwenhuijzen G.A.P. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 138 (1): 13–20.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-013-2409-1.
27. Arpino G., Bardou V.J., Clark G.M., Elledge R.M. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res*. 2004; 6 (3): R149–R156.-DOI: https://doi.org/10.1186/bcr767.
28. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 164–172.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
29. Chen X., Xue J., Li Z. Lessons from the INSEMA trial: is sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer stepping off the stage? *Front Oncol*. 2025; 15: 1564689.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1564689.
30. Morrow M. Sentinel-lymph-node biopsy in early-stage breast cancer — is it obsolete? *N Engl J Med*. 2025; 392 (11): 1134–1136.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMe2414899.
31. Kunkler I.H., Russell N.S., Anderson N., et al. Ten-year survival after postmastectomy chest-wall irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*. 2025; 393 (18): 1771–1783.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412225.
32. Velikova G., Williams L.J., Russell N.S., et al. Postmastectomy chest wall radiotherapy for breast cancer (SUPREMO): 5-year quality-of-life results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2026; 27: 959–972.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(26)00122-1.
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (McGale P., Taylor C., Correa C., et al.). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014; 383 (9935): 2127–2135.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
34. Whelan T.J., Julian J.A., Berrang T.S., et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10215): 2165–2172.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32515-2.
35. Wang S.L., Fang H., Song Y.W., et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (3): 352–360.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30813-1.
36. Meattini I., Marrazzo L., Saieva C., et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-florence trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (35): 4175–4183.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.00650.
37. Wang J., Shi M., Ling R., et al. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol*. 2011; 100 (2): 200–204.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.07.007.
38. Jimenez R.B., Abdou Y., Anderson P., et al. Postmastectomy radiation therapy: An ASTRO-ASCO-SSO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2025.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-25-01747.
39. Wong J.S., Uno H., Tramontano A.C., et al. Hypofractionated vs conventionally fractionated postmastectomy radiation after implant-based reconstruction: A randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2024; 10 (10): 1370–1378.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.2652.
40. Poppe M.M., Le-Rademacher J.J., Haffty B.G., et al. Randomized trial of hypofractionated postmastectomy radiation therapy in women with breast reconstruction (RT CHARM, Alliance A221505). *J Clin Oncol*. 2026; 44 (32): 3128–3138.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-26-00474.
41. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013; 14 (11): 1086–1094.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70386-3.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Correa C., McGale P., Taylor C., et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010; (41): 162–177.-DOI: https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgq039.
43. McCormick B., Winter K.A., Woodward W., et al. Randomized trial evaluating radiation following surgical excision for good-risk DCIS: long-term results of NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol*. 2021; 39 (32): 3574–3582.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.21.01083.

44. Silverstein M.J. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2003; 186 (4): 337–343.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0002-9610(03)00265-4.
45. Allred D.C., Anderson S.J., Paik S., et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (12): 1268–1273.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0141.
46. Chua B.H., Link E.K., Kunkler I.H., et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multinational, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2022; 400 (10350): 431–440.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01246-6.
47. Jagsi R., Momoh A.O., Qi J., et al. Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110 (2): 157–165.-DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djx148.
48. Shaitelman S.F., Anderson B.M., Arthur D.W., et al. Partial breast irradiation for patients with early-stage invasive breast cancer or ductal carcinoma in situ: An ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2024; 14 (2): 112–132.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.prro.2023.11.001.
49. Coles C.E., Griffin C.L., Kirby A.M., et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390 (10099): 1048–1060.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31145-5.
50. Vicini F.A., Cecchini R.S., White J.R., et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019; 394 (10215): 2155–2164.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32514-0.
51. Johnston S., Martin M., O'Shaughnessy J., et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Ann Oncol*. 2026; 37 (2): 155–165.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.005.
52. Slamon D., Lipatov O., Nowecki Z., et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2024; 390 (12): 1080–1091.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488.
53. Slamon D.J., Hortobagyi G.N., Stroyakovskiy D., et al. Overall survival with adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with high-risk HR+/HER2− early breast cancer: six-year follow-up of the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2026.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.10.1288.
54. Francis P.A., Pagani O., Fleming G.F., et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379 (2): 122–137.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164.
55. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376 (22): 2147–2159.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645.
56. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., et al. Alpelisib for PIK-3CA-Mutated, Hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380 (20): 1929–1940.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904.
57. Turner N.C., Oliveira M., Howell S.J., et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388 (22): 2058–2070.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214131.
58. Turner N.C., Im S.A., Saura C., et al. Inavolisib-based therapy in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2024; 391 (17): 1584–1596.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404625.
59. Nitz U.A., Gluz O., Kümmel S., et al. Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2− early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (23): 2557–2567.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.21.02759.
60. Gluz O., Nitz U., Christgen M., et al. Clinical and molecular biomarkers for prediction of endocrine response after short preoperative endocrine therapy in the WSG ADAPT-HR+/HER2− and ADAPTcycle trials (N = 7914). *Ann Oncol*. 2026; 37 (7): 920–935.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.04.007.
61. Valenza C., Etessami J.D., Milano M., et al. Inadequate ovarian function suppression and endocrine therapy manipulations in premenopausal patients with early breast cancer on adjuvant LHRH agonist and aromatase inhibitor: a cohort study. *ESMO Open*. 2026; 11 (2): 106079.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2026.106079.
62. Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021; 39 (13): 1485–1505.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.03399.
63. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380 (7): 617–628.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017.
64. Geyer C.E. Jr., Untch M., Huang C.S., et al. Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2025; 392 (3): 249–257.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406070.
65. Tolaney S.M., Tarantino P., Graham N., et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (3): 273–285.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00051-7.
66. Pusztai L., Denkert C., O'Shaughnessy J., et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol*. 2024; 35 (5): 429–436.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002.
67. Loibl S., Schneeweiss A., Huober J., et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol*. 2022; 33 (11): 1149–1158.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1940.
68. Schmid P., Cortes J., Dent R., et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2024; 391 (21): 1981–1991.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409932.
69. Schmid P., Cortes J., Dent R., et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386 (6): 556–567.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112651.
70. Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B., et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384 (25): 2394–2405.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215.
71. Geyer C.E. Jr., Garber J.E., Gelber R.D., et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022; 33 (12): 1250–1268.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159.
72. Garber J., Cameron D., Campbell C., et al. OlympiA: Phase 3, multicenter, randomized placebo-controlled trial of adjuvant

olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/BRCA2 pathogenic variants and high-risk HER2-negative primary breast cancer: longer-term follow-up [Abstract]. *Clin Cancer Res*. 2025; 31 (12 Suppl): GS1-09.-DOI: https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCS24-GS1-09.

73. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, pancreatic, and prostate. Version 1.2027. National Comprehensive Cancer Network.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (12.11.2026).
74. Harmsen M.G., IntHout J., Arts-de Jong M., et al. Salpingectomy with delayed oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers: Estimating ovarian cancer risk. *Obst & Gynae*. 2016; 127 (6): 1054–1063.-DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001448.
75. Johnston S.R.D., Toi M., O'Shaughnessy J., et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (1): 77–90.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5.
76. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Schumacher-Wulf E., et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024; 76: 103756.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756.
77. Modi S., Jacot W., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387 (1): 9–20.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690.
78. Bardia A., Hu X., Dent R., et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2024; 391 (22): 2110–2122.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407086.
79. Palma D.A., Olson R., Harrow S., et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (25): 2830–2838.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818.
80. Glemarec G., Lacaze J.L., Cabarrou B., et al. Systemic treatment with or without ablative therapies in oligometastatic breast cancer: A single institution analysis of patient outcomes. *Breast*. 2023; 67: 102–109.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.12.035.
81. Chmura S.J., Winter K.A., Woodward W.A., et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol*. 2022; 40 (16 suppl): 1007.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007.
82. Wong Y., Raghavendra A.S., Hatzis C., et al. Long-term survival of de novo stage IV human epidermal growth receptor 2 (HER2) positive breast cancers treated with HER2-targeted therapy. *Oncologist*. 2019; 24 (3): 313–318.-DOI: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0213.
83. Chen P.Y., Cheng S.H., Hung C.F., et al. Locoregional therapy in luminal-like and HER2-enriched patients with de novo stage IV breast cancer. *SpringerPlus*. 2013; 2: 589.-DOI: https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-589.
84. Soran A., Ozmen V., Ozbas S., et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25 (11): 3141–3149.-DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6.
85. Badwe R., Hawaldar R., Nair N., et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (13): 1380–1388.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00135-7.
86. Khan S.A., Zhao F., Goldstein L.J., et al. Early local therapy for the primary site in de novo stage IV breast cancer: Results of a randomized clinical trial (EA2108). *J Clin Oncol*. 2022; 40 (9): 978–987.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.21.02006.
87. Lu G., Jia L., Yang R., et al. Primary site surgery of de novo stage IV HER2-positive breast cancer in the era of new drug treatments. *Front. Oncol*. 2024; 13: 1308854.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1308854.
88. André F., Hee Park Y., Kim S.B., et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401 (10390): 1773–1785.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
89. Harbeck N., Ciruelos E., Jerusalem G., et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. 2024; 30 (12): 3717–3727.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-024-03261-7.
90. Bartsch R., Berghoff A.S., Furtner J., et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28 (9): 1840–1847.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8.
91. Pérez-García J.M., Vaz Batista M., Cortez P., et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro-Oncology*. 2023; 25 (1): 157–166.-DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/noac144.
92. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386 (10): 942–950.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663.
93. Slamon D.J., Diéras V., Rugo H.S., et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024; 42 (9): 994–1000.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.23.00137.
94. Goetz M.P., Toi M., Huober J., et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2– advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol*. 2024; 35 (8): 718–727.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.04.013.
95. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E., et al. Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (36): 3475–3483.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.02217.
96. Jhaveri K.L., Im S.A., Saura C., et al. Overall survival with inavolisib in PIK3CA-mutated advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2025; 393 (2): 151–161.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501796.
97. Cruellas M., Rodriguez-Hernandez A., Carità L., et al. Impact of BRCA2 pathogenic variants on outcomes to first-line CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *ESMO Open*. 2026; 11 (8): 108335.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2026.108335.
98. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377 (6): 523–533.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450.

99. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379 (8): 753–763.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905.
100. Gennari A., Stockler M., Puntoni M., et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (16): 2144–2149.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.5374.
101. Gligorov J., Doval D., Bines J., et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (12): 1351–1360.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70444-9.
102. Park Y.H., Jung K.H., Im S.A., et al. Phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation in patients with metastatic breast cancer after achieving disease control with six cycles of gemcitabine plus paclitaxel as first-line chemotherapy: KCSG-BR07-02. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (14): 1732–1739.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2490.
103. Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387 (3): 217–226.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809.
104. Dent R., Shao Z., Schmid P., et al. Datopotamab deruxtecan in patients with untreated, advanced triple negative breast cancer (TROPION-Breast02): a randomised, open-label, international, phase III trial. *Ann Oncol*. 2026; 37: 1066–1080.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.03.008.
105. Cortés J., Punie K., Barrios C., et al. Sacituzumab govitecan in untreated, advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2025; 393 (19): 1912–1925.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511734.
106. Tan T.J., Sammons S., Im Y.H., et al. Phase II DORA study of olaparib with or without durvalumab as a chemotherapy-free maintenance strategy in platinum-pretreated advanced triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2024; 30 (7): 1240–1247.-DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2513.
107. Tung N.M., Robson M.E., Li T., et al. TBCRC 048 (olaparib expanded) expansion cohorts: Phase II study of olaparib monotherapy for patients with metastatic breast cancer with germline mutations in PALB2 or somatic mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol*. 2026; 44 (8): 653–661.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-25-02075.
108. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018; 24 (5): 628–637.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7.
109. Baselga J., Campone M., Piccart M., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366 (6): 520–529.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653.
110. Kornblum N., Zhao F., Manola J., et al. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (16): 1556–1563.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9331.
111. Vogelbaum M.A., Brown P.D., Messersmith H., et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (5): 492–516.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.21.02314.
112. von Moos R., Müller A., Hayoz S., et al. Prevalence of symptomatic skeletal events (SSE) with reduced denosumab (Dmab) dose density (every 12 weeks versus every 4 weeks): A randomized phase III non-inferiority trial SAKK 96/12 REDUSE. *J Clin Oncol*. 2026; 44 (16 suppl): 1004.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.1004.
113. Cherny N.I., Dafni U., Bogaerts J., et al. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017; 28 (10): 2340–2366.-DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310.
114. Swain S.M., Miles D., Kim S.B., et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (4): 519–530.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
115. Castelo-Branco L., Pellat A., Martins-Branco D., et al. ESMO Guidance for reporting oncology real-world evidence (GROW). *Ann Oncol*. 2023; 34 (12): 1097–1112.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.001.
116. U.S. Food and Drug Administration. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018.-URL: https://www.fda.gov/media/123160/download (12.11.2026).

