

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

1 – 2025

TOM 71 VOL. 71

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

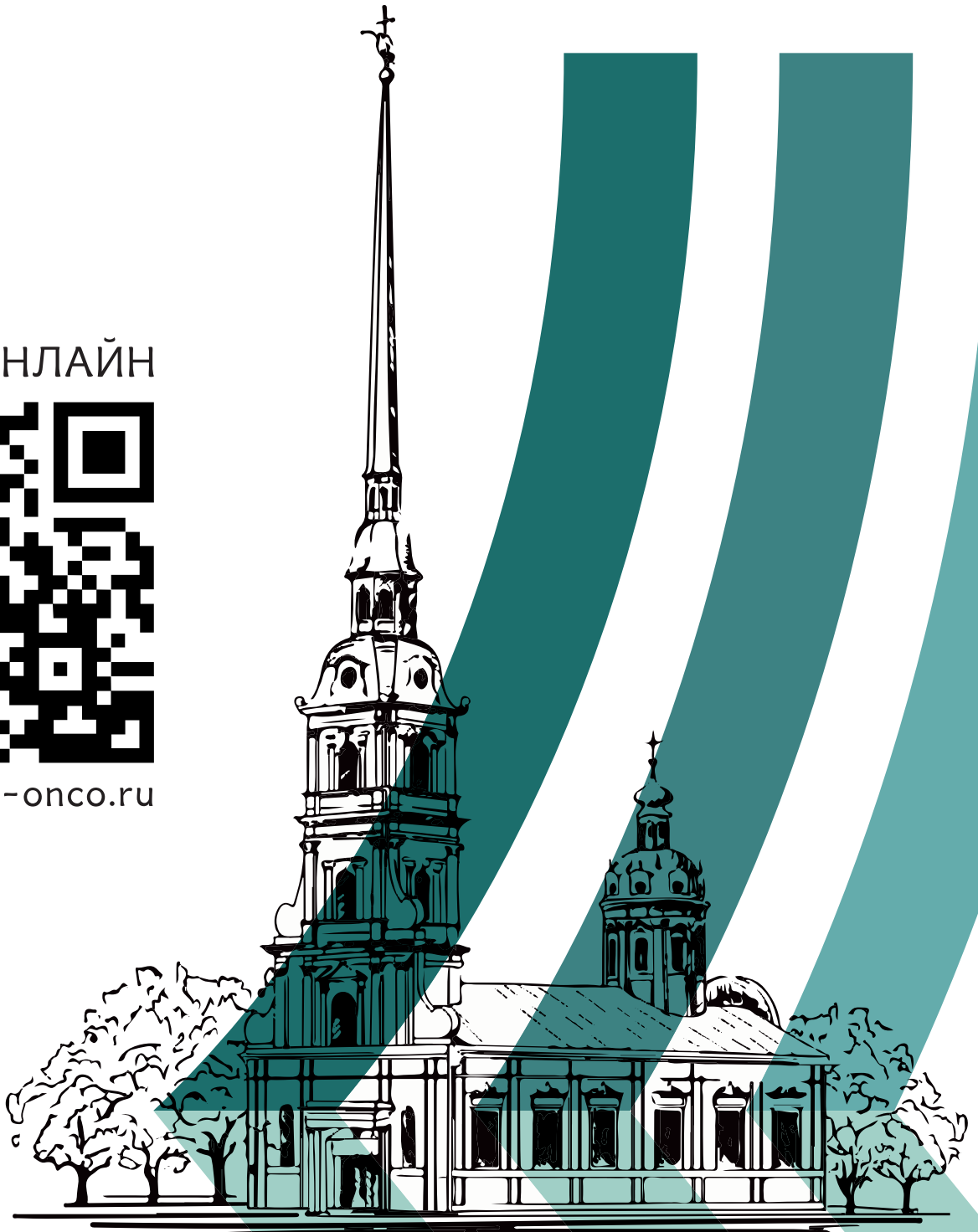
VOPROSY ONKOLOGII

2-5 ИЮЛЯ 2025 ГОДА
XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2025»

ОЧНО И ОНЛАЙН



www.forum-onco.ru



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

1
ТОМ 71
2025

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)



УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

БЕЛЯЕВ А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5580-4821

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4305-6691

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Арсеньев А.И., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Артемяева А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Багненко С.С., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Новик А.В., д.м.н., 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

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/0000-0008-4322-7269

Лазарев А.Ф., д.м.н., проф., АГМУ, (Барнаул, Россия), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Лемехов В.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/

Манукян Н.В., проф., НЦО имени В.А. Фаранджяна, (Ереван, Республика Армения)

Мерабишвили В.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Поляков С.Л., д.м.н., проф., РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, (аг. Лесной, Республика Беларусь), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Порханов В.А., академик РАН, д.м.н., проф., НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия), orcid.org/0000-0003-0572-1395

Семиглазов В.Ф., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Урманчиева А.Ф., д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Хасанов Р.Ш., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., КГМА – филиал РМАНПО, (Казань, Россия), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., РОНЦ, (Душанбе, Республика Таджикистан), orcid.org/0000-0001-8956-7895

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ашрафян Л.А., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Балдуева И.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Барчук А.А., к.м.н., МАИР, (Лион, Франция), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Берлев И.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6937-2740

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

BELYAEV A.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5580-4821

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazova T.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4305-6691

SCIENTIFIC EDITORS

Arseniev A.I., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Artemyeva A.S., PhD Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Bagnenko S.S., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Novik A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Novikov S.N., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7185-1967

Filatova L.V. (Editor of Originality & plagiarism), DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev D.A., Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO, (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Babaev V.A., Ph.D., Universität zu Lübeck, (Lübeck, Germany), orcid.org/0009-0000-3040-3888

Vazhenin A.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU, (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479

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 KSKMA, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Kunnummal M., DSc Med., Prof., Kerala University of Health Sciences, (Thirissur, Indian), orcid.org/0000-0008-4322-7269

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. Faranjyan, (Yerevan, Armenia)

Merabishvili V.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Polatova D.Sh., DSc Med., Prof., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology, (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Polyakov S.L., DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus, (Lesnoy, Republic of Belarus), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Porkhanov V.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Research Institute - Regional Clinical Hospital №1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), orcid.org/0000-0003-0572-1395

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Trofimova T.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Uрманчиева А.Ф., DSc Med., Prof., NWSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Khasanov R.Sh., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., KSMU, (Kazan, Russia), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Huseinzoda Z.H., DSc Med., NCRC, (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895

EDITORIAL BOARD

Ashrafyan L.A., Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Bagnenko S.F., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Balduева И.А., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Barchuk A.A., PhD Med., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Berlev I.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6937-2740

- Бусько Е.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491
- Вальков М.Ю.**, д.м.н., проф., Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), orcid.org/0000-0003-3230-9638
- Владимирова Л.Ю.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-4822-5044
- Гафтон Г.И.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201
- Горошинская И.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500
- Гранов Д.А.**, акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52
- Дженкова Е.А.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X
- Иванов А.М.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524
- Иванов С.А.**, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии, (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032
- Имянитов Е.Н.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891
- Каприн А.Д.**, акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415
- Карачун А.М.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Кит О.И.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии, (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Комаров Ю.И.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Крживицкий П.И.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Криворотко П.В.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Кулева С.А.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Левченко Е.В.**, чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Литвяков Н.В.**, д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ, (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927
- Малек А.В.**, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292
- Моисеенко В.М.**, чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Омельяновский В.В.**, д.м.н., проф., ЦЭКМП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Орлова Р.В.**, д.м.н., проф., СПбГУ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Петров С.Б.**, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Полторацкий А.Н.**, к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122
- Прохоров Г.Г.**, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Раджабова З.А.-Г.**, д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ратников В.А.**, д.м.н., проф., 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. Левшина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278
- Рубцова Н.А.**, д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338
- Семиглазов В.В.**, д.м.н. проф, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221
- Солодкий В.А.**, акад. РАН, проф., РНЦРП, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452
- Стилиди И.С.**, акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493
- Топузов Э.Э.**, д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128
- Ульрих Е.А.**, д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812
- 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/0000-0002-2119-476X
- Шихлярова А.И.**, д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655
- Busko E.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491
- Valkov M.Yu.**, DSc Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia), orcid.org/0000-0003-3230-9638
- Vladimirova L.Yu.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don), orcid.org/0000-0002-4822-5044
- 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., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229
- Kit O.I.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology, (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108
- Komarov Yu.I.**, PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451
- Krzhivitskiy P.I.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348
- Krivorotko P.V.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159
- Kuleva S.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498
- Levchenko E.V.**, Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515
- Litviakov N.V.**, DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927
- Malek A.V.**, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292
- Moiseenko V.M.**, Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617
- Omelyanovskiy V.V.**, DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control, (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703
- Orlova R.V.**, DSc Med., Prof., SPBU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458
- Petrov S.B.**, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427
- Poltoratsky A.N.** PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122
- Prokhorov G.G.**, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961
- Radzhabova Z.A.**, DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497
- Ratnikov V.A.**, DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after 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
- Choyzonov E.L.**, Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC, (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665
- Shavlovskiy M.M.**, DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X
- Shikhyarova 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); 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: 633. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 28.02.2025
Дата выхода в свет: 01.03.2025

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; indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science, SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications
The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011
The magazine is published six times a year
Distribution by subscription
The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website
<http://voprosyonkologii.ru>
Editorial office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street
E-mail: journal@voprosyonkologii.ru
Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»
Tel./Fax (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru
Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova
Editor E.D. Gerasimova
Proofreader A.S. Komarova
Translator A.Yu. Tokareva

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

Serial number: 633. The circulation is 100 copies
Signed to print: 28.02.2025
Published by: 01.03.2025

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	EDITORIAL
<p>Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Никитина А.С., Кашко К.А., Сёмина М.В., Шестакова А.Д., Кулигина Е.Ш., Того А.В., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы у российских пациентов</p>	<p>8 Iyevleva AG, Aleksakhina SN, Sokolenko AP, Otradnova EA, Nikitina AS, Kashko KA, Syomina MV, Shestakova AD, Kuligina ESh, Togo AV, Imyanitov EN Spectrum of Mutations in Homologous Recombination DNA Repair Genes in Russian Prostate Cancer Patients</p>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p>Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Кудряшова Т.И., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Крутов А.А., Ткаченко Е.В., Филатова Л.В., Козьявин Н.А., Лавринович О.Е., Караваяева Т.А., Ульрих Е.А., Семиглазов В.В., Каспаров Б.С., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Поздние осложнения лекарственного лечения рака молочной железы: остеопороз, кардиотоксичность, нарушения фертильности (Часть 2)</p>	<p>17 Semiglazova TYu, Ponasenko OI, Lyashchenko VA, Abdullaeva ShR, Kudryashova TI, Brish NA, Alekseeva YuV, Krutov AA, Tkachenko EV, Filatova LV, Koziavin NA, Lavrinovich OE, Karavaeva TA, Ulrikh EA, Semiglazov VV, Kasparov BS, Krivorotko PV, Semiglazov VF Late Complications of Breast Cancer Treatment: Osteoporosis, Cardiotoxicity, Fertility Disorders (Part 2)</p>
<p>Десятков М.О., Сергеева И.Г., Сидоров С.В., Боярский У.А., Федянин М.Ю., Филипенко М.Л. Молекулярные механизмы кожной токсичности ингибиторов EGFR</p>	<p>35 Desyatov MO, Sergeeva IG, Sidorov SV, Boyarskikh UA, Fedyanin MYu, Filipenko ML Molecular Mechanisms of the EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity</p>
<p>Васильев Н.В., Коцюрбий Е.А., Санникова А.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов: феномен дивергентной дифференцировки. Обзор литературы</p>	<p>45 Vasilyev NV, Kotsyurbiy EA, Sannikova AV, Krakhmal NV, Vtorushin SV A Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: The Phenomenon of Divergent Differentiation. Literature Review</p>
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	EPIDEMIOLOGY
<p>Аксенова И.А., Попова Н.В., Старинский В.В., Ходакова О.В., Сохибов С.У., Шахзадова А.О., Кучерявый А.А. Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований среди детского населения в Российской Федерации</p>	<p>54 Aksenova IA, Popova NV, Starinsky VV, Khodakova OV, Sokhibov SU, Shakhzadova AO, Kucheryavy AA Analysis of the Epidemiology of Malignant Neoplasms among Children in the Russian Federation</p>
СТАТИСТИКА	STATISTICS
<p>Мерабишвили В.М., Урманчиев А.Ф., Бахидзе Е.В., Ульрих Е.А., Сафронова К.В., Беляева А.В., Смирнова О.А., Яковлева М.Г., Трифанов Ю.Н., Колесникова Е.А., Берлев И.В. Злокачественные новообразования тела матки (C54): заболеваемость, смертность и выживаемость больных в Северо-Западном федеральном округе России (популяционное исследование)</p>	<p>72 Merabishvili VM, Urmancheeva AF, Bakhidze EV, Ulrich EA, Safronova KV, Belyaeva AV, Smirnova OA, Yakovleva MG, Trifanov YuN, Kolesnikova EA, Berlev IV Malignant Neoplasms of the Uterine Body (C54): Incidence, Mortality and Survival of Patients in the Northwestern Federal District of Russia (Population-Based Study)</p>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования		ORIGINAL ARTICLES Experimental research
Selah MT, Mohammad GA Effect of Biosynthesized and commercial selenium nanoparticles on A-498 and CaCo-2 cancer cell lines	85	Селлах М.Т., Мохаммад Г.А. Влияние биосинтезированных и коммерческих наночастиц селена на клеточные линии А-498 и СаСо-2
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования		ORIGINAL ARTICLES Clinical research
Николаева Т.И., Филиппов Э.В., Того А.В., Цапулина Е.Д., Сметанина В.С., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н., Афанасьева Л.Н. Эффективность использования ПЦР и NGS тестирования при раке молочной железы у женщин, проживающих в Якутии	91	Nikolaeva TI, Filippov EV, Togo AV, Tsapulina ED, Smetanina VS, Sokolenko AP, Imyanitov EN, Afanasyeva LN Efficiency of PCR and NGS testing of women breast cancer in Yakutia
Тихоновская М.Н., Шевчук А.С., Князев Р.И., Румянцев А.А., Афанасьева К.В. Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»	100	Tikhonovskaya MN, Shevchuk AS, Knyazev RI, Rumyantsev AA, Afanasyeva KV Systematic Lymphadenectomy in Early-Stage Ovarian Cancer: Retrospective Study in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Горина А.О., Яганова Т.С., Ульрих Д.Г. Промежуточные результаты исследования деэскалации адъювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы с поражением от одного до трех подмышечных лимфатических узлов	109	Bryantseva ZhV, Akulova IA, Novikov SN, Krivorotko PV, Tabagua TT, Emelyanov AS, Gorina AO, Yaganova TS, Ulrikh DG Interim results of the de-escalation of adjuvant radiotherapy in patients with early breast cancer involving one to three axillary lymph nodes
Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Зебзеева О.С. Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]Tc- HYNIC-ПСМА	117	Medvedeva AA, Chernov VI, Zelchan RV, Rybina AN, Bragina OD, Zebzeeva OS Safety of Use, Pharmacokinetics and Dosimetric Characteristics of the Radiopharmaceutical [^{99m}Tc]Tc- HYNIC-PSMA
Крамьнин Л.А., Филатова Л.В., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Никулина Ю.А., Елхова С.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Волчёнков С.А., Добровольская Е.В., Колупаев Н.С., Колготина А.Г., Елисеева А.О., Семиглазова Т.Ю. Консолидирующая лучевая терапия в лечении первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы	128	Kramynin LA, Filatova LV, Motalkina MS, Zyuzgin IS, Nikulina YuA, Elkhova SS, Ishmatova IV, Zverkova AA, Volchyonkov SA, Dobrovolskaya EV, Kolupaev NS, Kolgotina AG, Eliseeva AO, Semiglazova TYu Consolidative Radiotherapy in the Treatment of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma
ДИСКУССИИ		DISCUSSIONS
Фомин И.Н., Коваленко С.П. Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене KRAS в клетках опухоли при колоректальном раке?	136	Fomin IN, Kovalenko SP What minor KRAS mutations should be analyzed in colorectal cancer?