Поступила в редакцию / Received / 21.10.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 05.11.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0077-9619; SPIN: 3874-9539.

Петр Владимирович Криворотько / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4898-9159; SPIN: 2448-7506.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4305-6691; SPIN: 9773-3759.

Елена Владимировна Артамонова / Elena V. Artamonova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7728-9533; SPIN: 2483-6309.

Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2948-397X; SPIN: 5760-5463.

Светлана Геннадьевна Багрова / Svetlana G. Bagrova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2981-7666; SPIN: 3642-5948.

Елена Михайловна Бит-Сава / Elena M. Bit-Sava / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7582-618X; SPIN: 5829-5573.

Алла Александровна Божок / Alla A. Bozhok / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1187-7989; SPIN: 2933-7886.

Лариса Владимировна Болотина / Larisa V. Bolotina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; SPIN: 2787-5414.

Любовь Юрьевна Владимирова / Lubov Yu. Vladimirova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4822-5044; SPIN: 4857-6202.

Айкуи Карапетовна Гекчян-Кждрян / Haykuhi K. Geokchyan-Kzhdryan / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0009-3205-180X.

Наталья Владимировна Деньгина / Natalia V. Dengina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6608-2745.

Антон Николаевич Жигулев / Anton N. Zhigulev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0007-2480, SPIN: 1326-7974.

Людмила Григорьевна Жукова / Liudmila G. Zhukova / ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-4848-6938; SPIN: 2177-6476.

Азиз Дильшодович Зикиряходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzhaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7141-2502; SPIN: 8421-0364.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891; SPIN: 1909-7323.

Ирина Владимировна Колядина / Irina V. Kolyadina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1124-6802; SPIN: 2297-4122.

Ирина Альбертовна Королева / Irina A. Koroleva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1836-0851; SPIN: 6733-5815.

Асель Галимовна Кудайбергенова / Asel G. Kudaybergenova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7797-088X.

Алексей Георгиевич Манихас / Alexey G. Manikhas / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9616-6635; SPIN: 7919-6523.

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7185-1967; SPIN: 7346-0687.

Руслан Маликович Палтуев / Ruslan M. Paltuev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0871-9453; SPIN: 9963-3032.

Анастасия Анатольевна Пароконная / Anastasia A. Parokonnaya / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1710-0772.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7514-280X; SPIN: 5441-2747.

Анна Эдуардовна Протасова / Anna E. Protasova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7930-8048; SPIN: 4097-0969.

Григорий Александрович Раскин / Grigory A. Raskin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7522-6552; SPIN: 4569-9756.

Валерий Витальевич Родионов / Valery V. Rodionov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0096-7126; SPIN: 2716-7193.

Никита Александрович Савелов / Nikita A. Savelov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4164-2240.

Савоневич Елена Леонтьевна /Elena L. Savonevich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3661-2354.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8825-5221; SPIN: 6786-9577.

Калдыгуль Кабаковна Смагулова / Kaldygul K. Smagulova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1647-8581; SPIN: 3972-5214.

Даниил Львович Строяковский / Daniil L. Stroyakovskiy / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1973-1092.

Оксана Петровна Трофимова / Oxana P. Trofimova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7204-370X; SPIN: 5487-3360.

Мона Александровна Фролова / Mona A. Frolova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8149-0085; SPIN: 2809-7737.

Евгений Витальевич Хмелевский / Evgeny V. Khmelevskiy / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4880-0213.

Ольга Сергеевна Ходорович / Olga S. Khodorovich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6014-4597; SPIN: 8907-1850.

Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4944-4035; SPIN: 4152-3432

Юлиана Сергеевна Шатова / Yuliana S. Shatova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1748-9186; SPIN: 8503-3573.

DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2875

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 615.849
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2875

© *С.М. Банов[1,5], С.Р. Ильялов[2,5], П.И. Иванов[4], Е.Р. Ветлова[3], Н.А. Антипина[3], Р.Р. Файзуллин[5]*

Терминология стереотаксического облучения

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Медицинский институт Березина Сергея (ООО «ЛДЦ МИБС»), Санкт-Петербург, Российская Федерация
[5]Центр лучевой терапии «ОнкоСтоп» (ООО «ОнкоСтоп»), Москва, Российская Федерация

© *Sergey M. Banov[1,5], Sergey R. Ilyalov[2,5], Pavel I. Ivanov[4], Elena R. Vetlova[3], Natalia A. Antipina[3], Rafael R. Fayzulin[5]*

Terminology Of Stereotactic Irradiation

[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[3]N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[4]Sergey Berezin Medical Institute (LDC MIBS LLC), Saint Petersburg, the Russian Federation
[5]OncoStop Radiation Therapy Center (OncoStop LLC), Moscow, the Russian Federation

В обзоре систематизирована терминология стереотаксического облучения на основе сопоставления исторических, клинических, физико-дозиметрических и административно-регуляторных определений. Работа выполнена как нарративный обзор с элементами сравнительного терминологического анализа; рассмотрены документы ASTRO, ACR, AAPM, AANS/CNS, ICRU, DEGRO/DGMP и ISRS, а для количественной характеристики распространенности отдельных критериев использованы данные систематического обзора 51 публикации. Установлено, что определения стереотаксической радиохирургии и радиотерапии различаются по анатомической локализации, числу фракций, дозовым критериям и назначению регламентирующих документов. Общими признаками являются точная пространственная локализация мишени, воспроизводимость позиционирования, высокая конформность дозового распределения, крутой дозовый градиент и контроль геометрических неопределенностей. В качестве базовой категории предложен термин «стереотаксическое облучение», объединяющий интракраниальную стереотаксическую радиохирургию, фракционированную интракраниальную и экстракраниальную стереотаксическую радиотерапию. Унификация терминологии должна сочетать анатомические, фракционные и физико-технические критерии и сопровождаться стандартизированным описанием лечебного протокола.

Ключевые слова: стереотаксическое облучение; стереотаксическая радиохирургия; фракционированная стереотаксическая радиотерапия; экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия

This review systematizes the terminology of stereotactic irradiation by comparing historical, clinical, physical-dosimetric, and administrative-regulatory definitions. A narrative review with elements of comparative terminological analysis was performed. Documents issued by ASTRO, ACR, AAPM, AANS/CNS, ICRU, DEGRO/DGMP, and ISRS were analyzed, and data from a systematic review of 51 publications were used to quantify the prevalence of individual criteria. Definitions of stereotactic radiosurgery and radiotherapy differed in anatomical scope, fractionation, dose criteria, and the purpose of the governing documents. Shared features included precise spatial target localization, reproducible positioning, high dose conformity, a steep dose gradient, and control of geometric uncertainties. “Stereotactic irradiation” is proposed as an overarching term encompassing intracranial stereotactic radiosurgery, fractionated intracranial stereotactic radiotherapy, and extracranial stereotactic body radiotherapy. Terminological harmonization should integrate anatomical, fractionation, and physical-technical criteria and should be accompanied by standardized reporting of the treatment protocol.

Keywords: stereotactic irradiation; stereotactic radiosurgery; fractionated stereotactic radiotherapy; stereotactic body radiotherapy; stereotactic ablative radiotherapy

Для цитирования: Банов С.М., Ильялов С.Р., Иванов П.И., Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Файзуллин Р.Р. Терминология стереотаксического облучения. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1252–1261.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2875

For Citation: Sergey M. Banov, Sergey R. Ilyalov, Pavel I. Ivanov, Elena R. Vetlova, Natalia A. Antipina, Rafael R. Fayzulin. Terminology of stereotactic irradiation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1252–1261.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2875

✉ Контакты: Банов Сергей Михайлович, smbanov@gmail.com

Введение

Развитие стереотаксических методов стало важным этапом эволюции нейрохирургии и радиационной онкологии. Концептуальные основы пространственного стереотаксиса были заложены в начале XX в., когда был разработан специализированный аппарат для прецизионных нейрохирургических вмешательств на животных. Ключевым нововведением стала трехмерная координатная система, связанная с костными ориентирами черепа и обеспечившая воспроизводимую локализацию глубинных мишеней. Возможность проекции внешних геометрических координат во внутреннее анатомическое пространство легла в основу последующих медицинских стереотаксических систем [1].

В 1951 г. шведский нейрохирург L. Leksell сформулировал концепцию стереотаксической радиохирургии как неинвазивного метода функциональной нейрохирургии. Метод предполагал подведение за один сеанс высокой дозы ионизирующего излучения к четко локализованной интракраниальной мишени. Безопасность воздействия обеспечивалась высокой механической точностью наведения и крутым снижением дозы за пределами мишени, что позволяло локализовать радионекроз или функциональный блок в пределах таргетного объема и минимизировать повреждение прилежащих интактных тканей мозга [2].

На протяжении длительного времени стереотаксическая радиохирургия применялась преимущественно для интракраниальных мишеней с использованием инвазивной рамочной фиксации. Внедрение линейных ускорителей, безрамных систем иммобилизации и современных методов визуального наведения изменило технологическую парадигму. Современное понятие стереотаксической радиохирургии не предполагает обязательной жесткой рамочной фиксации, поскольку безрамные системы с визуальным контролем могут обеспечивать сопоставимую геометрическую точность и воспроизводимость позиционирования мишени [3].

В 1990–2000 гг. принципы стереотаксического облучения были распространены на экстракраниальные локализации. H. Blomgren и соавт. продемонстрировали техническую реализуемость и клиническую эффективность гипофракционированного стереотаксического облучения экстракраниальных опухолей на линейном ускорителе [4]. Одновременно A. Hamilton и соавт. выполнили стереотаксическое облучение метастатических поражений позвоночника, расположенных в непосредственной близости от спинного мозга [5]. Эти исследования заложили основу экстракраниальной стереотаксической радиотерапии.

В последующие десятилетия стереотаксические методы эволюционировали от инструмента функциональной нейрохирургии до комплекса технологий высокоточной дистанционной радиотерапии интракраниальных и экстракраниальных мишеней. Расширение клинических показаний, разнообразие технологических платформ и вариабельность режимов фракционирования привели к терминологической неоднородности. Расхождения определений связаны с различной трактовкой анатомической локализации мишени, числа фракций, дозовой стратегии и требований к точности локализации и доставки дозы [6].

Цель работы — систематизировать терминологию стереотаксического облучения посредством сопоставительного анализа исторических, клинических, физико-дозиметрических и административно-регуляторных подходов к определению вариантов стереотаксиса и обосновать предложения для формирования унифицированного глоссария.