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ	PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS
<p>Беляк Н.П., Орлова Р.В., Раскин Г.А., Кутукова С.И., Андросова А.В., Смирнова Н.В., Варанкина А.А., Наталенко С.А. Опухоли желудочно-кишечного тракта с признаками микросателлитной нестабильности: опыт одного центра</p>	<p>143 Beliak NP, Orlova RV, Raskin GA, Kutukova SI, Androsova AV, Smirnova NV, Varankina AA, Natalenko SA Gastrointestinal Tract Tumors with Microsatellite Instability: A Single-Center Experience</p>
<p>Полехин А.С., Филонов А.Л., Гапбаров А.Ч. Интервенционные радиологические вмешательства в диагностике и лечении опухоли Клатскина</p>	<p>155 Polekhin AS, Filonov AL, Gapbarov ACh Diagnosis and Treatment of Klatskin Tumors Using Interventional Radiology (suppl., online)</p>
<p>Невольских А.А., Авдеенко В.А., Зибиров Р.Ф., Михалева Ю.Ю., Белова Д.В., Почуев Т.П., Орехов И.А., Петров Л.О., Титова Л.Н., Гулидов И.А., Березовская Т.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки – опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба</p>	<p>163 Nevolskikh AA, Avdeenko VA, Zibirov RF, Mikhaleva YuYu, Belova DV, Pochuev TP, Orekhov IA, Petrov LO, Titova LN, Gulidov IA, Berezovskaya TP, Ivanov SA, Kaprin AD Chemoradiotherapy in the Combined Treatment of Patients with Rectal Cancer: Experience of A. Tsyb MRRC</p>
<p>Найдина К.А., Зикиряходжаев А.Д., Аблицова Н.В., Мошурова М.В., Тимошкин В.О., Долгачева Д.В., Скрепцова Н.С., Махмудов А.А. Результаты консервативной терапии лечения капсулярной контрактуры II-III степени по Baker с помощью ботулинического токсина типа А</p>	<p>175 Naidina KA, Zikiryakhodzaev AD, Ablitsova NV, Moshurova MV, Timoshkin VO, Dolgacheva DV, Skreptsova NS, Makhmudov AA Results of Conservative Therapy of Baker Grade II-III Capsular Contracture Treatment with Botulinum Toxin Type A</p>
<p>Безбородова Т.Ю., Танышин С.В., Золотова С.В., Струнина Ю.В. Опыт комбинированного лечения пациентов с невриномами тройничного нерва с одновременным супра- и субтенториальным распространением</p>	<p>182 Bezborodova TYu, Tanyashin SV, Zolotova SV, Strunina YuV Experience of the combined treatment of patients with trigeminal neuromas with simultaneous supra- and subtentorial spread</p>
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	CLINICAL CASE
<p>Короткевич П.Е., Пивоварчик С.Н., Гуленко О.В., Саридзе Э.Х., Шумовец В.В., Андролойт И.Е. Клинический случай хирургического лечения функционирующей параганглиомы левого предсердия</p>	<p>192 Korotkevich PE, Pivovarchik SN, Gulenko OV, Sarydze EH, Shumavets VV, Andraloits IE Case Report of Surgical Treatment of an Active Left Atrial Paraganglioma</p>
<p>Румянцева Д.И., Мамизhev Э.М., Башмакова Я.П., Носов А.К. Клинический случай: Периоперационная флуоресцентная ICG-ангиография мочеточников у пациента с ортотопическим резервуаром после повторных стриктур уретероилеоанастомозов</p>	<p>199 Rumiantseva DI, Mamizhev EM, Bashmakova IP, Nosov AK Clinical Case: Perioperative Fluorescein ICG-Angiography of the Ureters in a Patient with an Orthotopic Neobladder after Repeated Ureteroileoanastomotic Strictures</p>
<p>Диникина Ю.В., Карсанова В.Э., Тошина Ю.К., Бараташвили Г.Г. Гипертриглицеридемия, ассоциированная с применением пэгаспаргазы у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинические случаи</p>	<p>205 Dinikina JuV, Karsanova VE, Toshina JuK, Baratashvili GG PEG-asparaginase-induced Hypertriglycerdemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Cases</p>
<p>Библиографический указатель статей, опубликованных в 2024 году Именной указатель</p>	<p>214 Bibliographic index of articles published in 2024 Name index</p>



© А.Г. Иевлева, С.Н. Алексахина, А.П. Соколенко, Е.А. Отраднова,
А.С. Никитина, К.А. Кашко, М.В. Семина, А.Д. Шестакова, Е.Ш. Кулигина,
А.В. Того, Е.Н. Имянитов

Спектр мутаций в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы у российских пациентов

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

© Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Ekaterina A. Otradnova, Alisa S. Nikitina, Kira A. Kashko, Maria V. Syomina, Anna D. Shestakova, Ekaterina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov

Spectrum of Mutations in Homologous Recombination DNA Repair Genes in Russian Prostate Cancer Patients

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Повреждения в генах репарации по механизму гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR) играют значимую роль в патогенезе метастатического рака предстательной железы (РПЖ). Диагностика подобных нарушений имеет практическое значение, поскольку опухолевые клетки с дефектами HRR обладают повышенной чувствительностью к ДНК-повреждающим агентам и к PARP-ингибиторам.

Цель. Анализ частоты и спектра наследственных и соматических мутаций в основных генах HRR у российских больных РПЖ.

Материалы и методы. При помощи таргетного секвенирования нового поколения в группе из 541 преимущественно агрессивного случая РПЖ была проанализирована последовательность 34 генов HRR. Материалом для анализа служили парные образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови и архивных опухолевых тканей (n = 430), или только образцы опухоли (n = 61) или нормальных тканей (n = 50).

Результаты. Наследственные или соматические патогенные/предположительно патогенные варианты в каком-либо из 34 генов HRR были обнаружены у 102 из 541 (18,9 %) больных РПЖ. У 102 больных была детектирована 121 мутация, большая часть из которых (72/121, 59,5 %) пришлась на герминальные варианты. Наиболее частыми оказались повреждения генов *BRCA2* (25/121, 20,7 %), *CDK12* (15,7 %), *ATM* (13,2 %), *CHEK2* (11,6 %), *NBN* (7,4 %), *BRCA1* (5,0 %), *FANCM* (4,1 %), *RAD54L* (3,3 %). В структуре повреждений *BRCA2*, *CHEK2* и *NBN* преобладали наследственные дефекты (68,0, 92,9 и 66,7 % соответственно), в то время как 56,3 % обнаруженных вариантов *ATM* и все мутации *CDK12* относились к соматическим нарушениям. Мутации *ATM* и *CDK12* были представлены уникальными вариантами, в гене *BRCA2* дважды была обнаружена нонсенс-замена *p.Gln2157Ter*.

Потеря гетерозиготности в опухолевой ткани или вторая соматическая мутация наблюдались у 9/13 (69,2 %) пациентов с герминальными вариантами *BRCA2*. Аналогичные показатели для генов *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, *BRCA1* составили 57,1, 50,0, 40,0, 50,0 % соответственно.

Introduction. Alterations in DNA homologous recombination repair (HRR) genes play an important role in the pathogenesis of metastatic prostate cancer (PC). Detection of HRR alterations is of practical importance because tumor cells with HRR deficiency are more sensitive to DNA — damaging agents and to PARP inhibitors.

Aim. To analyze the frequency and spectrum of hereditary and somatic mutations in the main HRR genes in Russian prostate cancer patients.

Materials and methods. The coding regions of 34 HRR genes were analyzed by targeted next — generation sequencing in a group of 541 predominantly aggressive PC cases. Paired DNA samples isolated from blood leukocytes and archived tumor tissue (n = 430), tumor only (n = 61) or normal (n = 50) samples were used for analysis.

Results. Hereditary or somatic pathogenic/likely pathogenic variants in any of the 34 HRR genes were detected in 102/541 (18.9 %) PC cases. A total of 121 mutations were detected in 102 patients, of which the majority (72/121, 59.5 %) were germline variants. Most frequently, mutations were detected in *BRCA2* (25/121, 20.7 %), *CDK12* (15.7 %), *ATM* (13.2 %), *CHEK2* (11.6 %), *NBN* (7.4 %), *BRCA1* (5.0 %), *FANCM* (4.1 %), *RAD54L* (3.3 %). The pattern of *BRCA2*, *CHEK2*, and *NBN* lesions was dominated by inherited defects (68.0, 92.9 and 66.7 %, respectively), whereas 56.3 % of *ATM* variants and all *CDK12* mutations were of somatic origin. *ATM* and *CDK12* mutations were represented by unique variants. In *BRCA2*, a nonsense substitution *p.Gln2157Ter* was detected twice.

Loss of heterozygosity in tumor tissue or a second somatic mutation was observed in 9/13 (69.2 %) patients with germline *BRCA2* variants. Similar rates for *ATM*, *CHEK2*, *NBN* and *BRCA1* genes were 57.1, 50.0, 40.0 and 50.0 % respectively.

Выводы. Частота мутаций в 34 генах HRR в агрессивных РПЖ составляет около 20 %. До 10 % метастатических РПЖ связаны с наследственными патогенными вариантами в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *BRCA1*, *PALB2*. Также около 10 % распространенных РПЖ имеют значимые для выбора терапии наследственные или соматические повреждения генов HRR.

Ключевые слова: рак предстательной железы, репарация ДНК по механизму гомологичной рекомбинации, наследственная предрасположенность, мутация

Для цитирования: Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Никитина А.С., Кашко К.А., Семина М.В., Шестакова А.Д., Кулигина Е.Ш., Того А.В., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций в генах репарации ДНК по механизму гомологичной рекомбинации при раке предстательной железы у российских пациентов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 8-16.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180

Conclusions. The frequency of mutations in 34 HRR genes in aggressive PC is about 20 %. Germline disease — causing variants in *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *BRCA1*, *PALB2* are found in about 10 % of metastatic PC. In addition, about 10 % of advanced PC carry germline or somatic alterations that predict the efficacy of PARP inhibitors.

Keywords: prostate cancer, homologous recombination DNA repair, hereditary predisposition, mutation

For Citation: Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Ekaterina A. Otradnova, Alisa S. Nikitina, Kira A. Kashko, Maria V. Syomina, Anna D. Shestakova, Ekaterina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanotov. Spectrum of mutations in DNA homologous recombination repair genes in Russian patients with prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 8-16. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180

✉ Контакты: Иевлева Аглая Геннадиевна, aglayai@inbox.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по частоте злокачественным новообразованием у мужчин в мире [1]. Ежегодно в России регистрируется около 46 тыс. новых случаев РПЖ. Большинство РПЖ диагностируется на ранних, локализованных стадиях, при которых пятилетняя продолжительность жизни приближается к 100 %. При распространенных формах опухоли этот показатель составляет всего около 30 %. Основой лечения диссеминированных форм РПЖ является гормональная терапия, направленная на блокировку выработки тестостерона или ингибирование рецепторов андрогенов. Однако практически все опухоли со временем утрачивают чувствительность к андрогенной депривации. Метастатический кастрационно-резистентный РПЖ (мкрРПЖ) характеризуется неблагоприятным прогнозом, и средняя продолжительность жизни пациентов с данным диагнозом составляет чуть больше года. Терапевтические возможности при мкрРПЖ до недавнего времени были крайне ограничены и включали, помимо ингибиторов андрогенного сигнального пути, только химиотерапию таксанами. Ключевым моментом для изменения ситуации стало установление высокой частоты нарушений в генах репарации ДНК при РПЖ, которое послужило основанием для клинических испытаний ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторов). Высокая эффективность этих групп препаратов уже была неоднократно продемонстрирована для *BRCA1/2*-опосредованного рака молочной железы и яичника, а ряд недавних клинических испытаний PARP-ингибиторов подтвердил их пользу и при РПЖ. В частности, в 2020 г. PARP-ингибиторы олапариб и рупапариб были одобрены к применению для мкрРПЖ с мутациями в генах репарации ДНК. Рукапариб может использоваться у пациентов, имеющих

наследственные или соматические мутации в генах *BRCA1/BRCA2*, а олапариб рекомендован при наличии дефекта в одном из 15 генов, задействованных в гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair, HRR) (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) [2, 3]. Клинические испытания PARP-ингибиторов нирапариба и таллапариба также показали многообещающие результаты [4, 5]. Вместе с тем повреждения разных генов имеют неодинаковое предиктивное значение: наибольшая клиническая польза связана с мутациями *BRCA1/2* [6], а мутации в других генах HRR либо в меньшей степени ассоциированы с ответом на PARP-ингибиторы, либо недостаточно изучены в этом отношении [6–8].

Наследственные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциируются с повышенным риском РПЖ и обнаруживаются примерно у 5 % мужчин с метастатическими опухолями [9]. Кроме того, соматические изменения в различных генах репарации ДНК присутствуют примерно в 20 % РПЖ поздних стадий [10]. Наиболее частыми при РПЖ являются повреждения генов *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, причем значительную долю среди мутаций *BRCA2* (до 25 %) составляют соматические биаллельные делеции [11, 12]. Также встречаются повреждения других участников гомологичной рекомбинации (*BARD1*, *ATR*, *MRE11*, *NBN*, семейства белков *RAD51*, генов анемии Фанкони *PALB2*, *FANCC*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*) и др. Частота генетических нарушений в системе гомологичной рекомбинации, а также в других основных репарационных путях (включая эксцизионную репарацию оснований и нуклеотидов, репарацию неспаренных нуклеотидов) значительно выше в метастатических, нежели в первичных или менее агрессивных, индолентных карциномах простаты [9, 13–15].

В отличие от рака молочной железы и рака яичника, вклад дефектов генов репарации в развитие РПЖ охарактеризован менее подробно. Это может отчасти объясняться большим числом затрагиваемых при РПЖ генов репарации, а также тем, что значительная доля мутаций HRR при раке простаты приходится на соматические, а не на наследственные события. В России спектр мутаций HRR при РПЖ до сих пор практически не изучался. Целью настоящей работы стал анализ полной кодирующей последовательности расширенного списка генов репарации по механизму гомологичной рекомбинации в коллекциях парных образцов нормальной и опухолевой ДНК от российских больных РПЖ.

Материалы и методы

Исследуемую группу составил 541 случай рака предстательной железы от пациентов, направленных на молекулярно-генетическое тестирование в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова в 2022–2024 гг. Всем больным было выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование (NGS) с применением панели HRR35 (Nanodigmbio, КНР), включающей 15 локусов, рекомендованных к тестированию перед назначением терапии PARP-ингибиторами, а также другие гены HRR и ген *TP53* (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *CDK12*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *ATR*, *BLM*, *CHEK1*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *MRE11*, *PPP2R2A*, *RAD50*, *RAD52*, *RBBP8*, *RPA1*, *SLX4*, *XRCC2*, *TP53*). Материалом для NGS служили парные образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови («норма») и архивных опухолевых образцов («опухоль») ($n = 430$), или только образцы опухоли ($n = 61$) или нормальных тканей ($n = 50$). Для исследования использовались парафиновые блоки с содержанием опухолевых клеток не менее 10 %. ДНК из срезов экстрагировали с использованием набора реагентов ExtractDNA FFPE (Евроген, Россия).

Пробоподготовка ДНК-библиотек для секвенирования выполнялась с использованием набора реактивов NadPrep EZ DNA Library Preparation Kit (Nanodigmbio, КНР) по протоколу производителя. Концентрация ДНК-библиотек оценивалась на флуориметре Qubit (Thermo Fisher Scientific), качество фрагментации и средний размер определяли на фрагментном анализаторе Fragment Analyzer 5200 (Agilent).

ДНК-библиотеки с достаточной концентрацией (не менее 500 нг) смешивали для обогащения по 12 шт. Обогащение с таргетными зондами

проводили с использованием набора реактивов NadPrep Hybrid Capture Reagents (Nanodigmbio, КНР) по протоколу производителя. Готовые ДНК-библиотеки циркуляризовали с использованием набора NadPrep Universal Circularization Kit (Nanodigmbio, КНР). Секвенирование ДНК-библиотек выполняли в режиме парных прочтений по 150 циклов для каждой стороны на приборе DNBSEQ-50 (MGITECH, КНР).

Биоинформатическая обработка данных секвенирования включала этапы генерации файлов FASTQ, оценку качества и выравнивание полученных последовательностей на референсный геном человека hg19 с помощью инструмента BWA. Для поиска однонуклеотидных вариантов и небольших инсерций/делеций применялся программный комплекс HaploTypeCaller [GATK4]. Для детекции соматических мутаций использовался инструмент MuTest2. Аннотация последовательностей ДНК осуществлялась с помощью программного инструмента SnpEff. При анализе соматических мутаций учитывались глубина покрытия участка с мутацией (>10) и присутствие варианта в прочтениях в обе стороны. В анализ были включены образцы, имеющие среднюю глубину прочтений не менее 100x (для ДНК из крови) или 200x (для ДНК из опухоли), а также долю целевых последовательностей, «прочитанных» не менее 30 раз, не менее 80 %.

При учете результатов секвенирования патогенными/предположительно патогенными считались известные (описанные в медицинской литературе, содержащиеся в базе данных ClinVar) наследственные варианты в генах HRR, а также ранее не описанные варианты в этих генах, оказывающие очевидное влияние на структуру белка (truncating, «транкирующие», то есть приводящие к сдвигу рамки считывания или образованию стоп-кодона) и частоту менее $\leq 0,5$ % по данным популяционных баз данных gnomAD. К патогенным также были отнесены соматические «транкирующие» мутации.

Статистический анализ. Сравнение возраста пациентов с мутациями HRR и без мутаций выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни. Сопоставление клинических характеристик в этих группах больных осуществлялось при помощи точного критерия Фишера.

Результаты

Секвенированию кодирующей последовательности генов HRR был подвергнут 541 случай РПЖ. Анализ был выполнен из парного опухолевого и нормального материала в 375 случаях, у 58 пациентов были получены данные секвенирования исключительно опухолевой ДНК, и еще у 108 — только ДНК из крови.

Клинико-морфологические характеристики выборки представлены в табл. 1. Исследованная группа больных была обогащена агрессивными формами заболевания. Так, 16,5 % составили пациенты с РПЖ, выявленным до 55 лет; у 37,5 % присутствовали метастазы в регионарные лимфоузлы, а у 42,3 % — отдаленные метастазы на момент диагноза; у 40,0 % сумма баллов по Глисон составляла ≥ 8 . У 310 пациентов (57,3 %) был диагностирован первично-метастатический РПЖ или выявлены рецидив/прогрессирование заболевания.

Наследственные или соматические патогенные/предположительно патогенные варианты в генах HRR были обнаружены в 102 (18,9 %) случаях, в 18 из которых присутствовали 2 или 3 мутации. Всего у 102 пациентов была идентифицирована 121 мутация HRR, включая 72 герминальных и 46 соматических вариантов (рис. 1). Наиболее частыми оказались повреждения *BRCA2* (25/121, 20,7 %), *CDK12* (19/121, 15,7 %), *ATM* (16/121, 13,2 %), *CHEK2* (14/141, 11,6 %), *NBN* (9/121, 7,4 %), *BRCA1* (6/121, 5,0 %), *FANCM* (5/121, 4,1 %), *RAD54L* (4/121, 3,3 %). Большая часть мутаций *BRCA2* пришлась на наследственные дефекты (n = 17), 5 мутаций

были представлены соматическими вариантами, в 3 случаях был просеквенирован только образец опухоли и поэтому оказалось невозможным точно установить происхождение варианта. Мутации *BRCA2*, за исключением нонсенс-замены *p.Gln2157Ter*, наблюдаемой в 2 случаях, были представлены уникальными вариантами. У 2 пациентов наблюдались сочетания наследственной и соматической мутаций *BRCA2*, и еще у 3 наследственная мутация *BRCA2* сочеталась с герминальным вариантом *ATM*, соматической мутацией *ATM* и соматической мутацией *BRCA1* соответственно.

Более половины обнаруженных повреждений *ATM* (9/16, 56,3 %) составили соматические нарушения, спектр мутаций *ATM* был представлен уникальными вариантами.

Подавляющее большинство мутаций *CHEK2* и *NBN* пришлось на известные повторяющиеся в российской популяции наследственные варианты, ассоциированные с умеренным повышением риска рака молочной железы у женщин: 12 из 13 *CHEK2*-позитивных случаев РПЖ содержали *CHEK2 5395del*, *1100delC* или *ivs2+1G>A*, а у 6 из 7 больных с мутациями *NBN* присутствовала делеция *657del5*.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики случаев РПЖ, исследованных на предмет наследственных и соматических мутаций в генах HRR

Характеристика	Вся выборка РПЖ (n = 541)
Средний возраст на момент диагноза (возрастной диапазон)	63,8 (40–87)
Доля случаев с возрастом на момент диагноза ≤ 55 лет	89 (16,5 %)
Размер опухоли (T)	
T1	11 (2,0 %)
T2	114 (21,1 %)
T3	179 (33,1 %)
T4	99 (18,3 %)
Nd	138 (25,5 %)
Вовлеченность лимфоузлов (N)	
N0	176 (32,5 %)
N1	203 (37,5 %)
Nd	162 (30,0 %)
Отдаленные метастазы (M)	
M0	168 (31,1 %)
M1	229 (42,3 %)
Nd	144 (26,6 %)
Стадия	
1	12 (2,2 %)
2	63 (11,7 %)
3	45 (8,3 %)
4	272 (50,3 %)
Nd	149 (27,5 %)
Сумма баллов по Глисон	
< 8	233 (43,0 %)
≥ 8	217 (40,0 %)
Nd	92 (17,0 %)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of PC cases investigated for hereditary and somatic mutations in HRR genes

Characteristics	Prostate cancer cases (n = 541)
Mean age (min–max age)	63.8 (40–87)
Number of cases younger than 55 years at diagnosis	89 (16.5 %)
Tumor size (T)	
T1	11 (2.0 %)
T2	114 (21.1 %)
T3	179 (33.1 %)
T4	99 (18.3 %)
Nd	138 (25.5 %)
Nodal involvement (N)	
N0	176 (32.5 %)
N1	203 (37.5 %)
Nd	162 (30.0 %)
Distant metastases (M)	
M0	168 (31.1 %)
M1	229 (42.3 %)
Nd	144 (26.6 %)
Stage	
1	12 (2.2 %)
2	63 (11.7 %)
3	45 (8.3 %)
4	272 (50.3 %)
Nd	149 (27.5 %)
Gleason score	
<8	233 (43.0 %)
≥8	217 (40.0 %)
Nd	92 (17.0 %)

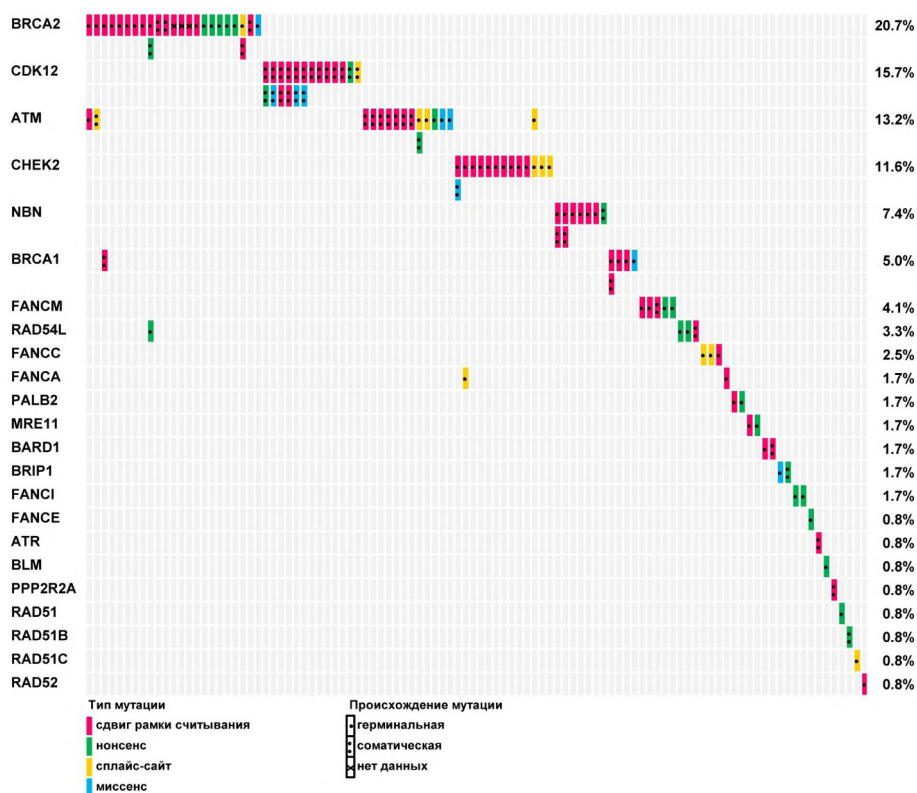


Рис. 1. Спектр мутаций в генах *HRR*, выявленных у 102 пациентов с РПЖ. Каждый столбец соответствует одному пациенту
 Fig. 1. Spectrum of mutations in *HRR* genes detected in 102 PC patients. Each column represents a single patient

Таблица 2. Сравнение клинико-морфологических характеристик РПЖ с патогенными мутациями в генах HRR и случаев без мутаций

Характеристики	РПЖ с патогенными/ потенциально патогенными мутациями (n = 102)	РПЖ без мутаций в генах HRR (n = 439)	Значимость отличий, p
Медиана возраста (возрастной диапазон)	63 (44–87)	65 (40–85)	0,044
Доля случаев с возрастом на момент диагноза ≤55 лет	19 (18,6 %)	70 (16,0 %)	0,553
Размер опухоли (T)			
T1–2	23 (27,4 %)	102 (31,9 %)	0,508
T3–4	61 (72,6 %)	218 (68,1 %)	
Вовлеченность лимфоузлов (N)			
N0	32 (40,0 %)	144 (47,7 %)	0,257
N1	48 (60,0 %)	158 (52,3 %)	
Отдаленные метастазы (M)			
M0	32 (39,0 %)	136 (43,0 %)	0,533
M1	50 (61,0 %)	180 (57,0 %)	
Сумма баллов по Глиссону			
<8	32 (37,7 %)	201 (55,2 %)	0,004
≥8	53 (62,4 %)	163 (44,8 %)	

Table 2. Comparison of clinical and morphological characteristics in cases with and without mutations in HRR genes

Specifications	Prostate cancer with pathogenic/ potentially pathogenic HRR mutations (n = 102)	Prostate cancer without HRR mutations (n = 439)	Significance, p — value
Median age (min–max)	63 (44–87)	65 (40–85)	0.044
Number of cases younger than 55 years at diagnosis	19 (18.6 %)	70 (16.0 %)	0.553
Tumor size (T)			
T1–2	23 (27.4 %)	102 (31.9 %)	0.508
T3–4	61 (72.6 %)	218 (68.1 %)	
Nodal involvement (N)			
N0	32 (40.0 %)	144 (47.7 %)	0.257
N1	48 (60.0 %)	158 (52.3 %)	
Distant metastases (M)			
M0	32 (39.0 %)	136 (43.0 %)	0.533
M1	50 (61.0 %)	180 (57.0 %)	
Gleason score			
<8	32 (37.7 %)	201 (55.2 %)	0.004
≥8	53 (62.4 %)	163 (44.8 %)	

У 13 пациентов были выявлены соматические мутации *CDK12*, причем у 6 из них в опухоли были идентифицированы по 2 мутации.

В случаях с патогенными наследственными мутациями с просеквенированным парным нормальным и опухолевым материалом было проанализировано наличие потери гетерозиготности (LOH) как механизма полной инактивации соответствующих генов. Утрата нормального аллеля в опухоли была зафиксирована в 7/13 РПЖ с мутациями *BRCA2*, 3/7 РПЖ — с мутациями *ATM*, 3/8 РПЖ — с мутациями *CHEK2*, 0/5 РПЖ — с мутациями *NBN*, 1/4 РПЖ — с мутациями *BRCA1*. В случаях с наследственными повреждениями ге-

нов *BLM*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD54L*, *MRE11* потери гетерозиготности в опухоли не наблюдалось. В некоторых карциномах не обнаружилась потеря нормального аллеля, однако присутствовали двойные мутации — сочетание наследственного и соматического вариантов (*BRCA2*: n = 2, *NBN*: n = 2, *BRCA1*: n = 1, *ATM*: n = 1, *CHEK2*: n = 1).