Материалы и методы

Работа выполнена в формате нарративного обзора с элементами сравнительного терминологического анализа. Целенаправленно отобраны исторические публикации, а также консенсусные и нормативно-методические документы, определяющие терминологию, границы применения понятий и критерии классификации стереотаксического облучения. В анализ включены документы Американского общества радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO), Американского колледжа радиологии (American College of Radiology, ACR), Американской ассоциации медицинских физиков (American Association of Physicists in Medicine, AAPM), Американской ассоциации нейрохирургов и Конгресса нейрохирургов (American Association of Neurological Surgeons / Congress of Neurological Surgeons, AANS/CNS), Международной комиссии по радиационным едини-

цам и измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU), Немецкого общества радиационной онкологии и Немецкого общества медицинской физики (German Society for Radiation Oncology / German Society for Medical Physics, DEGRO/DGMP), Международного общества стереотаксической радиохирургии (International Stereotactic Radiosurgery Society, ISRS).

Источники отобраны с учетом их роли в формировании терминологического аппарата. Анализ ограничен определениями, критериями классификации, требованиями к описанию методов и переводом международных терминов на русский язык. Для количественной характеристики распространенности отдельных критериев стереотаксического облучения дополнительно использованы данные систематического обзора Ł. Kuncman и соавт., в котором обобщены определения, кадровые и технологические требования. Этот обзор рассматривали как вторичный источник, тогда как содержательную интерпретацию терминов основывали на первичных документах профессиональных обществ [6].

Выводы терминологического анализа относятся только к стереотаксическим методам, реализуемым с использованием ионизирующего излучения. Клиническую эффективность, сравнительную безопасность и оптимальные режимы фракционирования не оценивали.

Результаты

Сравнительный анализ вариантов терминологии стереотаксического облучения

Современные варианты стереотаксического облучения классифицируются по-разному в зависимости от назначения конкретного регламентирующего документа. Терминологические расхождения между профессиональными обществами во многом связаны с клинической, физико-дозиметрической или административной направленностью соответствующих рекомендаций [7–13].

Интракраниальная стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия

В классической трактовке, представленной в AAPM Report No. 54, ICRU Report 91 и консенсусе DEGRO/DGMP, термин «стереотаксическая радиохирургия» (*stereotactic radiosurgery*, SRS) определяется сочетанием двух обязательных признаков: интракраниальной локализации мишени и доставки дозы за одну фракцию [7–9, 14].

Типовая политика ASTRO определяет SRS как отдельную дисциплину, использующую генерируемое внешним источником ионизирующее излучение для абляции или эрадикации четко определенных интракраниальных мишеней без хирургического разреза. К SRS относят облучение за одну фракцию, а также краниальную стереотаксическую радиотерапию за две-пять фракций, выполняемую со стереотаксическим наведением и точностью позиционирования около 1 мм. SRS сочетает высокую анатомическую точность и воспроизводимость наведения с подведением высоких доз излучения, обеспечивая аблативное воздействие на мишень при минимизации облучения прилежащих тканей. Термин «стереотаксический» означает локализацию мишени в референсной трехмерной системе координат, обеспечивающей высокую степень анатомической точности [15].

Сходное определение предложено рабочей группой AANS/CNS под руководством G. Barnett и соавт., согласованного с представителями ASTRO. В нем SRS определяется как применение внешнего ионизирующего излучения для инактивации или эрадикации четко локализованной мишени в области головы или позвоночника без хирургического разреза. Метод предполагает стереотаксическую визуализацию и обычно проводится за один сеанс, но допускает разделение курса не более чем на пять сеансов [10].

Расширенное толкование SRS отражает технологическую эволюцию метода и особенности нормативно-административного регулирования. Типовая политика ASTRO разработана для определения условий страхового покрытия и использует систему кодирования Current Procedural Terminology, в которой интракраниальное стереотаксическое лечение ограничено пятью фракциями. Следовательно, указанная граница имеет административно-организационное, а не универсальное клиническое значение [15].

В рекомендациях ISRS разграничение SRS и гипофракционированной стереотаксической радиохирургии (*hypofractionated stereotactic radiosurgery*, HFSRS) основано на режиме фракционирования: SRS определяется как локальное облучение за одну фракцию, а HFSRS — за двепять фракций. В рамках данного документа к HFSRS относили режимы с дозой не менее 5 Гр за фракцию [16].

Европейский подход, представленный ICRU Report 91 и консенсусом DEGRO/DGMP, ориентирован преимущественно на клинико-физические, дозиметрические и технологические критерии стереотаксической радиотерапии [7, 8, 14].

Согласно ICRU Report 91, стереотаксическая радиотерапия (*stereotactic radiotherapy*, SRT) сочетает методы стереотаксической локализации с подведением множества малых фотонных полей за одну или несколько фракций с высокой дозой за фракцию к локализованной в пространстве

клинической мишени с миллиметровой точностью. Безопасность лечения обеспечивается высококонформным распределением поглощенной дозы и крутым дозовым градиентом по краю мишени. В практической классификации выделяются классическая SRS за одну фракцию, интракраниальное лечение за 2–12 фракций и стереотаксическая радиотерапия экстракраниальных мишеней за 1–12 фракций. Фракционированные интракраниальные режимы в этой системе обозначаются общим термином SRT [14].

Согласно консенсусному заявлению рабочих групп DEGRO и DGMP, стереотаксическое облучение определяется совокупностью шести взаимосвязанных признаков [8].

Метод дистанционной лучевой терапии. Стереотаксическое облучение реализуется на линейных ускорителях или специализированных стереотаксических установках (Gamma Knife, CyberKnife, Edge, Versa HD и др.), соответствующих минимальным техническим требованиям к качеству [8].

Четко очерченный таргетный объем. Мишень без диффузной инфильтрации прилежащих серийных органов риска; при опухолевом процессе она ограничивается макроскопически определяемой опухолью с небольшим отступом, учитывающим возможное микроскопическое распространение [8].

Высокая точность и воспроизводимость лечения. Требуемая прецизионность обеспечивается системной оптимизацией всех этапов процесса — от междисциплинарного определения показаний и выбора предлучевой визуализации до высококонформного планирования, фиксации и/или облучения под визуальным контролем, управления движением мишени и последующего наблюдения. Со стороны медицинской физики необходимы более строгие, чем при стандартной фракционированной радиотерапии, процедуры контроля качества [8].

Биологически высокая доза облучения. Подводимая биологическая доза не ниже, а нередко выше доз, применяемых при радикальной радиотерапии в классическом режиме фракционирования [8].

Малое число фракций. Облучение проводится за одну или несколько фракций, число которых не превышает 12. Выбор режима фракционирования и суммарной дозы носит риск-адаптированный характер и определяется объемом и локализацией мишени [8].

Локально-куративная цель лечения. Основной целью является достижение долгосрочного локального контроля опухоли либо, при функциональных и сосудистых показаниях, деструкция клеточной или тканевой функции с минимальным риском осложнений. Локальный контроль обычно служит промежуточной задачей для купирования симптомов или улучшения прогноза основного заболевания [8].

DEGRO/DGMP выделяет три формы стереотаксического облучения: классическую SRS для интракраниальных мишеней, функциональных и сосудистых нарушений; фракционированную стереотаксическую радиотерапию (fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT) для тех же интракраниальных показаний; стереотаксическую радиотерапию экстракраниальных мишеней (stereotactic body radiotherapy, SBRT) [8].

В ICRU Report 91 и консенсусе DEGRO/DGMP термин SRS закреплен за интракраниальным облучением за один сеанс. Различие касается фракционированных интракраниальных режимов: ICRU Report 91 обозначает их как SRT за 2–12 фракций, тогда как DEGRO/DGMP использует самостоятельный термин FSRT для того же диапазона фракционирования [7, 8].

Экстракраниальная стереотаксическая радиотерапия

Основным классификационным признаком экстракраниальной стереотаксической радиотерапии (SBRT) является расположение мишени вне полости черепа. В типовой политике ASTRO SBRT определяется как метод радиотерапии, сочетающий высокую точность наведения и воспроизводимость с высокими дозами точно подводимого ионизирующего излучения, генерируемого внешним источником. SBRT проводится за 1–5 фракций; в рамках данной типовой политики курс, превышающий пять фракций, не относится к SBRT. Каждая фракция требует одинаковой степени точности, локализации и визуализационного контроля [11, 12].

В руководстве AAPM-RSS при определении SBRT ключевым критерием выступает комплекс технологических условий, необходимых для безопасного проведения лечения, а не только формальное число фракций. SBRT определяется как радиотерапия с использованием стереотаксического наведения с высокой точностью к экстракраниальным мишеням. Высокая доза за фракцию, критическая значимость точности наведения и доставки дозы обусловливают необходимость повышенного ресурсного обеспечения и усиленного контроля качества: высокоточной визуализации мишени, воспроизводимой иммобилизации, оценки и коррекции меж- и внутрифракционных смещений, органоспецифического управления движением мишени и органов риска, дозиметрии малых полей, строгих дозовых ограничений и расширенной системы контроля качества [3].

В отличие от типовых политик ASTRO, в ICRU Report 91 и DEGRO/DGMP допускают более широкий диапазон фракционирования

SBRT — до 12 фракций, что обеспечивает возможность риск-адаптированного планирования. Экстракраниальное лечение за одну фракцию не выделяется в самостоятельную категорию: термин SRS сохраняется только за интракраниальным облучением за один сеанс, тогда как экстракраниальные стереотаксические режимы независимо от числа фракций относятся к SBRT [7, 8].

Термин «стереотаксическая аблативная радиотерапия» (*stereotactic ablative radiotherapy*, SABR) подчеркивает аблативную направленность SBRT. В международной литературе его используют неоднородно: в одних источниках SABR и SBRT рассматриваются как синонимы, в других SABR относят только к режимам с выраженной дозовой интенсификацией. Поэтому SABR целесообразно трактовать как характеристику дозовой стратегии, а не как категорию, определяемую только числом фракций [6, 17, 18].

Физические и дозиметрические параметры стереотаксического облучения (ICRU Report 91)

Физико-дозиметрические аспекты стереотаксического облучения с использованием малых фотонных пучков систематизированы в отчете 91 Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU). В отчете установлены единые подходы к определению объемов, дозиметрии, планированию, наведению и контролю качества [7, 14].

Определение объемов и геометрическая точность. Сохраняются стандартные определения целевых объемов: макроскопический объем опухоли (*gross tumor volume*, GTV) соответствует визуализируемому очагу, а клинический объем мишени (*clinical target volume*, CTV) — области клинически значимого риска микроскопического распространения. Внутренний объем мишени (*internal target volume*, ITV), планируемый объем мишени (*planning target volume*, PTV) и планируемый объем органа риска (*planning organ at risk volume*, PRV) используют для учета движения мишени, погрешностей позиционирования и неопределенностей локализации органов риска. При отсутствии макроскопической опухоли, в частности после резекции метастаза в головном мозге, PTV формируют на основе CTV. При функциональных и сосудистых показаниях применимость CTV ограничена, поскольку мишень определяется анатомической, функциональной или сосудистой структурой. Для опухолевых поражений CTV следует указывать даже при его совпадении с GTV [14].

Величину PTV-отступа определяют по суммарной геометрической неопределенности всей технологической цепочки. При классической SRS документированная точность порядка 1 мм допускает минимальный или нулевой PTV-отступ. При экстракраниальной стереотаксической радиотерапии движение мишени и органов риска обычно требует четырехмерной компьютерной томографии (4D-КТ), формирования ITV или применения других стратегий управления движением и, как правило, большего PTV-отступа [14].

Физика и дозиметрия малых полей. Дозиметрия малых полей является обязательным компонентом стереотаксического облучения и требует учета нарушения латерального равновесия заряженных частиц, частичного перекрытия источника коллиматором и выраженной зависимости результатов измерения от характеристик детектора. Калибровка в стандартном поле 10 × 10 см не может непосредственно применяться к малым полям без специализированных процедур и детектор-зависимых поправок. Предпочтительны детекторы с малым чувствительным объемом и водоэквивалентным откликом, однако универсального решения не существует [14, 19].

Алгоритмы планирования. Для малых полей, особенно в условиях тканевой неоднородности, расчет дозы выполняют с помощью современных модельных алгоритмов, включая методы Monte Carlo, учитывающих нарушение электронного равновесия и латеральное рассеяние электронов. Требуется точное моделирование коллимации, геометрии источника и утечек. Ввод оборудования в эксплуатацию должен включать верификацию алгоритмов в гетерогенной среде [14].

Визуальный контроль доставки. Малые поля, крутые дозовые градиенты и ограниченное число фракций повышают чувствительность стереотаксического облучения к меж- и внутрифракционным смещениям. Поэтому необходимы надежная иммобилизация, визуально контролируемая радиотерапия (*image-guided radiation therapy*, IGRT), адекватный учет дыхательного движения и контроль суммарной геометрической точности на всех этапах лечения [14].

Обеспечение качества. Радиотерапия малыми фотонными полями требует расширенной программы контроля качества, охватывающей всю клинико-технологическую цепочку: визуализацию, оконтуривание, регистрацию изображений, планирование, индивидуальную верификацию плана, позиционирование и доставку дозы. Ключевым элементом является сквозное тестирование (*end-to-end testing*), при котором фантом проходит полный клинический цикл с оценкой суммарной геометрической и дозиметрической точности. Такая программа предполагает участие специализированной команды, независимые проверки, внешний аудит и использование

фантомов и детекторов, пригодных для измерений в малых полях и областях крутого дозового градиента [14].

Значение контроля качества как непрерывного технологического процесса подтверждается структурой международных рекомендаций. В систематическом обзоре Ł. Kuncman и соавт. технические требования к стереотаксическому облучению были представлены в 37 из 51 публикации. Наиболее часто регламентировались иммобилизация и IGRT, методы визуализации, геометрическая точность, планирование, управление движением мишени и специализированные процедуры контроля качества. Ежедневная IGRT рекомендовалась в 15 источниках, 4D-КТ для подвижных мишеней — в 13, алгоритмы расчета дозы типа B или C — в 11, а размер расчетной сетки не более 2 мм — в восьми [6].

Таким образом, контроль качества при стереотаксическом облучении представляет собой не совокупность изолированных проверок оборудования, а непрерывную верификацию согласованности всех этапов лечебного процесса. Воспроизводимость и безопасность лечения определяются надежностью всей технологической цепочки, а не отдельной функцией аппарата или типом дозиметрического плана.

Назначение, регистрация и отчетность. Планирование включает три взаимосвязанных этапа: определение мишеней на основе визуализации и оконтуривания объемов, относящееся к ответственности врача; физико-дозиметрическую оптимизацию доставки дозы; утверждение плана с указанием предписанной дозы и технических параметров, относящееся к совместной ответственности врача и медицинского физика. Для PTV указывают медианную дозу D50% и дозы, близкие к минимальной и максимальной: при PTV ≥ 2 см³ — $D_{98\%}$ и $D_{2\%}$, при PTV < 2 см³ — $D_{V-35\ мм^3}$ и $D_{35мм^3}$ соответственно [14].

Оборудование. Системы для стереотаксического облучения должны обеспечивать миллиметровую точность локализации мишени, формирование малых фотонных полей, высокую конформность и крутой дозовый градиент, надежную иммобилизацию, визуальный контроль положения, учет движения мишени, точную дозиметрию малых полей и верифицированное планирование. Могут использоваться специализированные комплексы (Gamma Knife, CyberKnife, Zap-X) и адаптированные линейные ускорители при подтвержденной механической, геометрической и дозиметрической точности, согласовании визуализационного и лечебного изоцентров, сквозном тестировании и регулярном контроле качества [7, 14, 20].

Радиобиология. При высоких дозах за фракцию применимость линейно-квадратичной модели остается дискуссионной, поскольку радиобиологический эффект стереотаксического облучения не ограничивается прямым повреждением опухолевых клеток. Модель сохраняет практическое значение для сравнения режимов фракционирования, однако неопределенность расчетов биологически эффективной дозы (*biologically effective dose*, BED) и эквивалентной дозы в фракциях по 2 Гр (*equivalent dose in 2-Gy fractions*, EQD2) возрастает при использовании параметров α/β за пределами диапазона доз, в котором они были определены и клинически валидированы. Помимо прямой клоногенной инактивации опухолевых клеток, возможны сосудистые, стромальные и иммуноопосредованные эффекты. Их относительный вклад зависит от типа опухоли, дозы за фракцию и режима фракционирования, что требует осторожной клинической интерпретации расчетных биологически эквивалентных доз [21, 22].

Итоговые результаты терминологического анализа

Анализ терминологии, используемой профессиональными обществами, позволяет выделить признаки, присутствующие во всех ключевых международных определениях: точную пространственную локализацию мишени, воспроизводимую геометрическую точность доставки дозы, высокую конформность и крутой дозовый градиент по краю мишени [6–8, 14].

На основе этих признаков итоговое определение можно сформулировать следующим образом: стереотаксическое облучение представляет собой форму дистанционной радиотерапии, обеспечивающую облучение точно локализованной мишени с воспроизводимой высокой геометрической точностью, высокой конформностью дозового распределения и резким снижением дозы за пределами таргетного объема [6–8, 14].

Консенсус DEGRO/DGMP дополнительно включает в определение подведение биологически высокой дозы за одну или небольшое число фракций с локально-куративной целью [8].

Основное различие стереотаксического облучения и конвенциональной радиотерапии заключается прежде всего в стратегии защиты нормальных тканей и органов риска. При традиционной фракционированной радиотерапии безопасность в значительной степени обеспечивается межфракционным восстановлением сублетальных повреждений нормальных тканей. При стереотаксическом облучении основным механизмом обеспечения безопасности является формирование высококонформного дозового распределения с крутым градиентом дозы за пределами мишени, что позволяет снизить лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани и критические органы [14, 21, 22].

Из этого различия следует выбор режима фракционирования. Облучение за один сеанс, соответствующее классической SRS, применимо при небольших компактных мишенях, когда геометрические условия позволяют обеспечить адекватное покрытие таргетного объема высокой дозой при соблюдении ограничений для критических структур [8, 14].

Если подведение высокой дозы за один сеанс сопряжено с неприемлемым риском осложнений вследствие размера, формы или локализации мишени относительно критических структур, используют фракционированный стереотаксический режим. Его безопасность определяется главным образом сохранением высокой пространственной селективности облучения, тогда как межфракционная репарация сублетальных повреждений нормальных тканей вносит дополнительный вклад в снижение риска постлучевых осложнений [8, 14].

Остается дискуссионным вопрос, сохраняет ли радиотерапия стереотаксический характер при классическом фракционировании (25–30 фракций) с использованием стереотаксической навигации. В таком режиме ведущим механизмом защиты нормальных тканей является межфракционное восстановление, а пространственная селективность дозы имеет только дополнительное значение. При этом даже формальное соблюдение ряда физико-технических признаков стереотаксиса в рамках классического фракционирования не снимает главного несоответствия: оно не отвечает определению стереотаксического облучения консенсуса DEGRO/DGMP, которое предполагает подведение биологически высокой дозы за одну или малое число фракций [8].

Обсуждение положений для формирования унифицированного глоссария стереотаксического облучения

Формирование глоссария стереотаксического облучения предполагает не только перевод англоязычных аббревиатур, но и их смысловую стандартизацию. Термины должны отражать локализацию мишени, режим фракционирования и физико-технические требования к облучению. Это необходимо для снижения терминологической неоднородности, сопоставимости лечебных протоколов, воспроизводимости публикаций и корректного сравнения отечественных данных с результатами международных исследований. Сформулированные ниже положения предлагаются для профессионального обсуждения и не являются стандартом или клинической рекомендацией.

Первое положение — иерархическая организация терминологии. По аналогии с консенсусом DEGRO/DGMP предлагается использовать термин «стереотаксическое облучение» как базовое понятие, объединяющее формы дистанционной радиотерапии, основанные на пространственной локализации мишени, высокой геометрической точности доставки дозы, конформности, крутом дозовом градиенте и подведении биологически высокой дозы.

Второе положение — разграничение терминов по анатомической локализации и числу фракций. Интракраниальное стереотаксическое облучение за один сеанс обозначается как стереотаксическая радиохирургия (CPX/SRS), а интракраниальное лечение за 2–12 фракций — как фракционированная стереотаксическая радиотерапия (ФСРТ/FSRT). Стереотаксическое облучение экстракраниальных мишеней независимо от числа фракций предлагается относить к экстракраниальной стереотаксической радиотерапии (ЭСРТ/SBRT). Такое разграничение делает избыточными неоднозначные термины «фракционированная радиохирургия» и «экстракраниальная радиохирургия».

Третье положение — определение дозы за фракцию. Минимальная доза за фракцию для стереотаксического облучения не установлена. В анализируемых документах используется преимущественно относительный критерий: доза за фракцию должна превышать применяемую при конвенциональном фракционировании в сопоставимой клинической ситуации, а суммарный биологический эффект курса должен быть выше или, как минимум, не ниже, чем при конвенциональном фракционировании [6, 8, 14].

Четвертое положение — разграничение стереотаксического облучения и радиотерапии в классическом режиме фракционирования со стереотаксической навигацией. Определения ASTRO и DEGRO/DGMP предполагают не только высокую пространственную точность локализации мишени, но и доставку высокой дозы за фракцию [8, 15]. Вместе с тем отношение радиотерапии со стереотаксической навигацией и разовой дозой 1,8–2,0 Гр при ежедневном фракционировании в течение 25–30 дней к стереотаксическим методикам окончательно не определено и требует отдельного обоснования.

Пятое положение — определение фракционных границ. Диапазон 2–12 фракций, принятый в ICRU Report 91 и DEGRO/DGMP, следует рассматривать как условный консенсусный порог. Он охватывает ультракороткие режимы в 2–5 фракций и схемы в 6–12 фракций и позволяет применять риск-адаптированный выбор фракционирования при мишенях, прилежащих к критическим органам, и крупных мишенях сложной формы [8, 14].

Шестое положение — определение различий интракраниального и экстракраниального стереотаксиса. Несмотря на общую методоло-

гическую основу, их клиническая реализация различается. При интракраниальном лечении геометрия мишени обычно стабильна, что позволяет использовать минимальные или нулевые отступы и чаще применять СРХ либо ультракороткое гипофракционирование. При экстракраниальном лечении ключевое значение имеют меж- и внутрифракционные движения мишени и органов риска, требующие 4D-визуализации, формирования ITV, контроля дыхательного движения и более сложной оценки геометрических неопределенностей [8, 14].

Седьмое положение — возможность выделения ультракоротких режимов фракционирования в отдельную подкатегорию. По аналогии с типовой политикой ASTRO режимы в 1–5 фракций технологически и организационно ближе к классической СРХ. В этой системе возможно выделение интракраниальной аблативной стереотаксической радиотерапии за 2–5 фракций и экстракраниальной — за 1–5 фракций. Однако такая детализация усложняет терминологию и требует клинического либо административного обоснования [15].

Восьмое положение — стандартизация документации и отчетности. Одной аббревиатуры метода недостаточно для воспроизводимости клинических и дозиметрических данных. Следует указывать анатомическую локализацию, суммарную дозу, число фракций, способ предписания дозы, технологическую платформу, метод иммобилизации, способ визуального наведения, величину PTV-отступа, показатели конформности и градиента дозы, ограничения для органов риска, а при облучении подвижных экстракраниальных мишеней - стратегию управления движением мишени и органов риска [8, 14].

Девятое положение — мультидисциплинарная организация лечения. Безопасная реализация стереотаксического облучения требует специализированной команды, ядро которой составляют врач-радиотерапевт, медицинский физик и радиотерапевтический технолог. В зависимости от локализации мишени и клинической задачи привлекаются другие профильные специалисты. Необходимы четкое распределение ответственности, учет органоспецифических особенностей подготовки и лечения и непрерывное поддержание компетенций [3, 6, 8].