В табл. 2 представлено сопоставление клинических характеристик РПЖ с мутациями в генах HRR с остальными случаями. Патогенные мутации HRR ассоциировались с более молодым возрастом на момент диагноза и меньшей степенью дифференцировки опухоли (сумма баллов по Глиссону ≥ 8).

Обсуждение

В исследовании был охарактеризован спектр мутаций в расширенном списке генов HRR при раке предстательной железы. Хотя бы одна наследственная или соматическая патогенная/предположительно патогенная мутация была обнаружена у 102/541 (18,9 %) пациентов, что в целом соответствует опубликованным данным о частоте мутаций HRR при агрессивных метастатических кастрационно-резистентных формах РПЖ в международных и немногочисленных российских исследованиях [16–18]. Наследственные варианты при этом были выявлены у 68/541 больных (12,6 %). У 47 пациентов (8,7 %) они затрагивали гены, для которых убедительно доказана связь с повышенным риском РПЖ: *BRCA2* (n = 17), *CHEK2* (n = 13), *NBN* (n = 6), *ATM* (n = 5), *BRCA1* (n = 4), *PALB2* (n = 2) [19]. Вклад остальных обнаруженных герминальных вариантов в предрасположенность к РПЖ менее однозначен либо до сих пор практически не изучался (*BRIP1*, *BLM*, *BARD1*, *FANCA*, *FANCC*, *FANCI*, *FANCE*, *FANCM*, *MRE11*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD52*, *RAD54L*) [20–23]. К ограничениям выполненного исследования можно отнести невозможность оценить наличие крупных хромосомных нарушений, приводящих к биаллельным делециям гена *BRCA2*. Известно, что такие мутации характерны для мкрРПЖ, однако таргетное секвенирование с применением небольших панелей не позволяет идентифицировать данный тип нарушений. С учетом этого, а также полученных результатов можно предположить, что не менее 10 % агрессивных форм РПЖ обусловлены герминальными вариантами в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *BRCA1* и *PALB2*, и, соответственно, такие пациенты и их родственники нуждаются в генетическом консультировании [24].

Показанием для назначения терапии PARP-ингибиторами служит идентификация как наследственных, так и соматических мутаций в 15 генах HRR. Вместе с тем данные первоначальных клинических испытаний и последующих исследований свидетельствуют о существенных отличиях в чувствительности к терапии у больных с разными мутациями [5–7]. Так, по результатам недавнего метаанализа, клиническая польза PARP-ингибиторов оказалась связана с мутациями *BRCA1/2*, *PALB2*, *CDK12*, но не с мутациями *ATM* или *CHEK2* [8]. Некоторые экспериментальные свидетельства подтверждают предиктивную роль ряда других ключевых генов HRR: *RAD51*, *RAD51C*, *RAD54L* [11, 25]. В нашей выборке доля случаев с мутациями в генах с потенциально высокой предиктивной значимостью в отношении PARP-ингибиторов

(*BRCA1/2*, *PALB2*, *CDK12*, *RAD51*, *RAD51C*, *RAD54L*) составила 47/541 (8,7 %). Важное значение для реализации эффекта терапии также имеет подтвержденный биаллельный характер повреждения гена HRR, то есть полная потеря его функции. Среди 47 пациентов с патогенными вариантами в вышеперечисленных 7 генах предположительно биаллельные мутации (сочетание наследственного варианта и потери нормального аллеля в опухоли, соматической и наследственной мутации или 2 соматических мутаций) имели 17 больных (включая 9 случаев *BRCA2*, 2 *BRCA1* и 6 *CDK12*). Стоит учитывать, что механизмом инактивации генов могут быть также эпигенетические события, не проанализированные в нашем исследовании.

Заключение

Частота мутаций в генах HRR в агрессивных РПЖ составляет около 20 %. Наиболее часто встречаются повреждения генов *BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHEK2*, *NBN*, *FANCM* и *RAD54L*. В спектре мутаций в генах *CHEK2* и *NBN* преобладают несколько повторяющихся наследственных вариантов (*CHEK2 1100delC*, *IVS2, del5395*, *NBN 657del5*), которые могут быть протестированы простыми ПЦР-методами. В то же время повреждения в генах *BRCA2*, *ATM*, *CDK12* представлены практически исключительно уникальными вариантами. Не менее 10 % метастатических РПЖ имеют наследственную причину. Также около 10 % распространенных РПЖ имеют значимые для выбора терапии наследственные или соматические мутации в генах HRR.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest in the article.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23–15–00262.

Financing

The study was supported by Russian Science Foundation (grant No 23–15–00262).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Работа проведена в лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, одобрена локальным этическим комитетом, протокол № 20/25 от 23.01.2020.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures were in accordance with the protocol of the Declaration of Helsinki (2013). The work was performed in the Laboratory of Molecular Oncology of the National Medical Research Center of Oncology FSBI N.N. Petrov of

the Ministry of Health of Russia, approved by the local ethics committee (protocol No. 20/25 of 23.01.2020).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Кулигина Е.Ш., Того А.В., Имянитов Е.Н. — идея публикации, дизайн исследования, интерпретация данных, написание текста статьи;

Соколенко А.П., Семина М.В. — биоинформатическая обработка и анализ данных таргетного секвенирования, интерпретация результатов;

Отраднава Е.А., Никитина А.С. — пробоподготовка образцов для высокопроизводительного секвенирования, сбор клинических данных;

Кашко К.А., Шестакова А.Д. — сбор и подготовка гистологического материала для молекулярно-генетического исследования.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Ekaterina Sh. Kuligina, Alexandr V. Togo, Evgeny N. Imyanitov proposed the idea for publication, developed the study design, interpreted the data, and drafted the manuscript;

Anna P. Sokolenko and Maria V. Syomina processed and analyzed the targeted sequencing data and interpreted the results; Ekaterina A. Otradnova and Alisa S. Nikitina prepared samples for next — generation sequencing and collected clinical data; Kira A. Kashko and Anna D. Shestakova collected and prepared histological material for molecular genetic study.

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. Abida W., Campbell D., Patnaik A., et al. Non — BRCA DNA damage repair gene alterations and response to the PARP inhibitor rucaparib in metastatic castration — resistant prostate cancer: analysis from the phase II TRITON2 study. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(11): 2487–2496. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0394.
3. de Bono J., Mateo J., Fizazi K., et al. Olaparib for metastatic castration — resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2091–2102. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440.
4. Smith M.R., Scher H.I., Sandhu S., et al. Niraparib in patients with metastatic castration — resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23(3): 362–373. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00757-9.
5. de Bono J.S., Mehra N., Scagliotti G.V., et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration — resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO — 1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(9): 1250–1264. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00376-4.
6. Stopsack K.H. Efficacy of PARP inhibition in metastatic castration — resistant prostate cancer is very different with non — BRCA DNA repair alterations: reconstructing prespecified endpoints for cohort B from the phase 3 PROfound trial of olaparib. *Eur Urol.* 2021; 79(4): 442–445. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.024.
7. Mateo J., Porta N., Bianchini D., et al. Olaparib in patients with metastatic castration — resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre,

- open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 162–174. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
8. Fallah J., Xu J., Weinstock C., et al. Efficacy of poly (ADP — ribose) polymerase inhibitors by individual genes in homologous recombination repair gene — mutated metastatic castration — resistant prostate cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2024; 42(14): 1687–1698. DOI: 10.1200/JCO.23.02105.
9. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., et al. Inherited DNA — repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(5): 443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144.
10. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M., et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015; 162(2): 454. DOI: 10.1016/j.cell.2015.06.053.
11. de Sarkar N., Dasgupta S., Chatterjee P., et al. Genomic attributes of homology — directed DNA repair deficiency in metastatic prostate cancer. *JCI Insight.* 2021; 6(23): e152789. DOI: 10.1172/jci.insight.152789.
12. Sokol E.S., Pavlick D., Khiabani H., et al. Pan — cancer analysis of BRCA1 and BRCA2 genomic alterations and their association with genomic instability as measured by genome — wide loss of heterozygosity. *JCO Precis Oncol.* 2020; 4: 442–465. DOI: 10.1200/PO.19.00345.
13. Lang S.H., Swift S.L., White H., et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2019; 55(3): 597–616. DOI: 10.3892/ijo.2019.4842.
14. Darst B.F., Dadaev T., Saunders E., et al. Germline sequencing DNA repair genes in 5545 men with aggressive and non-aggressive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(5): 616–625. DOI: 10.1093/jnci/djaa132.
15. Plym A., Dióssy M., Szallasi Z., et al. DNA repair pathways and their association with lethal prostate cancer in african american and european american men. *JNCI Cancer Spectr.* 2021; 6(1): pkab097. DOI: 10.1093/jncics/pkab097.
16. Lukashchuk N., Barnicle A., Adelman C.A., et al. Impact of DNA damage repair alterations on prostate cancer progression and metastasis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1162644. DOI: 10.3389/fonc.2023.1162644.
17. Матвеев В.Б., Киричек А.А., Филиппова М.Г., et al. Влияние герминальных мутаций в генах BRCA2 и CHEK2 на время до развития кастрационной резистентности у больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы. *Урология.* 2019; 5: 79–85. DOI: 10.18565/urology.2019.5.79-85. [Matveev V.B., Kirichek A.A., Filippova M.G., et al. Impact of germline BRCA2 and CHEK2 mutations on time to castration resistance in patients with metastatic hormone — naïve prostate cancer. *Urology.* 2019; 5: 79–85. DOI: 10.18565/urology.2019.5.79-85 (In Rus)].
18. Маилян О.А., Калинин А.С., Решетов И.В., et al. Определение распространенности мутаций в генах репарации ДНК в российской популяции у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2022; 18(3): 60–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66. [Mailyan O.A., Kalpinsky A.S., Reshetov I.V., et al. Prevalence of mutations in DNA repair genes in Russian patients with metastatic castration — resistant prostate cancer. *Oncourology.* 2022; 18(3): 60–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-60-66 (In Rus)].
19. Ni Raghallaigh H., Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Familial Cancer.* 2022; 21: 101–114. DOI: 10.1007/s10689-021-00227-3.
20. Kote — Jarai Z., Jugurnauth S., Mulholland S., et al. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCD1

- gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(2): 426–30. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604847.
21. Ledet E.M., Antonarakis E.S., Isaacs W.B., et al. Germline BLM mutations and metastatic prostate cancer. *Prostate*. 2020; 80(2): 235–237. DOI: 10.1002/pros.23924.
 22. Stempa K., Wokołorczyk D., Kluźniak W., et al. Do BARD1 mutations confer an elevated risk of prostate cancer? *Cancers (Basel)*. 2021; 13(21): 5464. DOI: 10.3390/cancers13215464.
 23. Otahalova B., Volkova Z., Soukupova J., et al. Importance of germline and somatic alterations in human MRE11, RAD50, and NBN genes coding for MRN complex. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6): 5612. DOI: 10.3390/ijms24065612.
 24. Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for BRCA1/2 — driven cancers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021; 19(1): 36.-DOI: 10.1186/s13053-021-00193-y.
 25. Póti Á., Gyergyák H., Németh E., et al. Correlation of homologous recombination deficiency induced mutational signatures with sensitivity to PARP inhibitors and cytotoxic agents. *Genome Biol*. 2019; 20(1): 240. DOI: 10.1186/s13059-019-1867-0.

Поступила в редакцию / Received / 03.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Аглая Геннадиевна Иевлева / Aglaya G. Iyevleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5454-5186>.
 Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>.
 Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.
 Екатерина Андреевна Отраднава / Ekaterina A. Otradnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-0158-1820>.
 Алиса Сергеевна Никитина / Alisa S. Nikitina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-9860-0771>.
 Кира Антоновна Кашко / Kira A. Kashko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-9410-9009>.
 Мария Вячеславовна Семина / Maria V. Syomina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3206-2871>.
 Анна Дмитриевна Шестакова / Anna D. Shestakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0649-9693>.
 Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2396-6540>.
 Александр Викторович Того / Alexandr V. Togo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.
 SPIN: 1909-7323.





© Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, О.И. Понасенко¹, В.А. Лященко¹, Ш.Р. Абдуллаева¹,
 Т.И. Кудряшова¹, Н.А. Бриш¹, Ю.В. Алексеева¹, А.А. Крутов¹, Е.В. Ткаченко¹, Л.В. Филатова¹,
 Н.А. Козявин¹, О.Е. Лавринович¹, Т.А. Караваева^{1,5,6,7}, Е.А. Ульрих^{1,2,4}, В.В. Семиглазов^{1,3},
 Б.С. Каспаров^{1,5}, П.В. Криворотко¹, В.Ф. Семиглазов¹

Поздние осложнения лекарственного лечения рака молочной железы: остеопороз, кардиотоксичность, нарушения фертильности (Часть 2)

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное 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

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Olga I. Ponasenko¹, Varvara A. Lyashchenko¹, Sheida R. Abdullaeva¹,
 Tatiana I. Kudryashova¹, Nadezhda A. Brish¹, Yuliya V. Alekseeva¹, Anton A. Krutov¹,
 Elena V. Tkachenko¹, Larisa V. Filatova¹, Nikita A. Koziavin¹, Olga E. Lavrinovich¹,
 Tatiana A. Karavaeva^{1,5,6,7}, Elena A. Ulrikh^{1,2,4}, Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Boris S. Kasparov^{1,5},
 Petr V. Krivorotko¹, Vladimir F. Semiglazov¹

Late Complications of Breast Cancer Treatment: Osteoporosis, Cardiotoxicity, Fertility Disorders (Part 2)

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of MoH of Russia, St Petersburg, the Russian Federation

³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴V.A. Almazov National Medical Research Center of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵St. Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

⁶V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁷St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation

Достижения последних лет в усовершенствовании методов лечения рака молочной железы (РМЖ) позволили значительно увеличить общую выживаемость среди больных. Наибольшее значение приобретает качество жизни данной категории пациентов в отдаленных перспективах, на которое оказывают влияние поздние осложнения проведенной ранее гормонотерапии и химиотерапии. Так, длительная адъювантная гормонотерапия способствует ускорению темпа потери минеральной плотности костной ткани со скоростью от 2 до 11 % в год, приводя к развитию остеопороза и увеличению риска патологических переломов.

Recent advances in breast cancer (BC) treatment have significantly improved the overall survival (OS) of patients. The long-term quality of life of this group of patients, which is affected by late complications of hormone therapy and chemotherapy, is of paramount importance. For example, long-term adjuvant hormone therapy leads to an accelerated loss of bone mineral density of 2 to 11 % per year. This can lead to osteoporosis and pathological fractures. Anthracyclines and trastuzumab are commonly used to treat BC. These drugs have both acute and delayed cardiotoxic effects that can lead to an increased risk of cardiovascular events five years or more

Такие широко используемые в лечении РМЖ препараты как антрациклиновые антибиотики и трастузумаб обладают как острой, так и отсроченной кардиотоксичностью, в результате возрастает риск развития поздних сердечно-сосудистых событий через 5 и более лет после завершения лечения. Помимо этого, комплексное лечение РМЖ оказывает отрицательное влияние на фертильность, снижая вероятность наступления беременности на 60 %. Однако имеющиеся данные указывают на отсутствие негативного влияния беременности после завершения комплексного лечения РМЖ на онкологические исходы. В данном обзоре литературы будут рассмотрены имеющиеся данные о механизмах развития, методах профилактики, диагностики и лечения остеопороза и кардиотоксичности, индуцированных химиотерапией и гормонотерапией, а также проблемы фертильности после комплексного лечения РМЖ. Помимо этого, будут затронуты вопросы приверженности лечению (комплаенса) и наблюдения за пациентами после завершения лечения. Подчеркивается, что мультимодальный персонализированный подход с привлечением специалистов различных медицинских направлений позволяет своевременно диагностировать и эффективно лечить поздние осложнения лекарственной терапии РМЖ, способствовать стойкой ремиссии.

Ключевые слова: рак молочной железы; осложнения; адъювантная терапия; остеопороз; фертильность; кардиотоксичность

Для цитирования: Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Ляшенко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Кудряшова Т.И., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Крутов А.А., Ткаченко Е.В., Филатова Л.В., Козьявин Н.А., Лавринович О.Е., Караваяева Т.А., Ульрих Е.А., Семиглазов В.В., Каспаров Б.С., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Поздние осложнения лекарственно-го лечения рака молочной железы: остеопороз, кардиотоксичность, нарушения фертильности (Часть 2). *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 17-34.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2029

✉ Контакты: Понасенко Ольга Игоревна, ponasenkoolga@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин всех возрастных групп во всем мире. Благодаря достижениям в раннем выявлении и лечении РМЖ в течение последних десятилетий произошло снижение смертности практически в 2 раза [1]. Несмотря на это, пациенты, перенесшие лечение по поводу РМЖ, сталкиваются с рядом поздних осложнений, которые могут существенно снизить качество жизни и ухудшить общий прогноз.

В обзоре Т.Ю. Семиглазовой и соавт. [2] были рассмотрены механизмы развития, диагностика, профилактика и методы лечения таких поздних осложнений проведенной химиотерапии и гормонотерапии по поводу РМЖ, как общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия и индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания.

В настоящей статье мы обращаем внимание на проблему выявления, профилактики и лечения таких поздних осложнений, связанных с

after the end of treatment. In addition, complex BC treatment has a negative impact on fertility, reducing the likelihood of pregnancy by 60 %. However, the available data suggest that pregnancy after completion of BC treatment does not have a negative effect on cancer outcome. This literature review will examine the available data on the mechanisms of development, methods of prevention, diagnosis, and treatment of osteoporosis and cardiotoxicity induced by chemotherapy and hormone therapy. It will also discuss fertility problems following complex BC treatment and issues of adherence to treatment (compliance) and post-treatment follow-up. The review highlights that a multimodal personalized approach, involving specialists from different medical fields, allows early diagnosis and effective treatment of late complications of BC treatment and contributes to stable remission.

Keywords: breast cancer; complications; adjuvant chemotherapy; osteoporosis; fertility; cardiotoxicity

For Citation: Tatiana Yu. Semiglazova, Olga I. Ponasenko, Varvara A. Lyashchenko, Sheida R. Abdullaeva, Tatiana I. Kudryashova, Nadezhda A. Brish, Yuliya V. Alekseeva, Anton A. Krutov, Elena V. Tkachenko, Larisa V. Filatova, Nikita A. Kozia- vin, Olga E. Lavrinovich, Tatiana A. Karavaeva, Elena A. Ulrikh, Vladislav V. Semiglazov, Boris S. Kasparov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov. Late complications of breast cancer treatment: osteoporosis, cardiotoxicity, fertility disorders (Part 2). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 17-34. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2029

применением химиотерапии и гормонотерапии при лечении РМЖ, как остеопороз, кардиотоксичность и нарушения фертильности. В данной работе мы также обсуждаем вызовы, стоящие перед медицинским сообществом в области борьбы с поздними осложнениями, и предлагаем перспективные направления дальнейших исследований для более эффективной интеграции стратегий своевременных реабилитационных мероприятий и наблюдения за пациентами в клиническую практику.

Остеопороз

Длительная гормонотерапия (ГТ) является неотъемлемым этапом адъювантного лечения раннего гормонозависимого РМЖ.

Этиопатогенез. Все доступные варианты ГТ увеличивают риск развития остеопороза у женщин в пременопаузе: по данным исследований TEXT и SOFT, на 8 году наблюдения остеопороз был выявлен у 3,9 % больных, получавших тамоксифен, 7,2 % больных, получавших тамоксифен в комбинации с овариальной супрессией (ОС) и 14,8 % больных, получавших эсместан

в комбинации с ОС. При этом вероятность развития патологического перелома в зависимости от варианта адъювантной ГТ составила 5,3 %, 6,0 % и 7,7 % соответственно [3]. Таким образом, в пременопаузе назначение комбинации ингибиторов ароматазы (ИА) с ОС оказывает наиболее негативное влияние на кости и сопровождается потерей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) до 11 % в год. Прием тамоксифена в пременопаузе приводит к снижению МПКТ до 2 % год [4].

В постменопаузе адъювантная гормонотерапия ИА ассоциирована с неизбежным снижением МПКТ и увеличением риска возникновения патологического перелома на 17 %, в особенности при применении продленной ГТ [5, 6].

Эстрогены поддерживают костный гомеостаз, ингибируя активность остеокластов и, тем самым, предотвращают развитие остеопороза. Применение ГТ (ИА ± аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов гипофиза) формирует дефицит эстрогенов, что, посредством реализации ряда биологических механизмов (сигнальных путей RANK и Wnt, регуляции экспрессии цитокинов), приводит к повышению активности остеокластов, снижению активности остеобластов, развитию остеопении и остеопороза [7].

Диагностика. «Золотым стандартом» диагностики остеопении является денситометрия, при выполнении которой исследуется МПКТ в области поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости с подсчетом Т-показателя. Проведение денситометрии рекомендовано всем пациентам до начала адъювантной ГТ, далее исследование следует выполнять ежегодно [9]. Снижение Т-показателя на одно стандартное отклонение приравнивается к снижению МПКТ на 10 % и может увеличивать риск развития перелома в 2,6 раза [8].

Профилактика и лечение. В качестве мер немедикаментозной профилактики всем больным на фоне адъювантной гормонотерапии ИА и/или ОС рекомендован прием препаратов кальция (до 1000–1200 мг в сутки), витамина Д (до 800–1000 МЕ в сутки), физические упражнения, а также отказ от курения и злоупотребления алкоголем [9, 10]. Однако данные рекомендации в большей степени экстраполированы из систематических обзоров и метаанализов исследований, проведенных для общей популяции, в то время как доказательства их эффективности в отношении сохранения МПКТ у онкологических пациентов ограничены [11–16] (табл. 1).

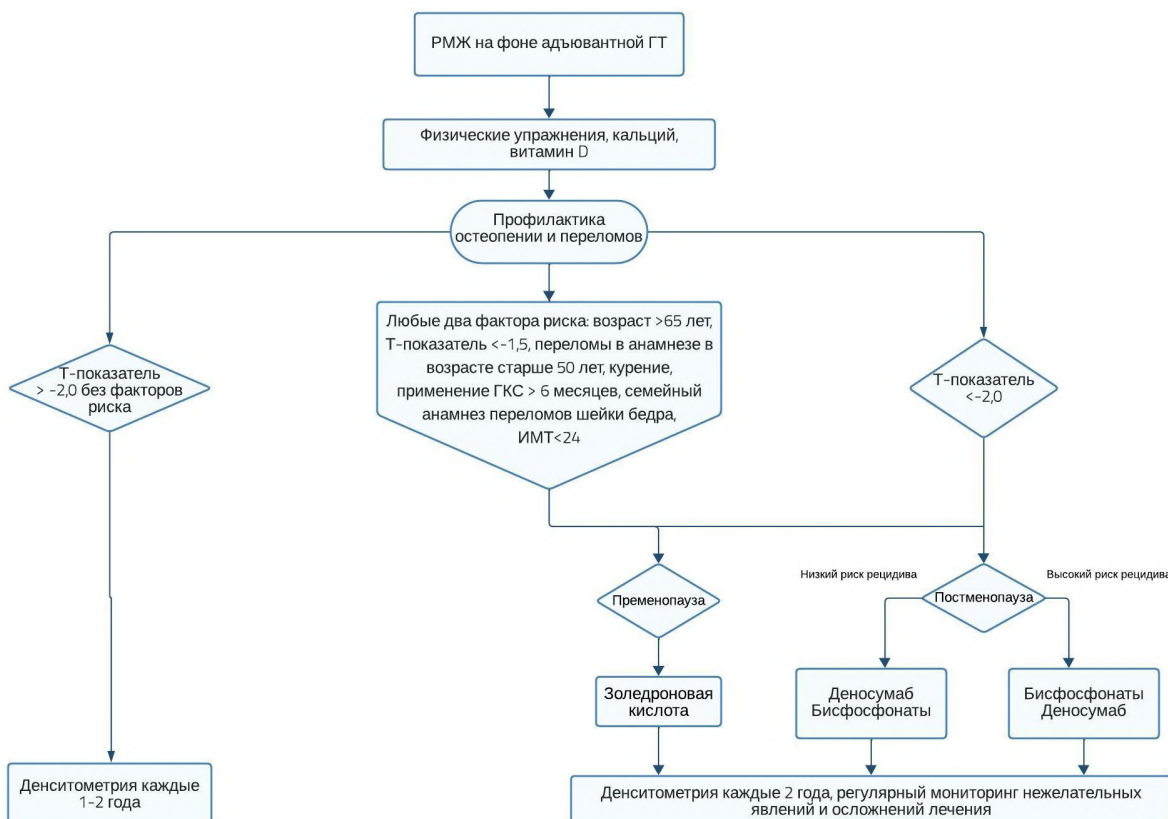


Рис. 1. Алгоритм профилактики остеопороза для больных ранним РМЖ, получающих адъювантную ГТ. Адаптировано из статьи M. Lambertini и соавт. [8]

Fig. 1. Algorithm for managing bone health in women receiving adjuvant endocrine therapy for breast cancer. Adapted from Lambertini et al. [8]

Таблица 1. Обзор исследований эффективности немедикаментозных методов профилактики остеопороза у пациентов, получающих адъювантную гормональную терапию по поводу неметастатического РМЖ

Авторы	Год	Дизайн (медиана на наблюдении)	n	Вариант ГТ, менопаузальный статус	Вмешательство	Конечные точки	Результаты
Kwan et al. [11]	2023	Проспективное когортное исследование (6,1 лет)	2157	ИА, Постменопауза – 93,4 % Пременопауза – 6,6 %	Факторы образа жизни: физическая активность (опросник AAFQ) — исходный уровень до установления диагноза и в течение 6 мес. после; диета; ограничение алкоголя	МПКТ, ПП, остеопороз	Физическая активность < 150 мин/нед в период после установления диагноза ассоциирована с увеличением риска ПП в 2 раза (OR = 2,42; 95 % ДИ, 1,34–4,37, p = 0,002), по сравнению с группой, занимавшейся ≥ 150 мин/нед. Низкая исходная и 6-мес. физическая активность повышает риск развития остеопороза в 2 раза (OR = 1,94 и OR = 1,83 соответственно). Диета, прием препаратов кальция и витамина Д, ограничение алкоголя не оказывали значимого влияния на риск развития остеопороза и ПП.
Thomas et al. [12]	2017	РКИ (12 мес.)	121	ИА, Постменопауза	Физические упражнения: силовые тренировки 2 раза в нед.+ аэробные упражнения минимум 150 мин/нед. В контрольной группе — обычные рекомендации по физической активности. Продолжительность — 12 мес.	МПКТ, ИМТ, жировая и суммарная масса тела	При оценке через 12 мес. не получено различий в МПКТ между группами (p = 0,37). В группе физических упражнений отмечено увеличение сухой массы, снижение жировой массы и ИМТ (p = 0,03).
Kim et al. [13]	2016	РКИ (6 мес.)	43	ИА — 21,7 % Т — 56,5 % Постменопауза, только пациенты, имеющие остеопению	Физические упражнения (хольба > 150 мин/нед. и упражнения с латексной лентой) + прием препаратов кальция 500 мг в сутки и витамина Д 1000 МЕ в сут. В контрольной группе — только прием препаратов кальция 500 мг в сутки и витамина Д 1000 МЕ в сутки. Продолжительность — 6 мес.	МПКТ	В группе физических упражнений в комбинации с пищевыми добавками не получено улучшения МПКТ (p > 0,05). Численное увеличение МПКТ в двух из трех точек измерения (+0,835 %) в экспериментальной группе на фоне снижения МПКТ (-0,203 %) в контрольной группе (p > 0,05).
Winters-Stone et al. [14]	2013	РКИ (12 мес.)	71	ИА — 40 % Т — 37,1 % Менопауза в течение минимум 1 года	Физические упражнения (силовые тренировки + прыжки) 3 раза в нед. В контрольной группе — растяжка 3 раза в нед. Продолжительность — 12 мес.	МПКТ	При анализе полной выборки не получено различий в МПКТ (p = 0,18). При анализе подгруппы больных в менопаузе ≥ 1 года — улучшение МПКТ в группе интенсивных физических упражнений (p < 0,01).
Prieto-Alhambra et al. [15]	2012	Проспективное когортное исследование (12 мес.)	232	ИА, Постменопауза	При исходном уровне витамина Д < 30 МЕ — ежедневный прием препаратов кальция (1000 мг), витамина Д (800 МЕ), дополнительно — витамин Д 16 000 МЕ каждые 2 нед. При исходном уровне витамина Д > 30 МЕ — только ежедневный прием препаратов кальция (1000 мг), витамина Д (800 МЕ) Продолжительность — 12 мес.	Оценка связи между уровнем витамина Д через 3 мес. и потерей МПКТ через 1 год	Более высокие уровни витамина Д через 3 мес. ассоциированы со снижением потери МПКТ: на каждые дополнительные 10 нг/мл приходится уменьшение потери МПКТ на 0,5 % (p = 0,0001). Уровень витамина Д ≥ 40 нг/мл ассоциирован со снижением потери МПКТ на 1,7 % (95 % ДИ, 0,4–3,0 %, p = 0,005).
Saarto et al. [16]	2012	РКИ (12 мес.)	498	Пременопауза – 46 % Т — 84 % ИА — 1,6 % Постменопауза – 54 % ИА — 55 % Т — 30 %	Физические упражнения: степ-аэробика или круговая тренировка 1 раз в нед., аналогичные самостоятельные тренировки 2–3 раза в нед. В контрольной группе — обычные рекомендации по физической активности. Продолжительность — 12 мес.	МПКТ	Для больных в пременопаузе физические упражнения снизили потерю МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости (-0,2 %; 95 % ДИ, -0,9–0,6), по сравнению с контрольной группой (-1,4 %; 95 % ДИ, -2,1–-0,7, p = 0,01). МПКТ в поясничном отделе позвоночника снизилась в обеих группах без значимых различий (p = 0,52). Для пациентов в постменопаузе значимых различий в МПКТ не получено.