Ограничения исследования

Целенаправленный отбор источников не обеспечивает полноты систематического поиска. В анализ включены документы различного назначения и методологического уровня, что ограничивает их прямое сопоставление. Частота упоминания отдельных критериев не отражает силу доказательств или степень международного консенсуса. Предложенные положения следует рассматривать как терминологическую модель, основанную на соглашениях профессиональных обществ, а не как валидированную систему стандартов или клинических рекомендаций.

Заключение

Терминология стереотаксического облучения сформировалась на пересечении нейрохирургии, медицинской физики и радиационной онкологии, что обусловило неоднородность клинических, физико-технических и административных трактовок метода.

Основой унификации терминологии могут служить универсальные критерии: точная пространственная локализация мишени, воспроизводимость позиционирования, высокая конформность дозового распределения и крутой дозовый градиент. Разграничение вариантов стереотаксического облучения должно учитывать локализацию мишени, число фракций, физико-технический стандарт точности и ожидаемый радиобиологический эффект.

Базовым интегрирующим термином предлагается считать «стереотаксическое облучение». Внутри этой категории СРХ может быть закреплена за интракраниальным лечением за один сеанс, ФСРТ — за фракционированным интракраниальным облучением, а ЭСРТ — за экстракраниальными стереотаксическими режимами. Такая иерархия создает основу внутренне непротиворечивого глоссария, сопоставимого с международной терминологией и пригодного для клинической, научной и физико-технической отчетности.

Дальнейшая стандартизация требует профессионального консенсуса по выделению ультракоротких режимов, верхней границе числа фракций, минимальной дозе за фракцию и месту радиотерапии в режиме классического фракционирования со стереотаксической навигацией. В связи с анатомо-функциональными различиями органов и критических структур целесообразно отдельно рассмотреть органоспецифические особенности планирования, проведения и оценки безопасности стереотаксического облучения. Единая терминология должна сопровождаться минимальным стандартом технической и дозиметрической отчетности.

Благодарности

Для редакционной подготовки рукописи, систематизации библиографических ссылок и языкового редактирования использован ChatGPT (OpenAI, модель GPT-5.6 Thinking; 05.08.2026). Научное содержание проверено авторами; ответственность за окончательную версию рукописи несут авторы.

Acknowledgements

ChatGPT (OpenAI, GPT-5.6 Thinking model; 5 August 2026) was used for editorial preparation, organization of

bibliographic references, and language editing. The scientific content was verified by the authors, who take responsibility for the final version of the manuscript.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Неприменимо: работа является обзором литературы и не включает исследования с участием людей или животных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
Not applicable: this work is a literature review and does not involve research with human participants or animals.

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Банов С.М. — общее научное руководство, концепция и дизайн обзора, написание текста рукописи;
Ильялов С.Р., Иванов П.И. — критический пересмотр содержания и научное редактирование;
Ветлова Е.Р. — поиск и анализ литературы, оформление списка источников;
Антипина Н.А., Файзуллин Р.Р. — научное редактирование, подготовка раздела по физико-техническим аспектам лечения.
Все авторы одобрили окончательную версию рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.
Authors' contributions
The authors declare that their authorship complies with the international ICMJE criteria.
Banov S.M.: overall scientific supervision, review concept and design, manuscript writing;
Ilyalov S.R., Ivanov P.I.: critical revision and scientific editing;
Vetlova E.R.: literature search and analysis, preparation of the reference list;
Antipina N.A., Fayzulin R.R.: scientific editing and preparation of the section on physical and technical aspects of treatment.
All authors approved the final version of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rahman M., Murad G.J.A., Mocco J. Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009; 27(3): E12.-DOI: 10.3171/2009.7.FOCUS09118.
2. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951; 102(4): 316-319.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14914373/.
3. Cirino E., Benedict S.H., Dupre P.J., et al. AAPM-RSS Medical Physics Practice Guideline 9.b: SRS-SBRT. *J Appl Clin Med Phys*. 2025; 26(4): e14624.-DOI: 10.1002/acm2.14624.
4. Blomgren H., Lax I., Näslund I., Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator: clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*. 1995; 34(6): 861-870.-DOI: 10.3109/02841869509127197.
5. Hamilton A.J., Lulu B.A., Fosmire H., Gosset L. LINAC-based spinal stereotactic radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996; 66(1–3): 1-9.-DOI: 10.1159/000099658.
6. Kuncman Ł., De la Pinta C., Milder M.T.W., et al. Definition and requirements for stereotactic radiotherapy: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2025; 211: 111107.-DOI: 10.1016/j.radonc.2025.111107.
7. Wilke L., Andratschke N., Blanck O., et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(3): 193-198.-DOI: 10.1007/s00066-018-1416-x.
8. Guckenberger M., Baus W.W., Blanck O., et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery. *Strahlenther Onkol*. 2020; 196(5): 417-420.-DOI: 10.1007/s00066-020-01603-1.
9. Schell M.C., Bova F.J., Larson D.A., et al. Stereotactic radiosurgery. AAPM Report No. 54. College Park (MD): American Association of Physicists in Medicine. 1995: 88.-DOI: 10.37206/53.
10. Barnett G.H., Linskey M.E., Adler J.R., et al. Stereotactic radiosurgery — an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg*. 2007; 106(1): 1-5.-DOI: 10.3171/jns.2007.106.1.1.
11. American Society for Radiation Oncology. Stereotactic body radiation therapy (SBRT): model policy. Arlington (VA): ASTRO. 2020.-URL: https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Daily%20Practice/PDFs/ASTROSBRTModelPolicy.pdf.
12. Chao S.T., Dad L.K., Dawson L.A., et al. ACR–ASTRO practice parameter for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. 2020; 43(8): 545-552.-DOI: 10.1097/COC.0000000000000706.
13. Schmitt D., Blanck O., Gauer T., et al. Technological quality requirements for stereotactic radiotherapy: expert review group consensus from the DGMP Working Group for Physics and Technology in Stereotactic Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2020; 196(5): 421-443.-DOI: 10.1007/s00066-020-01583-2.
14. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. ICRU Report 91. *J ICRU*. 2014; 14(2): 1-160.-DOI: 10.1093/jicru/ndx017.
15. American Society for Radiation Oncology. Stereotactic radiosurgery (SRS): model policy. Arlington (VA): ASTRO. 2022.-URL: https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Daily%20Practice/PDFs/ASTRO-SRS_ModelPolicy.pdf.
16. Pinzi V., Kotecha R., Sahgal A., et al. International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guidelines for radiosurgery in recurrent high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2026; 28(2): 353-370.-DOI: 10.1093/neuonc/noaf247.
17. Loo B.W. Jr., Chang J.Y., Dawson L.A., et al. Stereotactic ablative radiotherapy: what's in a name? *Pract Radiat Oncol*. 2011; 1(1): 38-39.-DOI: 10.1016/j.prro.2010.07.001.
18. Montero A., Logar H.B.Z., Ratosa I. SABR vs. SBRT: a new deal for radiotherapy beyond terminology. *J Med Radiat Oncol*. 2024; 4(2): 69-72.-DOI: 10.53011/JMRO.2024.02.09.
19. Palmans H., Andreo P., Huq M.S., et al. Dosimetry of small static fields used in external photon beam radiotherapy: summary of TRS-483, the IAEA–AAPM international Code of Practice for reference and relative dose determination. *Med Phys*. 2018; 45(11): e1123-e1145.-DOI: 10.1002/mp.13208.

20. Антипина Н.А. Роботизированная система «КиберНож»: физико-технические характеристики. В кн. под ред. А.В. Голанова. Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате «КиберНож». Москва: ИП «Т.А. Алексеева». 2017: 55-71.-ISBN: 978-5-905221-03-3. [Antipina N.A. Robotic CyberKnife system: physical and technical characteristics. In Ed. by A.V. Golanov. Stereotactic irradiation of CNS pathology using the CyberKnife system. Moscow: IP "T.A. Alekseeva". 2017: 55-71.-ISBN: 978-5-905221-03-3 (In Rus)].
21. Хмелевский Е.В., Замулаева И.А. Клиническая радиобиология в лучевой терапии: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2026: 128.-ISBN: 978-5-9704-9851-4.-URL: https://www.geotar.ru/lots/NF0035579.html. [Khmelevskii E.V., Zamuliaeva I.A. Clinical radiobiology in radiation therapy: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media. 2026: 128.-ISBN: 978-5-9704-9851-4.-URL: https://www.geotar.ru/lots/NF0035579.html (In Rus)].
22. Антипина Н.А. Радиобиологические основы лучевой терапии высокими дозами. В кн. под ред. А.В. Голанова. Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате «КиберНож». Москва: ИП «Т.А. Алексеева». 2017: 71-102.-ISBN: 978-5-905221-03-3. [Antipina N.A. Radiobiological foundations of high-dose radiation therapy. In Ed. by A.V. Golanov. Stereotactic irradiation of CNS pathology using the CyberKnife system. Moscow: IP "T.A. Alekseeva". 2017: 71-102.-ISBN: 978-5-905221-03-3 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 14.08.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 17.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 09.11.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Сергей Михайлович Банов / Sergey M. Banov / ORCID ID: 0000-0002-6510-7883; SPIN: 6804-8690; Researcher ID Web of Science: I-7690-2014; Scopus ID: 55889257300

Сергей Рустамович Ильялов / Sergey R. Ilyalov / ORCID ID: 0000-0002-1572-5798; SPIN: 2373-8987; Researcher ID Web of Science: QUU-3924-2026; Scopus ID: 57222745167.

Павел Игоревич Иванов / Pavel I. Ivanov / ORCID ID: 0000-0003-3747-4181; SPIN: 9405-7172; Researcher ID Web of Science: QUU-4253-2026; Scopus ID: 7202776704.

Елена Рэмовна Ветлова / Elena R. Vetlova / ORCID ID: 0000-0002-4904-0324; SPIN: 2478-3180; Researcher ID Web of Science: QUU-3874-2026; Scopus ID: 55274182400.

Наталья Анатольевна Антипина / Natalia A. Antipina / ORCID ID: 0000-0003-3470-5802; SPIN: 4187-6105; Researcher ID Web of Science: ABF-4790-2020; Scopus ID: 55273824100.

Рафаэль Ринатович Файзуллин / Rafael R. Fayzulin / ORCID ID: 0000-0002-3351-1195; SPIN: 6371-7137; Researcher ID Web of Science: LTC-9298-2024; Scopus ID: 55604382000.

CC BY NC ND

Вопросы онкологии, 2026. Том 72, № 5
УДК 616.71-006.3.04
DOI 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2815

© *С.В. Медведев, Е.В. Хмелевский, М.К. Мнацаканян, Е.Д. Маслов, С.А. Лапина*

Адаптивная лучевая терапия при уникальном заболевании — первичной мультифокальной гистиоцитарной саркоме головного мозга

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© *Sergey V. Medvedev, Evgeny V. Khmelevskiy, Mariam K. Mnatsakanyan, Egor D. Maslov, Sonya A. Lapina*

Adaptive Radiation Therapy for a Unique Disease — Primary Multifocal Histiocytic Sarcoma of the Brain

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Первичная мультифокальная гистиоцитарная саркома представляет собой уникальное диффузное опухолевое заболевание головного мозга, имеющее крайне неблагоприятный прогноз при любых методиках лечения. Однако адаптивная лучевая терапия продемонстрировала отличный эффект, увеличив выживаемость пациента в три раза относительно данных литературы.