Примечание: n — количество пациентов, включенных в исследование, РКИ — рандомизированные клинические исследование, ИА — ингибиторы ароматазы, Т — тамоксифен, ААFQ — Аризонский опросник частоты активности, МПКТ — минеральная плотность костной ткани, ПП — патологический перелом, нед. — неделя, мес. — месяц, мин. — минута, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела.

Table 1. Review of studies on the effectiveness of non-pharmacological methods for preventing osteoporosis during adjuvant hormone therapy for early breast cancer

Authors	Year	Study Design (Median Follow-up)	n	HT Type, Menopausal Status	Intervention	Endpoints	Results
Kwan et al. [11]	2023	Prospective cohort study (6.1 years)	2157	AI, postmenopausal — 93.4 %, premenopausal — 6.6 %	Lifestyle factors: physical activity (AAFAQ questionnaire) — baseline before diagnosis and within 6 mo after; diet; alcohol restriction	BMD, PF, osteoporosis	Physical activity < 150 min/wk post-diagnosis was associated with a 2-fold increase in PF risk (OR = 2.42; 95 % CI, 1.34–4.37, p = 0.002) compared to ≥ 150 min/wk. Low baseline and 6-mo physical activity increased osteoporosis risk 2-fold (OR = 1.94 and OR = 1.83, respectively). Diet, calcium, and vitamin D intake, and alcohol restriction showed no significant effect on osteoporosis or PF risk.
Thomas et al. [12]	2017	RCT (12 months)	121	AI, postmenopausal	Physical exercise: strength training 2x/wk + aerobic activity ≥ 150 min/wk; control group received standard physical activity recommendations; duration — 12 mo	BMD, BMI, fat and lean body mass	At 12 mo, no differences in BMD between groups (p = 0.37). Exercise group showed increased lean mass, decreased fat mass, and BMI (p = 0.03).
Kim et al. [13]	2016	RCT (6 months)	43	AI — 21.7 %, T — 56.5 %, postmenopausal with osteopenia only	Physical exercise (walking > 150 min/wk and resistance band exercises) + calcium 500 mg/day and vitamin D 1,000 IU/day; control group received calcium 500 mg/day and vitamin D 1,000 IU/day only; duration — 6 mo	BMD	No improvement in BMD with exercise and supplements (p > 0.05). Numerical BMD increase at two of three measurement points (+0.835 %) in the experimental group, versus BMD decline (–0.203 %) in the control group (p > 0.05).
Winters-Stone et al. [14]	2013	RCT (12 months)	71	AI — 40 %, T — 37.1 %, postmenopausal ≥ 1 year	Physical exercise (strength training + jumps) 3x/wk; control group: stretching 3x/wk; duration — 12 mo	BMD	No differences in BMD in the full sample analysis (p = 0.18). In the subgroup of patients postmenopausal ≥ 1 year, significant BMD improvement in the intensive exercise group (p < 0.01).
Prieto-Alhambra et al. [15]	2012	Prospective cohort study (12 months)	232	AI, postmenopausal	For baseline vitamin D < 30 IU: daily calcium (1,000 mg), vitamin D (800 IU), plus 16,000 IU vitamin D every 2 wks. For baseline vitamin D > 30 IU: daily calcium (1,000 mg) and vitamin D (800 IU) only; duration — 12 mo	Association between 3-mo vitamin D levels and 1-year BMD loss	Higher 3-mo vitamin D levels correlated with reduced BMD loss: each additional 10 ng/mL decreased BMD loss by 0.5 % (p = 0.0001). Vitamin D ≥ 40 ng/mL reduced BMD loss by 1.7 % (95 % CI, 0.4–3.0 %, p = 0.0005).
Saarto et al. [16]	2012	RCT (12 months)	498	Premenopausal — 46 %; T — 84 %, AI — 1.6 %; Postmenopausal — 54 %; AI — 55 %, T — 30 %	Physical exercise: step aerobics or circuit training 1x/wk, self-guided sessions 2–3x/wk; control group: standard physical activity recommendations; duration — 12 mo	BMD	In premenopausal patients, physical exercise reduced BMD loss at the proximal femur (–0.2 %; 95 % CI, –0.9–0.6) compared to the control group (–1.4 %; 95 % CI, –2.1––0.7, p = 0.01). No significant differences in lumbar spine BMD (p = 0.52). No significant BMD differences in postmenopausal patients.

Note: n — Number of patients included in the study; RCT — Randomized controlled trial; AI — Aromatase inhibitors; T — Tamoxifen; AAFAQ — Arizona Activity Frequency Questionnaire; BMD — Bone mineral density; PF — Pathological fracture; wk — Week; mo — Month; min — Minute; OR — Odds ratio; CI — Confidence interval; BMI — Body mass index.

Таблица 2. Обзор исследований частоты возникновения поздних сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных РМЖ, получавших различные режимы лечения

Авторы	Дизайн исследования	n	Средняя продолжительность наблюдения	Исследуемые агенты	Частота поздних сердечно-сосудистых осложнений (ССО)
Greenlee et al, 2022 [21]	Проспективное когортное исследование	13642 (+68202 в контрольной группе без РМЖ)	7 лет	Антрациклины; трастузумаб; Антрациклины + трастузумаб; другая ХТ; ЛТ; ГТ vs которта без РМЖ	Наибольшая частота СН наблюдалась после комбинированной терапии антрациклинами и трастузумабом (ОР 3,68, ДИ 1,8–7,6). Антрациклин-содержащая терапия увеличивала риск СН в 1,84 раза (ДИ 1,2–2,8); трастузумабсодержащая терапия в 2,53 раза (ДИ 1,3–4,8). ЛТ и ГТ также незначительно повышали риск развития СН (ЛТ: ОР 1,38, ДИ 1,1–1,7; Антрациклины + трастузумаб; другая ХТ: ЛТ; ГТ vs которта без РМЖ: ОР 1,31, ДИ 1,1–1,6; ИА: ОР 1,39, ДИ 0,8–2,4). Наибольший риск смерти от ССО после лечения — после терапии антрациклинами (ОР 2,91, ДИ 1,9–4,3) и другими схемами ХТ (ОР 2,9, ДИ 1,8–4,5).
Lee et al, 2019 [22]	Ретроспективное когортное исследование	3489	5 лет	Антрациклины; ЛТ; Антрациклины +ЛТ vs без кардиотоксичного лечения	Проведение антрациклин-содержащей терапии и ЛТ увеличивало риск поздних ССО (ОР 1,48, ДИ 1,25–1,75; ОР 1,47 ДИ 1,24–1,73 соответственно). Комбинация антрациклиновой терапии и ЛТ увеличила риск поздних ССО практически в 2 раза (ОР 1,92, ДИ 1,65–2,23, $p < 0,05$), а риск смерти от ССО – в 3 раза (ОР 3,18, ДИ 2,52–4,01, $p < 0,05$).
Wu et al, 2017 [23]	Проспективное когортное исследование	746	10 лет	ЛТ vs без ЛТ	Частота ССО 3–4 ст. после проведения ЛТ не оказалась выше (4,2 % vs 4,3 %, $p > 0,05$). Однако ЛТ увеличила риск развития аритмии (3,2 % vs 0 %, $p = 0,01$).
Doyle et al, 2016 [24]	Ретроспективное когортное исследование	31748	5 лет	Антрациклины vs другая ХТ	Симптомная СН возникла у 1,24 % пациентов на фоне терапии антрациклинами, поздние ССО у 5,3 %.
Uppshaw et al, 2019 [25]	РКИ III фазы	967	2 года	АС-Т	Риск развития кардиомиопатии возрастал в 2,48 раза (ДИ 2,1–2,9). Симптомная СН возникла у 1,24 % пациентов на фоне лечения антрациклин-содержащей ХТ, поздние ССО у 5,3 %.
Waliany et al, 2023 [26]	Ретроспективное когортное исследование	41976	Включены случаи СН, возникшие 1967 по 2021 гг. (база данных VigiBase, включающая не только противоопухолевые препараты)	Трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекан, лапатиниб, комбинированная терапия и др. vs другие препараты из базы VigiBase	Самая высокая частота СН наблюдалась на фоне терапии трастузумабом (монотерапия — ОР 21,69, ДИ 20,4–23,05; схема АС-ТНР — ОР 4,51, ДИ 2,16–9,39). Частота СН на фоне терапии пертузумабом: ОР 3,1, ДИ 2,01–4,79. Частота СН на фоне терапии трастузумабом эмтанзином: ОР 2,64, ДИ 1,92–3,64. Остальные анти-HER2 препараты не показали значимого увеличения частоты СН.
Procter et al, 2010 [27]	РКИ III фазы	3401	3,6 года	Трастузумаб vs наблюдение	Симптомная СН на фоне терапии трастузумабом возникла у 1,9 % пациентов против 0,1 % в группе наблюдения (ДИ 1,1–2,5). Почти все (94,1 %) включенные в исследование пациенты получали антрациклины.
Advani et al, 2015 [28]	РКИ III фазы	1610	9 лет	АС-Т vs АС-ТН	Добавление трастузумаба к ХТ привело к увеличению риска развития поздних ССО (0,6 % vs 3 %, $p = 0,0034$) и симптомной СН (0,9 % vs 3,05 %, $p = 0,0034$).

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; ХТ — химиотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ГТ — гормонотерапия; ИА — ингибиторы ароматазы; п — количество пациентов, включенных в исследование; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; АС-Т — доксорубин, циклофосфамид с последующим паклитакселом; АС-ТН — доксорубин, циклофосфамид с последующим паклитакселом и трастузумабом; СЕГ — циклофосфамид, эпирубин, фторурацил; СМГ — циклофосфамид, метотрексат, фторурацил; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; СН — сердечная недостаточность; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Table 2. Review of studies on the incidence of late cardiovascular complications in breast cancer patients receiving various treatment regimens

Authors	Study Design	n	Median Follow-Up Duration	Investigated Agents	Incidence of Late Cardiovascular Complications (CVCs)
Greenlee et al., 2022 [21]	Prospective cohort study	13,642 (+68,202 in the control group without breast cancer)	7 years	Anthracyclines; trastuzumab; anthracyclines + trastuzumab; other chemotherapy; radiation therapy (RT); hormonal therapy (HT) vs. cohort without breast cancer	The highest incidence of heart failure (HF) was observed with combined anthracycline and trastuzumab therapy (OR 3.68, CI 1.8–7.6). Anthracycline-based therapy increased HF risk 1.84 times (CI 1.2–2.8); trastuzumab-based therapy increased HF risk 2.53 times (CI 1.3–4.8). RT and HT also slightly increased HF risk (RT: OR 1.38, CI 1.1–1.7; aromatase inhibitors: OR 1.31, CI 1.1–1.6; tamoxifen: OR 1.39, CI 0.8–2.4). The highest CVC-related mortality risk was associated with anthracycline-based therapy (OR 2.91, CI 1.9–4.3) and other chemotherapy regimens (OR 2.9, CI 1.8–4.5).
Lee et al., 2019 [22]	Retrospective cohort study	3,489	5 years	Anthracyclines; RT; anthracyclines + RT vs. no cardiotoxic treatment	Anthracycline-based therapy and RT increased the risk of late CVCs (OR 1.48, CI 1.25–1.75; OR 1.47, CI 1.24–1.73, respectively). The combination of anthracycline-based therapy and RT nearly doubled the risk of late CVCs (OR 1.92, CI 1.65–2.23, p < 0.05) and tripled CVC-related mortality risk (OR 3.18, CI 2.52–4.01, p < 0.05).
Wu et al., 2017 [23]	Prospective cohort study	746	10 years	RT vs. no RT	The incidence of grade 3–4 CVCs after RT was not higher (4.2 % vs. 4.3 %, p > 0.05). However, RT increased the risk of arrhythmia (3.2 % vs. 0 %, p = 0.01).
Doyle et al., 2016 [24]	Retrospective cohort study	31,748	5 years	Anthracyclines vs. other chemotherapy	Symptomatic HF occurred in 1.24 % of patients on anthracycline-based therapy; late CVCs occurred in 5.3 %. The risk of cardiomyopathy increased 2.48 times (CI 2.1–2.9).
Unshaw et al., 2019 [25]	Phase III RCT	967	2 years	AC-T	Symptomatic HF occurred in 1.24 % of patients treated with anthracycline-containing chemotherapy; late CVCs were observed in 5.3 %.
Waliany et al., 2023 [26]	Retrospective cohort study	41,976	Cases of HF from 1967–2021 (VigiBase database, including non-oncological drugs)	Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, lapatinib, combination therapy, and others vs. other drugs from VigiBase	The highest HF incidence was observed with trastuzumab therapy (monotherapy OR 21.69, CI 20.4–23.05; AC-THP regimen OR 4.51, CI 2.16–9.39). HF incidence with pertuzumab therapy: OR 3.1, CI 2.01–4.79. HF incidence with trastuzumab emtansine: OR 2.64, CI 1.92–3.64. Other anti-HER2 agents did not show a significant increase in HF incidence.
Procter et al., 2010 [27]	Phase III RCT	3,401	3.6 years	Trastuzumab vs. observation	Symptomatic HF occurred in 1.9 % of patients treated with trastuzumab compared to 0.1 % in the observation group (CI 1.1–2.5). Almost all patients included in the study (94.1 %) received anthracyclines.
Advani et al., 2015 [28]	Phase III RCT	1,610	9 years	AC-T vs. AC-TH	Adding trastuzumab to chemotherapy increased the risk of late CVCs (0.6 % vs. 3 %, p = 0.0034) and symptomatic HF (0.9 % vs. 3.05 %, p = 0.0034).

Note: RCT — Randomized Controlled Trial; CT — Chemotherapy; RT — Radiation Therapy; HT — Hormonal Therapy; AI — Aromatase Inhibitors; n — Number of patients included in the study; OR — Odds Ratio; CI — Confidence Interval; AC-T — Doxorubicin, Cyclophosphamide followed by Paclitaxel; AC-TH — Doxorubicin, Cyclophosphamide, Epirubicin, and Trastuzumab; CEF — Cyclophosphamide followed by Paclitaxel and Trastuzumab; CMF — Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil; CVCs — Cardiovascular Complications; HF — Heart Failure; CAD — Coronary Artery Disease.

С целью медикаментозной профилактики и лечения остеопороза, развивающегося вследствие адьювантной ГТ, рекомендовано применение остеомодифицирующих агентов (бисфосфонатов и деносумаба) в течение 2–3 лет, далее по результатам денситометрии [9]. Для определения показаний к назначению антирезорбтивной терапии данной категории больных может быть рекомендован алгоритм, предложенный Lambertini и соавт. (рис. 1) [8].

В качестве антирезорбтивной терапии для больных в пременопаузе рекомендована именно золедроновая кислота (ЗК) 4 мг внутривенно 1 раз в 6 мес., назначение которой позволяет снижать потерю МПКТ на фоне терапии ИА или тамоксифеном с ОС. Использование деносумаба или пероральных бисфосфонатов у женщин в пременопаузе не изучалось в РКИ [8].

Для больных в постменопаузе, получающих ИА, применение деносумаба 60 мг подкожно каждые 6 мес. обеспечивает снижение риска развития патологического перелома на 50 %, по сравнению с плацебо, при этом защитное влияние деносумаба на костную ткань сохраняется и после завершения пятилетнего периода введения препарата [17]. Следует помнить о феномене «рикошетного остеолита» при отмене деносумаба [18]. Введение двух доз ЗК через 6 и 12 мес. после последней инъекции деносумаба позволяет снизить риск развития данного осложнения [8].

Помимо редукции рисков развития остеопороза и ПП, применение бисфосфонатов у женщин в постменопаузе достоверно снижает частоту метастазирования в кости и смертность от РМЖ [19]. Менее убедительные результаты продемонстрированы для деносумаба [17]. С учетом

этих данных пациенткам в постменопаузе, имеющим высокий риск рецидива, рекомендуется введение ЗК через 6 мес. после начала приема ИА, далее 1 раз в 6 мес. с целью снижения рисков прогрессирования заболевания в костной ткани [8, 9].

Кардиотоксичность

В общей популяции риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечной недостаточности (СН) увеличивается с возрастом. Противоопухолевая терапия (лекарственная терапия и ЛТ) больных РМЖ, а также сопутствующие заболевания, значительно повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые могут стать причиной смерти.

Этиопатогенез. Риск развития ССО у пациентов, перенесших лечение по поводу РМЖ, колеблется от 4 до 36 %. При этом в 18 % случаев это субклиническая кардиотоксичность, в то время как явные клинические проявления отмечаются только у 6 % больных [20]. Среди методов лечения РМЖ кардиотоксичностью обладают ряд химиопрепаратов, таргетные препараты, а также ЛТ на левую половину грудной клетки (табл. 2).

Среди лекарственных препаратов, используемых для лечения РМЖ, наибольшей кардиотоксичностью обладают доксорубицин и трастузумаб. Частота развития поражения сердца при использовании доксорубицина увеличивается пропорционально увеличению кумулятивной дозы (табл. 3) [29].

У больных старше 65 лет, подвергшихся антрациклин-содержащей ХТ, риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Таблица 3. Частота возникновения дисфункции миокарда в зависимости от величины кумулятивных доз антрациклиновых антибиотиков

Химиопрепарат	Кумулятивная доза	Частота возникновения (%)
Доксорубицин	350–400 мг/м ²	3–5
	550 мг/м ²	7–26
	700 мг/м ²	18–48
Липосомальные антрациклины	> 900 мг/м ²	2
Эпирубицин	> 900 мг/м ²	0,9–11,4

Table 3. The incidence of myocardial dysfunction depending on the cumulative doses of anthracycline antibiotics

Chemotherapeutic Agent	Cumulative Dose	Incidence Rate (%)
Doxorubicin	350–400 mg/m ²	3–5
	550 mg/m ²	7–26
	700 mg/m ²	18–48
Liposomal Anthracyclines	> 900 mg/m ²	2
Epirubicin	> 900 mg/m ²	0.9–11.4

составляет 10 %. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность может быть как острой (после введения препарата), так и отсроченной, спустя 5 и более лет [29].

Трастузумаб-индуцированная кардиотоксичность встречается у 17 % пациентов и более, получавших лечение по поводу РМЖ. Другие таргетные анти-HER2 препараты значительно реже приводят к клинически значимой кардиотоксичности: для пертузумаба частота СН будет составлять 2,64 %, а лапатиниба — 0,47 %. Данные о кардиотоксичности, индуцированной иммуноконъюгатами, ограничены коротким периодом наблюдения (вероятность развития СН для трастузумаба эмтанзина составляет 2,02 %, а для трастузумаба дерукстекана — 1,32 %) [26].

Проведение адъювантной ЛТ увеличивает риск смерти от ССО в 1,7 раза [31]. Появление более совершенных техник проведения ЛТ значительно снизило дозу излучения, приходящегося на сердце.

Механизм поражения сердца после лечения по поводу РМЖ объединяет в себе многие факторы, причем риск развития кардиотоксичности увеличивается при их сочетании. Воздействие доксорубицина вызывает образование активных форм кислорода, повреждение структуры ДНК, высвобождение медиаторов воспаления, нарушение обмена железа и кальция, что приводит к апоптозу кардиомиоцитов [32]. В миокарде существуют защитные сигнальные пути, активация которых происходит в ответ на сердечно-сосудистый стресс. Например, воздействие антрациклинов на сигнальный путь нейрорегулина (NRG-1) активирует гетеродимеризацию рецепторов HER2 и HER4. Связывание трастузумаба с внеклеточным доменом HER2 нарушает работу NRG-1 сигнального пути, подавляя любую дальнейшую передачу сигналов. Пертузумаб и лапатиниб связываются с субдоменом рецептора HER2, отличным от того, с которым связывается трастузумаб, что, вероятно, объясняет их более благоприятный профиль безопасности [34]. Воздействие ионизирующего излучения вызывает образование активных форм кислорода и повреждение структуры ДНК, которые могут приводить к миокардиту, перикардиту, фиброзу, клапанным нарушениям и повреждению сосудов с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [31]. Со стороны пациента можно выделить такие факторы риска развития кардиотоксичности как женский пол, возраст старше 65 лет, наличие сахарного диабета, гипертонической болезни, атеросклероза, хронической болезни почек [21].

Все эти факторы могут привести как к развитию субклинических поражений сердца (например, снижение ФВЛЖ), так и к клинически

выраженным изменениям. Чаще всего поражение сердца проявляется в виде аритмии, ИБС и СН [29].

Диагностика. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов, в качестве мониторинга функции миокарда рекомендовано выполнение 3D-эхокардиографии (ЭХО-КГ) с измерением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Выполнение ЭХО-КГ рекомендовано всем пациентам перед началом лечения. В случае недоступности или неинформативности ЭХО-КГ возможно выполнение МРТ сердца [33].

На фоне терапии антрациклинами дополнительный мониторинг ФВЛЖ может потребоваться после достижения кумулятивной дозы доксорубицина в 250 мг/м². Для пациентов с высоким и очень высоким риском ССО рекомендовано выполнение ЭХО-КГ каждые 2 цикла. Всем пациентам рекомендована оценка ФВЛЖ в течение 12 мес. после завершения лечения, а для пациентов с высоким и очень высоким риском — в течение 3 мес. [32, 33].

В случае назначения анти-HER2 больным ранним РМЖ рекомендовано выполнение ЭХО-КГ каждые 3 мес., в случае низкого риска и отсутствия признаков кардиотоксичности после 3 мес. наблюдения возможно сокращение мониторинга до 1 раза в 4 мес. Также рекомендована оценка ФВЛЖ в течение 12 мес. после завершения лечения. При лечении метастатического РМЖ анти-HER2 препаратами первый год требуется оценка ФВЛЖ каждые 3 мес., а в случае отсутствия изменений возможно увеличение интервала до 6 мес. Пациентам с высоким риском ССО может потребоваться более тщательный мониторинг [32, 33].

Профилактика и лечение. Профилактика кардиотоксичности должна включать в себя лечение сопутствующих ССЗ и коррекцию модифицируемых факторов риска ССО. Всем пациентам необходимо рекомендовать регулярную умеренную физическую активность, полноценное и сбалансированное питание, отказ от алкоголя и курения.

Стратегии снижения риска ССО включают в себя использование менее кардиотоксичных режимов терапии в случае их не меньшей эффективности, возможности снижения кумулятивной дозы антрациклинов, увеличение длительности инфузии антрациклинов (6–96 ч.), использование липосомальных форм антрациклинов, отказ от одновременного назначения доксорубицина и трастузумаба. В случае высокого риска развития кардиотоксичности требуется консультация кардиолога для подбора кардиопротективной терапии [29].

Решение о лечении развившейся кардиотоксичности должно приниматься мультидисципли-

нарной командой, а сама терапия ССО должна проходить под контролем кардиолога и онколога. Поскольку специфических методов лечения ССЗ, ассоциированных с противоопухолевой терапией, не существует, применяются стандартные методы лекарственной терапии ССЗ. При необходимости вновь использовать препараты, обладающие кардиотоксическим эффектом, следует тщательно взвешивать пользу и риски от планируемого лечения [35].

Фертильность

Благодаря современным успехам в лечении злокачественных новообразований (ЗНО), актуальной становится проблема восстановления фертильности женщин репродуктивного возраста, завершивших противоопухолевое лечение, но не реализовавших ранее репродуктивную функцию.

Этиопатогенез. По литературным данным, от 40 до 50 % больных ранним РМЖ после окончания комплексного лечения хотели бы создать семью [36]. Однако на пути реализации репродуктивных планов возникает ряд проблем.

По данным метаанализа Lambertini и соавт. (2021), вероятность наступления беременности у женщин, имеющих в анамнезе ЗНО, оказалась на 35 % ниже, чем в общей популяции. Наихудшие показатели были отмечены у больных раком шейки матки. При этом у больных РМЖ беременность наступала на 60 % реже, по сравнению с контрольной группой (из 46 780 женщин, включенных в анализ, только 4,2 % пациенток имели в последующем беременность) [37].

В качестве основной причины снижения фертильности рассматривается гонадотоксичность химиотерапевтических препаратов, используемых при лечении РМЖ, и приводящих: к повреждению пула фолликулов, развитию транзиторной или постоянной аменореи, наступлению преждевременной менопаузы и бесплодию. Тенденция последних десятилетий к поздней репродуктивной реализации позволяет рассматривать в качестве косвенных причин снижения фертильности необходимость длительной ГТ, что вынужденно отодвигает срок наступления беременности и, зачастую, приводит к естественному возрастному истощению фолликулярного пула яичников. Современные публикации, посвященные воздействию таргетной и иммунотерапии на фертильность, свидетельствуют о низкой степени гонадотоксичности данных групп лекарственных препаратов, однако для достоверных выводов необходимо продолжение исследований. Также существует распространенное заблуждение о том, что беременность может стимулировать рецидив заболевания [37, 38].

Влияние последующей беременности на онкологические исходы. Данные ряда ретроспективных исследований, а также нескольких метаанализов указывают на то, что наступление беременности после лечения РМЖ не ухудшает онкологические исходы [39–47]. При планировании дизайнов современных исследований возможного влияния последующей беременности на выживаемость пациентов учитывается когнитивное искажение «эффекта здоровой матери» (табл. 4).

По данным все того же метаанализа Lambertini и соавт. (2021), пациенты, имевшие беременность после завершения лечения РМЖ, демонстрировали лучшие показатели БРВ ($OR = 0,66$) и ОВ ($OR = 0,56$), по сравнению с больными, которые не беременели [37]. Схожие данные были получены в более раннем метаанализе Azim и соавт. (2011): беременность после завершения лечения РМЖ приводила к снижению риска смерти на 41 % [48]. При этом такие факторы, как поражение лимфатических узлов, рецепторный статус опухоли, ХТ в анамнезе, временной промежуток от завершения лечения до наступления беременности, носительство мутации BRCA, по данным подгрупповых анализов, не оказывали влияния на результат [37].

Наибольшую обеспокоенность в отношении возможного ухудшения онкологических исходов вызывает развитие беременности в подгруппе пациенток, имеющих гормонозависимый РМЖ. В метаанализе Агессо и соавт. (2023), включившем 3 805 больных гормонозависимым ранним РМЖ, у 1 285 пациенток наступила беременность. В трех исследованиях показано отсутствие различий в БРВ ($OR = 0,96$; 95 % ДИ 0,75–1,24, $p = 0,781$), а в шести исследованиях продемонстрированы лучшие показатели ОВ ($OR = 0,46$; 95 % ДИ 0,27–0,77, $p = 0,005$) в когорте пациенток, имевших беременность после завершения лечения [49].

Традиционно женщинам рекомендуется планировать беременность не ранее, чем через 2 года после установления диагноза РМЖ, т. к. в этот временной промежуток риск раннего рецидива заболевания максимальный [37]. Долгое время отсутствовали данные о безопасности прерывания адъювантной ГТ с целью попытки беременности. В 2023 г. были опубликованы первые результаты исследования POSITIVE, в котором изучалась безопасность прерывания в адъювантной ГТ после 18 до 30 мес. ее приема у молодых пациенток (до 42 лет), получивших комплексное лечение по поводу I–III стадии РМЖ. Для попытки беременности, родоразрешения и грудного вскармливания отводилось 24 мес., затем возобновлялась адъювантная ГТ до запланированного ранее срока. В исследование было

Таблица 4. Обзор исследований влияния последующей беременности на показатели выживаемости больных, получивших комплексное лечение по поводу раннего РМЖ