Описание случая. Лечение пациентки с мультифокальными очагами гистиоцитарной саркомы головного мозга дистанционной лучевой терапией на весь объем головного мозга, РОД 2,5 Гр, ежедневно, СОД 37,5 Гр, с последовательным бустом на остаточную опухолевую массу, РОД 5 Гр, ежедневно, СОД 15 Гр. Эффект оценивался с помощью МРТ головного мозга и неврологического осмотра по критериям RANO. Адаптивная лучевая терапия позволила купировать симптоматику после первого этапа, добиться частичной регрессии, увеличения продолжительности жизни после полного курса. Пациентка прожила 12 мес., а после окончания курса лучевой терапии — 9 мес., что значительно выше медианы выживаемости по данным литературы.

Заключение. Адаптивная лучевая терапия является эффективной методикой, которую возможно использовать при лечении пациентов с мультифокальной гистиоцитарной саркомой центральной нервной системы.

Ключевые слова: мультифокальная гистиоцитарная саркома; гистиоцитарная саркома головного мозга; дистанционная лучевая терапия; адаптивная лучевая терапия

Для цитирования: Медведев С.В., Хмелевский Е.В., Мнацаканян М.К., Маслов Е.Д., Лапина С.А. Адаптивная лучевая терапия при уникальном заболевании — первичной мультифокальной гистиоцитарной саркоме головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(5): 1262-1267.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2815

Introduction. Primary multifocal histiocytic sarcoma is an extremely rare diffuse brain tumor with an extremely poor prognosis regardless of treatment modality. Adaptive radiation therapy has demonstrated excellent efficacy, increasing patient survival threefold compared with published data.

Case description. A patient with multifocal histiocytic sarcoma of the brain was treated with whole-brain external beam radiation therapy (daily fraction 2.5 Gy, total dose 37.5 Gy) followed by a sequential boost to the residual tumor mass (daily fraction 5 Gy, total dose 15 Gy). Treatment response was assessed by brain MRI and neurological examination using the RANO criteria. Adaptive radiation therapy achieved symptom control after the first treatment stage, partial regression of the disease, and increased survival after the full course. The patient survived 12 months, including 9 months after completion of radiotherapy, which significantly exceeds the median survival reported in the literature.

Conclusion. Adaptive radiation therapy is an effective treatment modality that can be used in patients with multifocal histiocytic sarcoma of the central nervous system.

Keywords: multifocal histiocytic sarcoma; histiocytic sarcoma of the brain; external beam radiation therapy; adaptive radiation therapy

For Citation: Sergey V. Medvedev, Evgeny V. Khmelevskiy, Mariam K. Mnatsakanyan, Egor D. Maslov, Sonya A. Lapina. Adaptive radiation therapy for a unique disease — primary multifocal histiocytic sarcoma of the brain. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(5): 1262-1267.-DOI: 10.37469/0507-3758-2026-72-5-2815

✉ Контакты: Медведев Сергей Васильевич, oncologrgmu@yandex.ru

Введение

Гистиоцитарная саркома (ГС) является орфанным заболеванием с агрессивным характером течения, неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на терапию. Чаще всего она поражает лимфатические узлы, кишечник, кожу и мягкие ткани, а также селезенку, печень, костный мозг, центральную нервную систему (ЦНС) и кости.

Диагноз ГС устанавливается на основании иммуногистохимического исследования маркеров с экспрессией CD68, лизоцима, CD4 и CD163 и отсутствием экспрессии к панцитокератину, антигену эпителиальной мембраны (EMA), глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), CD3, CD20, CD1a, CD79a, CD138, CD15, melan-A, CD30, CD21, CD35, транскрипционному фактору олигодендроцитов (olig2) и киназе анапластической лимфомы-1 (ALK-1) [1, 2].

По данным SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results, за 41 год наблюдений встречаемость заболевания составила 0,17 случая на один млн взрослого населения, а за период с 2000 по 2014 гг. было выявлено всего 159 случаев гистиоцитарной саркомы всех локализаций. Медиана общей выживаемости составила 6 мес. с момента постановки диагноза, она варьировала в зависимости от распространенности основного процесса [3].

Описание случая

Пациентка Д., 1949 г. р. (75 лет), с октября 2024 г. в течение 2 мес. отмечала головные боли, головокружение и нарушение координации движений. По месту жительства выполнено МРТ головного мозга, выявлено множественное опухолевое поражение головного мозга, наибольший узел в правой теменно-затылочной области, также имеются депозиты в правой и левой лобных долях, по стенкам боковых желудочков. Через 2 мес. в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко выполнена стереотаксическая биопсия новообразования правой затылочно-парасагиттальной области головного мозга. По данными прижизненного патологоанатомического исследования материала — злокачественное новообразование первичной локализации; по препарату более вероятно — злокачественная глиома.

На втором этапе выполнено микрохирургическое удаление новообразования правой затылочно-парасагиттальной области головного мозга с пластикой дефекта твердой оболочки сложносоставным аутотрансплантатом. При плановом гистологическом исследовании не был выставлен окончательный диагноз: опухоль в материале не обнаружена или материал малоинформативный/неинформативный. При иммуногистохимическом исследовании — в материале позитивная экспрессия CD68, CD4, фокально позитивная экспрессия CD3, отсутствие экспрессии GFAP (при позитивном контроле в крошечных фрагментах глиальной ткани), MelanA, Ki-67-реактивные метки в инфильтратах. Диагноз не был установлен.

Препараты пересмотрены в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена: иммуноморфологическая картина соответствует гистиоцитарной саркоме. Установлен диагноз: С96.8 Гистиоцитарная саркома правой затылочной, правой лобной областей. Состояние после СТБ от 19.12.24, хирургического лечения очага в правой затылочной области от 23.12.24.

В феврале 2024 г. выполнено МРТ головного мозга с КУ: в проекции правой затылочной доли на фоне постоперационных изменений (приблизительными размерами 41 × 32 × 30 мм) по периферии визуализируются зоны повышенного МР-сигнала на Т1-взвешенных изображениях — геморрагическое пропитывание. Кроме того, в зоне оперативного вмешательства визуализируются участки ограничения диффузии, не накапливающие контрастный препарата, размерами от минимальных до 9 мм, вероятно, остаточная ткань опухоли.

В белом веществе головного мозга в перивентрикулярной области визуализируется неправильной формы образование, распространяющееся субэпендимально по ходу всех отделов боковых желудочков (преимущественно в области задних рогов боковых желудочков), вовлекая периваскулярные пространства, мозолистое тело, с ограничением диффузии, неинтенсивно, негомогенно накапливающее контрастный препарат.

В области хиазмы визуализируется гиперваскулярное образование, с ограничением диффузии, размерами 10 × 9 × 8 мм (размеры при исследовании от 09.12.24 — 9 × 8 × 7 мм).

В правой лобной доле в перивентрикулярной области за передним рогом бокового желудочка визуализируются два гиперваскулярных образования, с ограничением диффузии, размерами 21 × 14 × 15 мм (размеры при исследовании от 09.12.24 — 17 × 10 мм) и 7 × 7 мм (размеры при исследовании от 09.12.24 — 4 × 3 мм). Вышеописанные образования приводят к умеренно выраженному вазогенному отеку с признаками небольшой компрессии переднего рога правого желудочка.

С результатами исследования пациентка обратилась на консультацию. Она предъявляла жалобы на головокружение, шаткость походки, головные боли, нарушение зрения (выпадение периферического зрения слева). Индекс Карновского определен как 60 %. Дексаметазон не получала. Было принято решение провести курс дистанционной лучевой терапии сначала на весь объем головного мозга, затем, вторым этапом через одну неделю, после контрольного МРТ головного мозга с КУ, локально на остаточную опухоль.

В марте 2025 г. после проведения предварительной разметочной компьютерной томографии с подбором индивидуального фиксирующего устройства — изготовлением термопластической

маски, с расчетом распределения дозы облучения посредством инверсного конформного планирования с контролем положения пациента перед сеансами лучевой терапии с помощью КТ-исследования — XVI, проведен радикальный курс лучевой терапии на ускорителе электронов Elekta Versa, с модуляцией интенсивности по объему арками IMRT-VMAT, с контролем позиционирования — IGRT в первые два сеанса, далее еженедельно. Область облучения: весь объем головного мозга, РОД 2,5 Гр, ежедневно, пять раз в неделю, СОД 37,5 Гр (биологическая эквивалентная доза (EQD2), рассчитываемая на основе LQ и используемая для стандартизации доз, в данном случае составила 41,3 иГр, при a/b = 3).

Ранние лучевые повреждения отсутствовали.

Принимая во внимание выраженный положительный эффект лучевой терапии, было принято решение о проведении стереотаксической лучевой терапии локально на очаг в правой лобной доле до толерантных доз нормальной ткани головного мозга. В начале апреля проведен радикальный курс лучевой терапии на ускорителе электронов Elekta Versa, с модуляцией интенсивности по объему арками IMRT-VMAT, с ежедневным контролем позиционирования — IGRT. Область облучения: остаточная опухоль в головном мозге, РОД 5 Гр, ежедневно, пять раз в неделю, СОД 15 Гр (биологическая эквивалентная доза (EQD2), рассчитываемая на основе LQ и используемая для стандартизации доз, в данном случае составила 24 иГр, при a/b = 3). Суммарно за оба этапа СОД на остаточную опухоль в головном мозге составила 65,3 иГр при a/b = 3.

На фоне лечения купирована общая слабость, неврологическая симптоматика в виде шаткости походки, головокружения, головных болей. С целью оценки реализации эффекта проведенной терапии, было выполнено МРТ ГМ через неделю после завершения первого этапа лучевой терапии на весь объем головного мозга, для определения возможности проведения адаптивной лучевой терапии. По результатам контрольного МРТ ГМ: выраженная положительная динамика, PR — частичный ответ по шкале RANO, в правой лобной доле, ранее выявленное образование уменьшилось в размерах с 21 × 14 × 15 до 14 × 10 × 12 мм (рис. 1). В области ножек мозжечка, червя и моста патологического МР-сигнала не определяется — признаки полного лечебного патоморфологического ответа.

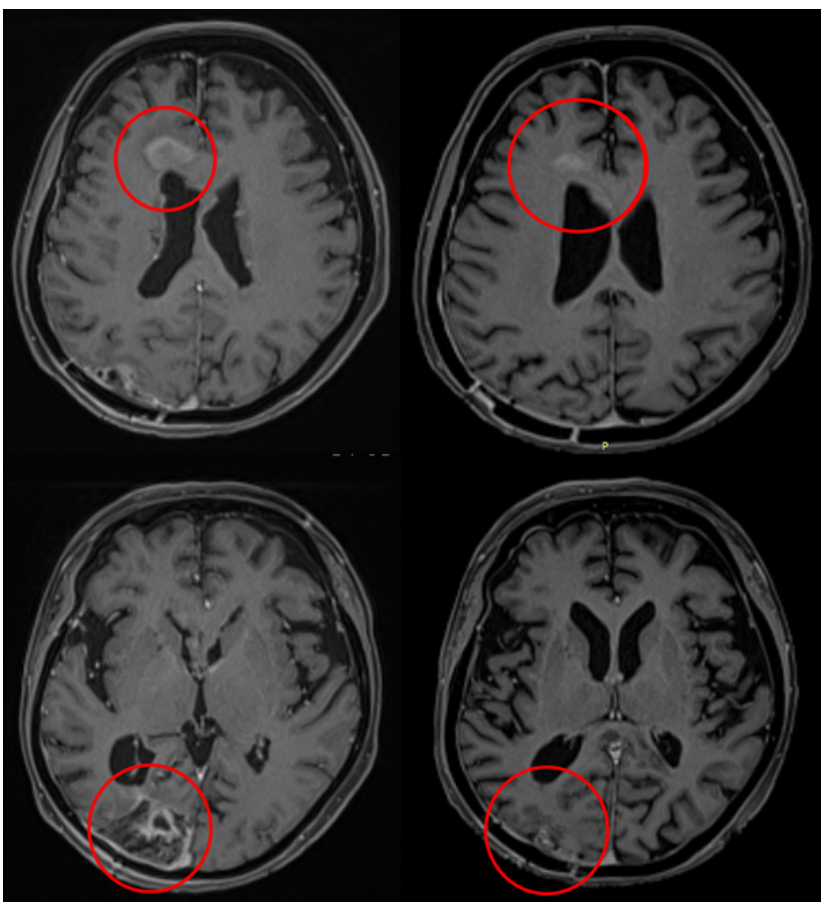


Рис. 1. МРТ ГМ с в/в КУ от 07.02.25 (слева до лечения) в сравнении с МРТ ГМ с в/в КУ от 07.04.25 (справа после первого этапа лечения). На изображениях обведены образования в правой лобной и правой затылочной долях

Fig. 1. Brain MRI with intravenous contrast from 07.02.25 (left, before treatment) compared with brain MRI with intra-venous contrast from 07.04.25 (right, after the first stage of treatment). The images outline lesions in the right frontal lobe and right occipital lobe

Обсуждение

За весь период наблюдений во всем мире было описано всего 31 случай первичной ГС центральной нервной системы. S. Ma и соавт. провели анализ 31 случая первичной ГС головного мозга. Медиана общей выживаемости составила 10,09 мес. [2]. Однако случаев с множественным интракраниальным распространением было всего 11. Нами был проведен ретроспективный анализ выживаемости данной группы пациентов по данным опубликованных работ (клинические случаи объединены в табл.). Каждый случай был отдельно описан в виду своей уникальности. Выявленная медианная выживаемость в 4 мес. от постановки диагноза показывает крайне низкую ожидаемую продолжительность жизни (рис. 2).

Ниже приведены методики лечения, использовавшиеся у пациентов с мультифокальной гистиоцитарной саркомой, которые были описаны в литературе (табл.).

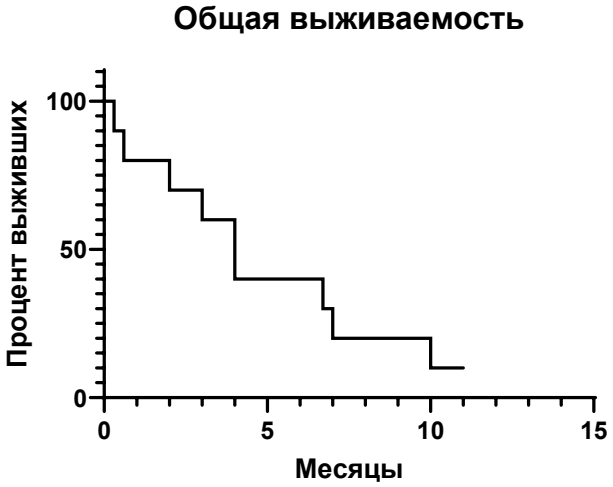


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с мультифокальной гистиоцитарной саркомой ЦНС, выявленная по данным литературного анализа
Fig. 2. Overall survival of patients with multifocal histiocytic sarcoma of the CNS according to literature data

Заключение

Пациентка погибла в декабре 2025 г. от интракраниального прогрессирования с возникновением тяжелой неврологической симптоматики. Диагноз был поставлен в декабре 2024 г., пациентка прожила 12 мес., а после окончания курса лучевой терапии — 9 мес., что значительно выше медианы выживаемости по данным литературы. Таким образом, возможно

Таблица. Методики лечения мультифокальной гистиоцитарной саркомы ЦНС с указанием эффекта

Пол	Возраст	Локализация / поражение	Лечение	Общая выживаемость	Источник
Мальчик	20 мес.	Диффузное поражение головного мозга, лептоменингеальное поражение	Системная и интратекальная химиотерапия (ХТ) (циклофосфамид, идарубицин, винкристин)	3 мес.	[4]
Мальчик	11 лет	Очаги в мозжечке, левой затылочной и правой лобной долях	Частичная резекция	4 мес.	[5]
Мальчик	13 лет	Очаг в левой затылочной доле, оболочках	Отсутствие лечения	7 мес.	[6]
Женщина	55 лет	Множественные очаги в паренхиме головного мозга	Частичная резекция + дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга (РОД 1,6 Гр, ежедневно, СОД 16 Гр)	4 мес.	[7]
Женщина	43 года	Множественные очаги в паренхиме головного и спинного мозга	ХТ (винбластин, кладрибин)	10 мес.	[8]
Женщина	38 лет	Множественные супратенториальные очаги	Дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга (РОД 1,8 Гр, ежедневно, СОД 45 Гр) + ХТ (темозоломид)	0,3 мес.	[9]
Мужчина	44 года	Два очага в головном мозге	ХТ (метотрексат, затем темозоломид) + дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга (РОД 2,6 Гр с интегрированным бустом 2 Гр; СОД и режим не указаны)	6,7 мес.	[10]
Женщина	63 года	Очаги в обоих тройничных нервах, в мосту слева	ХТ (ифосфамид, винкристин, цитозина арабинозид, метотрексат)	0,6 мес.	[11]
Мужчина	59 лет	Множественные очаги в головном и спинном мозге	ХТ (метотрексат, цитарабин)	2 мес.	[12]
Мужчина	65 лет	Очаги в лобных, теменных долях, спинном мозге, оболочках	Дистанционная лучевая терапия на весь объем головного мозга (РОД 3 Гр, ежедневно, СОД 30 Гр)	Жив без признаков заболевания через 11 мес.	[13]
Женщина	45 лет	Диффузное лептоменингеальное распространение	Без лечения	2 мес.	[14]

Table. Treatment modalities for multi-focal histiocytic sarcoma of the CNS and their outcomes

Sex	Age	Location/lesion	Treatment	OS	Source
Male	20 months	Diffuse brain involvement, leptomeningeal involvement	Systemic and intrathecal CT (cyclophosphamide, idarubicin, vincristine)	3 months	[4]
Male	11 years	Lesions in the cerebellum, left occipital and right frontal lobes	Partial resection	4 months	[5]
Male	13 years	Lesion in the left occipital lobe, meninges	No treatment	7 months	[6]
Female	55 years	Multiple lesions in the brain parenchyma	Partial resection + WBRT (single dose 1.6 Gy, daily, total dose 16 Gy)	4 months	[7]
Female	43 years	Multiple lesions in the brain and spinal cord parenchyma	CT (vinblastine, cladribine)	10 months	[8]
Female	38 years	Multiple supratentorial lesions	WBRT (single dose 1.8 Gy, daily, total dose 45 Gy) + CT (temozolomide)	0.3 months	[9]
Male	44 years	2 lesions in the brain	CT (methotrexate, then temozolomide) + WBRT (single dose 2.6 Gy with integrated boost 2 Gy; total dose and regimen not specified)	6.7 months	[10]
Female	63 years	Lesions in both trigeminal nerves, in the pons on the left	CT (ifosfamide, vincristine, cytosine arabinoside, methotrexate)	0.6 months	[11]
Male	59 years	Multiple lesions in the brain and spinal cord	CT (methotrexate, cytarabine)	2 months	[12]
Male	65 years	Lesions in the frontal, parietal lobes, spinal cord, meninges	WBRT (single dose 3 Gy, daily, total dose 30 Gy)	Alive without signs of disease after 11 months	[13]
Female	45 years	Diffuse leptomeningeal spread	No treatment	2 months	[14]

WBRT, Whole Brain Radiation Therapy; CT, chemotherapy; OS, overall survival.

предположить, что адаптивная лучевая терапия (облучение всего объема головного мозга РОД 2,5 Гр, ежедневно, СОД 37,5 Гр с последующим локальным облучением визуализируемых очагов РОД 5 Гр, ежедневно, СОД 15 Гр) является эффективной методикой, которую возможно использовать при лечении пациентов с мультифокальной гистиоцитарной саркомой ЦНС.

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 conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki (as amended in 2013). Informed consent for publication of data was obtained from all in-dividual 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.

Authors' contributions
All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published. All authors agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Yoshida C., Takeuchi M. Histiocytic sarcoma: identification of its histiocytic origin using immunohistochemistry. *Intern Med*. 2008; 47(3): 165-169.-DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0386.
2. Ma S., Schild M., Tran D., et al. Primary central nervous system histiocytic sarcoma: A case report and review of literature. *Medicine*. 97(26); e11271: 2018.-DOI: 10.1097/MD.0000000000011271.
3. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. (2025). SEERStat software* (Version 9.0.42.2).-URL: https://seer.cancer.gov/seerstat/.
4. Torres C.F., Korones D., Powers J.M., Vadasz A.G. Primary leptomeningeal histiocytic lymphoma in a young child. *Med Pediatr Oncol*. 1996; 27 (6): 547-550.-DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199612)27:6<547::AID-MPO7>3.0.CO;2-L.
5. Cheuk W., Walford N., Lou J., et al. Primary histiocytic lymphoma of the central nervous system: a neoplasm frequently overshadowed by a prominent inflammatory component. *AmJSurgPathol*. 2001; 25(11): 1372-1379.-DOI: 10.1097/00000478-200111000-00004.
6. Sun W., Nordberg M., Fowler M.R. Histiocytic sarcoma involving the central nervous system: clinical, immunohistochemical, and molecular genetic studies of a case with review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27 (2): 258-265.-DOI: 10.1097/00000478-200302000-00017.

7. Wang J., Li T., Chen H., Liu Q. A case of primary central nervous system histiocytic sarcoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114(7): 1074-6.-DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.02.009.
8. Devic P., Androdias-Condemine G., Streichenberger N., et al. Histiocytic sarcoma of the central nervous system: a challenging diagnosis. *QJM*. 2012; 105 (1): 77-79.-DOI: 10.1093/qjmed/hcq244.
9. Gill-Samra S., Ng T., Dexter M., et al. Histiocytic sarcoma of the brain. *J Clin Neurosci*. 2012; 19 (10): 1456-1458.-DOI: 10.1016/j.jocn.2011.10.023.
10. Chalasani S., Hennick M.R., Hocking W.G., et al. Unusual presentation of a rare cancer: histiocytic sarcoma in the brain 16 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Clin Med Res*. 2013; 11 (1): 31-35.-DOI: 10.3121/cmr.2012.1092.
11. Moulignier A., Mikol J., Heran F., Galicier L. Isolated III cranial nerve palsies may point to primary histiocytic sarcoma. *BMJ Case Rep.* 2014; bcr2014204663.-DOI: 10.1136/bcr-2014-204663.
12. So H., Kim S., Yoon D.H., et al. Primary histiocytic sarcoma of the central nervous system. *Cancer Res Treat.* 2015; 47 (2): 322-328.-DOI: 10.4143/crt.2013.163.
13. Ueno T., Nishijima H., Kurotaki H., et al. An unusual case of chronic meningitis due tohistiocytic sarcoma of the central nervous system with meningeal dissemination. *Neurol Sci.* 2016; 37 (11): 1875-1877.-DOI: 10.1007/s10072-016-2636-4.

Поступила в редакцию / Received / 02.09.2026
Прошла рецензирование / Reviewed / 16.09.2026
Принята к печати / Accepted for publication / 17.09.2026

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Сергей Васильевич Медведев / Sergey V. Medvedev / ORCID ID: 0000-0002-6057-1230; Author ID (Scopus): 56684454200.

Евгений Витальевич Хмелевский / Evgeny V. Khmelevskiy / ORCID ID: 0000-0002-4880-0213.

Мариам Карлосовна Мнацаканян / Mariam K. Mnatsakanyan / ORCID ID: 0000-0003-2967-9064.

Егор Дмитриевич Маслов / Egor D. Maslov / ORCID ID: 0009-0001-0084-6124.

Софья Алексеевна Лапина / Sonya A. Lapina / ORCID ID: 0009-0007-9640-0891.

Профессор Мерабишвили Вахтанг Михайлович (к 85-летию со дня рождения)



Вахтанг Михайлович Мерабишвили — заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук, руководитель научного отдела онкологической статистики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, руководитель Популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, президент Санкт-Петербургского регионального благотворительного общественного фонда «Профилактика рака».

В.М. Мерабишвили родился 17 июня 1941 г. в Москве в семье преподавателей. Отец, заслуженный учитель Белорусской ССР, создал лучший в стране техникум кооперативной торговли в г. Гомеле. Мать преподавала экономику и статистику кооперативной торговли.

Окончив школу, В.М. Мерабишвили поступил в Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт (ныне Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова), по окончании которого был оставлен в спецординатуре, а затем переведен на должность ассистента кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения с курсом истории медицины.

В 1972 г. защитил в Военно-медицинской академии кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к истории гигиенических кафедр Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института и к проблеме подготовки санитарных врачей». В 1975 г. был приглашен академиком Н.П. Напалковым на должность старшего научного сотрудника в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова для проведения работ по коренной перестройке системы онкологической статистики, существовавшей в стране в тот период. Главной целью стала разработка автоматизированной системы онкологической службы СССР соответственно международным стандартам.

С именем Вахтанга Михайловича связано развитие методологических основ отечественной онкологической статистики и выведение ее на международный уровень, и в последующем — создание единой системы популяционных и госпитальных раковых регистров России.

В 1983 г. В.М. Мерабишвили была защищена докторская диссертация «Методологические проблемы совершенствования информационных систем онкологической статистики». С 1987 г. он возглавил отдел организации противораковой борьбы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. В 1992 году в институте им был организован госпитальный, а в 1993 году — первый в России популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга на качественно новой методологической основе, существенно расширивший информационные возможности для развития онкологической службы.

В.М. Мерабишвили — автор более 1500 работ, в том числе более 80 монографий и книг, практических пособий по медицинской и онкологической статистике, демографии, планированию и финансированию здравоохранения, геронтологии и истории медицины; более 350 журнальных статей на русском, английском и китайском языках. Опубликованные В.М. Мерабишвили монографии, книги, ежегодники ракового регистра, справочники, руководства для врачей, пособия к практическим занятиям для студентов, инструкции, классификаторы, статьи в Большой медицинской

энциклопедии и трехтомном энциклопедическом словаре медицинских терминов характеризуют его большую трудоспособность. Многие разработки Вахтанга Михайловича были реализованы в приказах Минздрава СССР и России.

Практически каждый выезд за рубеж был связан с подготовкой нового издания. Совместно с Международным агентством по исследованию рака (МАИР, Леон, Франция) впервые опубликована книга о распространенности рака «Cancer incidence in the USSR». Тесный контакт с МАИР способствовал выходу книг «Злокачественные новообразования на избранных территориях», «Злокачественные новообразования в Ленинграде» (полностью соответствующие международным стандартам), а в дальнейшем — принятию Ленинграда (Санкт-Петербурга) к участию в изданиях МАИР «Рак на пяти континентах» (тт. VI–X).

В крупном международном эпидемиологическом исследовании 34 европейских стран, направленном на изучение возможных последствий влияния Чернобыльской аварии на увеличение заболеваемости детей лейкозами, В.М. Мерабишвили был поручен сбор и анализ данных по шести административным территориям России — реального влияния радиофона обнаружено не было.

Участие Вахтанга Михайловича в крупных международных проектах (с Францией, Германией, Финляндией, Болгарией, Венгрией, Польшей) реализовано в совместных изданиях. В последующих монографиях «Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге», «Онкологическая помощь населению Санкт-Петербурга», «Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге» полностью раскрыты новые информационные возможности созданной им системы Популяционного ракового регистра.

Особо следует выделить серию исследований по оценке выживаемости онкологических больных, изданных в 2006, 2011 и 2026 гг. В них полностью раскрыты новые возможности созданной информационной системы онкологической статистики, показаны огромные успехи деятельности онкологической службы, охватившие 94 локализации ЗНО.

В 2025 г. начала создаваться новая серия книг совместно с клиническими подразделениями — фактически пособия для врачей различных отделов онкологической службы. Опубликовано четыре книги: «Гинекологический рак», «Солидные жизнеугрожающие ЗНО», «Возраст и рак», «Меланома и опухоли кожи». В ближайшее время будут изданы «Методологические основы анализа состояния онкологической службы», «Системные новообразования лимфатической и кроветворной ткани», «Онкоурология», «Редкие локализации ЗНО» и др. Созданная база данных Популяционного ракового регистра позволяет исследовать эффективность организации противораковых мероприятий по редким злокачественным новообразованиям, таким как сердце, глаз, вилочковая железа, тонкий кишечник и др.

Настольной книгой для врачей и научных сотрудников может явиться двухтомное руководство для врачей «Онкологическая статистика», переизданное в Германии фирмой «Lap Lambert Academic Publishing». Разработки профессора В.М. Мерабишвили могут быть реализованы для совершенствования управления в самых различных отраслях здравоохранения. Отдел организации противораковой борьбы института и Популяционный раковый регистр фактически являются постоянно действующей школой по обучению врачей и программистов административных территорий России и стран СНГ новым информационным технологиям. На многих территориях России успешно работают программные комплексы «Госпитальный раковый регистр» и «Популяционный раковый регистр».

Под руководством В.М. Мерабишвили подготовлена и защищена 21 докторская и кандидатская диссертация, основной базой которых явились Госпитальный и Популяционный раковые регистры.

В.М. Мерабишвили является членом проблемной комиссии «Организация противораковой борьбы и профилактики злокачественных опухолей», членом координационного совета Европейской ассоциации раковых регистров.

Заслуги ученого отмечены на самом высоком уровне, профессор удостоен медали «За заслуги перед отечественным здравоохранением», медали-ордена «За заслуги перед отечеством» II степени, присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

В 2018 г. избран почетным доктором НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

В 2019 г. удостоен почетного диплома Российского общества клинической онкологии «За выдающийся вклад в развитие российской онкологии». Награжден медалью Н.Н. Трапезникова «За вклад в развитие онкологической службы» и медалью им. проф. Н.Н. Петрова «За выдающиеся заслуги в онкологии».

Коллектив ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и редколлегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души желают Вахтангу Михайловичу крепкого здоровья и успехов во всех начинаниях на благо отечественной науки и здравоохранения!

Профессор Черенков Вячеслав Григорьевич (к 85-летию со дня рождения)



Коллеги и научно-педагогическое сообщество сердечно поздравляют доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, почетного работника высшего образования Российской Федерации, заслуженного изобретателя СССР, заведующего курсом онкологии Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого.

Профессиональное становление Вячеслава Григорьевича началось в Семипалатинском областном онкологическом диспансере, где он прошел путь от районного онколога, хирурга-онколога до заместителя главного врача и заведующего кафедрой онкологии с курсом рентгенологии и радиологии Семипалатинского медицинского института.

Первые научные разработки и патенты на изобретения оказались прологом к современной видеолапароскопии. В 1985 г. В.Г. Черенков защитил докторскую диссертацию «Комплексная интраперитонеальная инструментально-эндоскопическая диагностика и лечение опухолевых заболеваний» в Московском НИОИ им. П.А. Герцена.

С 1995 г. деятельность Вячеслава Григорьевича связана с подготовкой кадров и строительством Областного онкологического диспансера (ООД) в Великом Новгороде с функциями главного специалиста по онкологии Министерства здравоохранения области. В феврале 1998 г. он был назначен главным врачом ООД, и уже в мае были открыты двери поликлинического отделения. Поэтапно начиналось формирование лабораторно-диагностических лабораторий, отделений, проходила подготовка специалистов с участием ведущих онкологов Санкт-Петербурга и Москвы.

В 2007 г. проект массового маммографического обследования женщин, разработанный под руководством профессора, признан на Всероссийском конкурсе «Вместе против рака груди» одним из лучших с вручением первого мобильного маммографического комплекса. А малоинвазивный метод криолампэктомии для диагностики и удаления «малых опухолей» молочной железы в 2011 г. Всероссийской ассоциацией онкологов «In vita Veritas» удостоен диплома 1 степени, «золотой медали» Европейской научно-промышленной палаты с признанием «Врач года Европы» и вручением медали Роберта Коха. В.Г. Черенков становится соавтором «Клинических рекомендаций Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез», а также «Золотого стандарта профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ».

Особое значение приобрели разработанные юбиляром принципы диагностики опухолей, реконструктивных и восстановительных операций репродуктивных органов. Под руководством профессора восемь сотрудников стали кандидатами медицинских наук, более 100 клинических ординаторов, известные впоследствии в разных уголках России и за рубежом специалисты, получили дипломы по специальности «онкология».

Результаты углубленных эпидемиологических исследований по изучению причин роста заболеваемости колоректального рака в Новгородской области в сотрудничестве с НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина были высоко оценены в штаб-квартире МАИР (Лион, Франция, 2003).



Автор 450 публикаций и монографий в российских и зарубежных изданиях. В 2025 г. под редакцией В.Г. Черенкова издательством ГЭОТАР выпущен и утвержден Министерством науки и высшего образования Российской Федерации учебник «Онкология» (5-е издание) для студентов и молодых специалистов в соответствии с новыми стандартами и клиническими рекомендациями.

В 2020 г. указом Президента Вячеслав Григорьевич Черенков награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени и представлен на «Доску почета наставников России» («Центральный институт труда»).

В 2021 г. Всероссийской организацией изобретателей удостоен диплома и премии за проект «IDS-технологии выявления и профилактики опухолевых заболеваний на доврачебном этапе». В плане пациент-ориентированных технологий разработан и внедрен многоцелевой роботизированный (программно-аппаратный) комплекс «РК Онкодиагностик» для интенсификации образования студентов, просветительной работы, анкетного опроса онкологического компонента диспансеризации населения. Отработана модель теледерматоскопии (с применением портативного USB-микроскопа (ув. 300 и более) и ноутбука на уровне первичного звена с направлением по закрытому каналу на РК ОКОД для «второго чтения» меланоцитарных образований.

В 2022 г. научно-образовательный проект «Точки роста онкологического образования» удостоен премии имени академика А.И. Савицкого.

В 2026 г. губернатором Новгородской области и мэром Великого Новгорода в День России у памятника «Тысячелетие России» Вячеславу Григорьевичу вручены свидетельство о зачислении в Книгу почета области и медаль «За вклад в развитие Великого Новгорода».

Редакционная коллегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души поздравляет юбиляра! Желаем крепкого здоровья и дальнейших успехов в практической деятельности и научной работе на благо отечественного здравоохранения.

ОПЕЧАТКИ (Corrigendum)

Вопросы онкологии. 2026;72(4). Стр. 893.
В разделе «Для цитирования» следует читать: 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 на модели меланомы B16–F10 у мышей (пилотное исследование). Вопросы онкологии. 2026; 72(4): 892-902.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-4-OF-2630

Вопросы онкологии. 2026;72(4). Стр. 897. На рисунке 4 ошибочно представлены микрофотографии. Правильными являются микрофотографии, приведённые на рисунке 6. [Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2026; 72(4). Page 897. In Figure 4, the photomicrographs were incorrectly presented. The correct photomicrographs are those shown in Figure 6].

Вопросы онкологии. 2026;72(4). Стр. 898. На рисунке 5 ошибочно представлены микрофотографии. Правильными являются микрофотографии, приведённые на рисунке 4 [Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2026; 72(4). Page 898. In Figure 5, the photomicrographs were incorrectly presented. The correct photomicrographs are those shown in Figure 4].

Вопросы онкологии. 2026;72(4). Стр. 898. На рисунке 6 ошибочно представлены микрофотографии. Правильными являются микрофотографии, приведённые на рисунке 5 [Voprosy Onkologii = Problems in Oncology. 2026; 72(4). Page 898. In Figure 6, the photomicrographs were incorrectly presented. The correct photomicrographs are those shown in Figure 5].