Авторы	Год	Дизайн (период диагностики РМЖ, гг.)	Медиана наблюдения	n	Наступление беременности после комплексного лечения РМЖ, общее число пациенток в исследовании (%)	Особые характеристики пациенток	Завершение беременностей, число родов/число беременностей (%)	Влияние беременности на БРВ и ОВ
Lambertini et al. [39]	2023	Ретроспективное многоцентровое когортное исследование (2000–2020)	7,8 лет (4,5–12,6)	4732	659/4732 (14 %)	Женщины моложе 40 лет, носительницы мутации BRCA1/2, преобладание больных ТНРМЖ	517/659 (78,5 %)	Беременность не приводит к ухудшению БРВ (ОР 0,99; 95 % ДИ, 0,81–1,20, р = 0,90). ОВ выше в группе пациенток с беременностью в анамнезе (ОР 0,58; 95 % ДИ, 0,40–0,85, р = 0,005)
Vae et al. [40]	2022	Ретроспективное популяционное когортное исследование (2004–2014)	8,2 года (5,8–11)	45765	1826/45765 (4 %)	Женщины моложе 45 лет, подгруппы согласно видам полученной лекарственной терапии	1139/1826 (62,4 %)	ОВ в группе беременности и родов не хуже, чем в контрольной группе (вне зависимости от вида полученной лекарственной терапии (ГТ, ХТ, трастузумаб))
Rauh-Hain et al. [41]	2022	Ретроспективное популяционное когортное исследование (2000–2012)	9,2 лет	30021	553/30021 (1,9 %)	Женщины моложе 45 лет	553/30021 (1,9 %)	5-летняя БРВ в группе беременности выше, чем в контрольной группе (ОР 0,43; 95 % ДИ, 0,24–0,77, р = 0,002)
Anderson et al. [42]	2022	Ретроспективное популяционное когортное исследование (1981–2017)	12,2 лет (15,2–21,1)	5181	Нет данных вне зависимости от числа родов	Женщины моложе 40 лет	290/5181 (5,6 %)	Среди женщин, имевших в анамнезе беременность, завершившуюся родами, ОВ выше, чем в контрольной группе (ОР 0,65; 95 % ДИ, 0,50–0,85, р = 0,002)
Chuang et al. [43]	2020	Ретроспективное популяционное когортное исследование (2002–2014)	4,3 лет	30479	249/30479 (0,8 %)	Женщины моложе 50 лет, преобладание РЭ+ подгруппы (65,4 %)	219/249 (88 %)	Среди женщин, имевших в анамнезе беременность, ОВ выше, чем в контрольной группе (ОР 0,44; 95% ДИ, 0,23–0,84).
Lee et al. [44]	2020	Ретроспективное популяционное когортное исследование (2002–2010)	9 лет	31931	992/31931 (3,1 %)	Женщины моложе 45 лет, нет данных в зависимости от подтипов РМЖ	622/992 (62,7 %)	Беременность приводит к снижению риска рецидива (ОР 0,48; 95 % ДИ, 0,39–0,59, р < 0,001) и риска смерти (ОР 0,48; 95 % ДИ, 0,39–0,59, р < 0,001)
Lambertini et al. [45]	2018	Ретроспективное многоцентровое когортное исследование (1977–2007)	9,6 лет	1207	333/1207 (27,6 %)	Преобладание РЭ+ подгруппы (194/333; 58,3 %) над РЭ– подгруппой (139/333; 41,7 %)	188/333 (56 %)	Беременность не приводит к ухудшению БРВ среди РЭ+ подгруппы (ОР 0,94, 95 % ДИ, 0,70–1,26, р = 0,68) и среди РЭ– подгруппы (ОР 0,75, 95 % ДИ, 0,53–1,06, р = 0,10). Беременность не приводит к ухудшению ОВ среди РЭ+ подгруппы (ОР 0,84, 95 % ДИ, 0,60–1,18, р = 0,32). ОВ выше в РЭ– подгруппе с беременностью в анамнезе (ОР 0,57, 95 % ДИ, 0,36–0,90, р = 0,01)
Iqbal et al. [46]	2017	Ретроспективное популяционное когортное исследование (2003–2014)	5,2 лет	7533	112/7533 (1,5 %)	Женщины моложе 45 лет	Нет данных вне зависимости от числа беременностей	Показатель 5-летней выживаемости в группе беременности выше, чем в контрольной группе (ОР 0,22; 95 % ДИ, 0,10–0,49; р < 0,001)
Valentini et al. [47]	2013	Ретроспективное многоцентровое когортное исследование (1985–2010)	10,2 лет (0,2–26)	1981	53/1981 (2,7 %)	Женщины моложе 45 лет, носительницы мутации BRCA1/2, преобладание больных ТНРМЖ	Нет данных вне зависимости от числа беременностей	Беременность не приводит к увеличению 15-летней смертности от РМЖ (ОР 0,93; 95 % ДИ, 0,27–3,17, р = 0,91)

Примечание: n — количество пациенток, включенных в исследование, БРВ — безрецидивная выживаемость, ОВ — общая выживаемость, ТНРМЖ — трижды негативный рак молочной железы, ДИ — доверительный интервал, РЭ — рецепторы эстрогенов.

Table 4. Review of studies on the effects of subsequent pregnancies on survival rates in patients after breast cancer treatment on early stages

Authors	Year	Study Design (Period of BC Diagnosis, Years)	Median Follow-Up	n	Pregnancies After Comprehensive BC Treatment, No. of Pregnancies/Total Patients in Study (%)	Patient Characteristics	Pregnancies Ending in Live Births, No. of Births/No. of Pregnancies (%)	Effect of Pregnancy on DFS and OS
Lambertini et al. [39]	2023	Retrospective Multicenter Cohort Study (2000–2020)	7.8 years (4.5–12.6)	4,732	659/4,732 (14 %)	Women under 40, BRCA1/2 mutation carriers, predominance of TNBC patients	517/659 (78.5 %)	Pregnancy does not worsen DFS (HR 0.99; 95 % CI, 0.81–1.20, $p = 0.90$). OS is higher in patients with a history of pregnancy (HR 0.58; 95 % CI, 0.40–0.85, $p = 0.005$).
Bae et al. [40]	2022	Retrospective Population-Based Cohort Study (2004–2014)	8.2 years (5.8–11)	45,765	1,826/45,765 (4 %)	Women under 45, subgroups based on types of systemic therapy received	1,139/1,826 (62.4 %)	OS in the pregnancy and childbirth group is not worse than in the control group, regardless of the type of systemic therapy received (hormonal therapy, chemotherapy, trastuzumab).
Rauh-Hain et al. [41]	2022	Retrospective Population-Based Cohort Study (2000–2012)	9.2 years	30,021	553/30,021 (1.9 %)	Women under 45	553/30,021 (1.9 %)	Five-year DFS is higher in the pregnancy group compared to the control group (HR 0.43; 95 % CI, 0.24–0.77, $p = 0.002$).
Anderson et al. [42]	2022	Retrospective Population-Based Cohort Study (1981–2017)	12.2 years (15.2–21.1)	5,181	No data regardless of the number of live births	Women under 40	290/5,181 (5.6%)	Among women with a history of pregnancy resulting in live births, OS is higher compared to the control group (HR 0.65; 95 % CI, 0.50–0.85, $p = 0.002$).
Chuang et al. [43]	2020	Retrospective Population-Based Cohort Study (2002–2014)	4.3 years	30,479	249/30,479 (0.8 %)	Women under 50, predominance of ER+ subgroup (65.4 %)	219/249 (88 %)	Among women with a history of pregnancy, OS is higher compared to the control group (HR 0.44; 95 % CI, 0.23–0.84).
Lee et al. [44]	2020	Retrospective Population-Based Cohort Study (2002–2010)	9 years	31,931	992/31,931 (3.1 %)	Women under 45, no data by BC subtype	622/992 (62.7 %)	Pregnancy reduces the risk of recurrence (HR 0.48; 95 % CI, 0.39–0.59, $p < 0.001$) and mortality (HR 0.48; 95 % CI, 0.39–0.59, $p < 0.001$).
Lambertini et al. [45]	2018	Retrospective Multicenter Cohort Study (1977–2007)	9.6 years	1,207	333/1,207 (27.6 %)	Predominance of ER+ subgroup (194/333; 58.3 %) over ER- subgroup (139/333; 41.7 %)	188/333 (56 %)	Pregnancy does not worsen DFS in the ER+ subgroup (HR 0.94; 95 % CI, 0.70–1.26, $p = 0.68$) or the ER- subgroup (HR 0.75; 95 % CI, 0.53–1.06, $p = 0.10$). Pregnancy does not worsen OS in the ER+ subgroup (HR 0.84; 95 % CI, 0.60–1.18, $p = 0.32$). OS is higher in the ER- subgroup with a history of pregnancy (HR 0.57; 95 % CI, 0.36–0.90, $p = 0.01$).
Iqbal et al. [46]	2017	Retrospective Population-Based Cohort Study (2003–2014)	5.2 years	7,533	112/7,533 (1.5 %)	Women under 45	No data regardless of the number of pregnancies	Five-year survival rate is higher in the pregnancy group compared to the control group (HR 0.22; 95 % CI, 0.10–0.49, $p < 0.001$).
Valentini et al. [47]	2013	Retrospective Multicenter Cohort Study (1985–2010)	10.2 years (0.2–26)	1,981	53/1,981 (2.7 %)	Women under 45, BRCA1/2 mutation carriers, predominance of TNBC patients	No data regardless of the number of pregnancies	Pregnancy does not increase 15-year BC-related mortality (HR 0.93; 95 % CI, 0.27–3.17, $p = 0.91$).

Note: n — number of patients included in the study; DFS — disease-free survival; OS — overall survival; TNBC — triple-negative breast cancer; HR — hazard ratio; CI — confidence interval; ER — estrogen receptor.

включено 516 больных, у 74 % (368/497) женщин наступила беременность, в 86 % (317/368) случаев завершившаяся родоразрешением, в результате чего родились 365 детей. К третьему году наблюдения частота прогрессирования РМЖ в исследуемой группе составила 8,9 %, из которых 4,5 % случаев были представлены отдаленным метастазированием. В контрольной группе, сформированной из участниц исследований TEXT и SOFT, не прерывавших ГТ, данные показатели составили 9,2 % и 5,8 % соответственно. К 4 году наблюдения 76 % больных возобновили ГТ. Таким образом, несмотря на то, что длительная ГТ улучшает показатели выживаемости, кратковременный перерыв в лечении с целью попытки беременности и сама беременность не ухудшают отдаленные онкологические исходы [50].

Профилактика. Представленные данные подчеркивают важность развития программ онкофертильности. Женщинам репродуктивного возраста при потенциально излечимых стадиях РМЖ после определения гистологического, биологического подтипов опухоли и лечебной тактики должна быть предложена консультация врача-репродуктолога с целью оценки необходимости сохранения фертильности и индивидуального подбора подходящего метода. Основным способом сохранения фертильности у женщин репродуктивного возраста является криоконсервация яйцеклеток и/или эмбрионов при наличии полового партнера. При гормонозависимом РМЖ протокол стимуляции овуляции должен быть дополнен профилактикой транзиторной гиперэстрогении. При отказе от стимуляции овуляции гонадотропинами может рассматриваться метод криоконсервации кортикального слоя яичников с целью последующей ортотопической трансплантации ткани для восстановления фертильности. При отсутствии времени на проведение овариальной стимуляции или хирургического забора кортекса яичников возможно применение метода IVM, реализуемого в короткие сроки. Метод IVM (In vitro maturation) представляет собой получение в ходе трансвагинальной пункции незрелых ооцитов и их последующее дозревание в условиях *in vitro*. Каждый из данных методов имеет показания и противопоказания, может быть рекомендован, ориентируясь на конкретную клиническую ситуацию, возраст и показатели овариального резерва женщины [38].

Приверженность лечению

Приверженность (комплаенс) — характеристика способности пациента к следованию рекомендациям медицинского работника по приему лекарственных препаратов, соблюдению диеты,

модификации образа жизни на протяжении неопределенно долгого времени. Наибольшее значение приверженность терапии приобретает в контексте длительного лечения хронических заболеваний, оказывая существенное влияние на отдаленные исходы [51].

Так, при раннем гормонозависимом РМЖ актуальной является проблема низкой приверженности больных адъювантной ГТ. По данным систематического обзора, 26 исследований реальной клинической практики, средний уровень приверженности пятилетней ГТ составил 66 %, при этом от первого к пятому году отмечалось снижение данного показателя на 25 % [52]. Недостаточная приверженность лечению влияет на выживаемость. В рандомизированном исследовании BIG 1-98 было продемонстрировано снижение БРВ в группе больных в постменопаузе, завершивших адъювантную ГТ раньше срока или нерегулярно принимавших препараты [53]. Большинство женщин, прекращавших ГТ досрочно, объясняли свое решение развитием побочных эффектов лечения: для летрозолола наиболее часто раннее прекращение лечения было обусловлено артралгией (33 %), для тамоксифена — тромбозомболическими осложнениями (19 %).

На приверженность терапии влияет множество факторов, которые перечислены в табл. 5.

Пожилой возраст, коморбидность, низкий социальный статус, отсутствие семьи, депрессия, а также побочные эффекты ГТ ассоциированы с худшей приверженностью лечению. Напротив, наличие таких факторов риска как высокая степень злокачественности опухоли и поражение регионарных лимфатических узлов, ХТ в анамнезе повышают приверженность адъювантной ГТ. Также повышению приверженности способствует наблюдение пациента в одном лечебном учреждении, согласно персонализированному плану и осведомленность о важности адъювантной ГТ как этапа комплексного лечения [52].

Приверженность лечению может быть измерена прямыми методами (внешний контроль приема препарата пациентом, определение концентрации препарата в биологических средах) и косвенными методами (врачебный опрос, специальные опросники). При использовании непрямых методов приверженность лечению часто может быть переоценена самим пациентом [51].

Отличительной чертой подходов для улучшения комплаенса должна быть их мультимодальная персонализированная направленность с привлечением различных специалистов (онкологов, терапевтов, психотерапевтов, медицинских психологов, среднего медицинского персонала), а также самого пациента и членов его семьи. Для улучшения приверженности лечению возможно

Таблица 5. Факторы, влияющие на приверженность адъювантной гормонотерапии РМЖ, адаптировано из I. Yussuf и соавт. [52]

Категория приверженности лечению согласно ВОЗ, 2003	Факторы, влияющие на приверженность адъювантной гормонотерапии РМЖ
Социально-экономические факторы	Семейное положение Социально-экономический статус Уровень образования
Факторы, связанные с системой здравоохранения	Регион проживания Тип лечебного учреждения Размер личных расходов пациента на лечение
Факторы, связанные с заболеванием	Размеры опухоли Степень злокачественности опухоли Наличие пораженных регионарных лимфатических узлов
Факторы, связанные с лечением	Объем первичного хирургического лечения Лучевая терапия Химиотерапия Вариант адъювантной ГТ, побочные эффекты и применение симптоматических лекарственных препаратов для их коррекции
Факторы, связанные с особенностями пациента	Возраст на момент установления диагноза Менопаузальный статус Коморбидность Депрессия в анамнезе Понимание пациентом значения адъювантной ГТ как этапа комплексного лечения

Table 5. Factors influencing adherence to adjuvant hormone therapy for breast cancer, adapted from Yussuf I., et al. [52]

WHO 2003 Adherence Category	Factors Influencing Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy for Breast Cancer
Socioeconomic Factors	Marital status Socioeconomic status Level of education
Healthcare System-Related Factors	Region of residence Type of medical institution Out-of-pocket expenses for treatment
Disease-Related Factors	Tumor size Tumor grade Presence of regional lymph node involvement
Treatment-Related Factors	Scope of primary surgical treatment Radiotherapy Chemotherapy Type of adjuvant hormonal therapy, side effects, and the use of symptomatic medications for their management
Patient-Specific Factors	Age at diagnosis Menopausal status Comorbidities History of depression Patient's understanding of the importance of adjuvant hormonal therapy as part of comprehensive treatment

использование новых технологий. Текстовые сообщения, напоминания по телефону, мобильные приложения могут применяться для улучшения соблюдения режима приема лекарств. Психотерапевтическими воздействиями, направленными на улучшение комплаенса, являются психообразование, когнитивно-поведенческая психотерапия, мотивационное интервью, терапия приверженности [54].

Таким образом, низкая приверженность лечению является одним из факторов несоответствия онкологических результатов, которые наблюдаются в клинических исследованиях, по сравнению с исследованиями реальной практики. Совершенствование способов оценки приверженности больных ранним РМЖ и персонали-

зация методов ее повышения являются одной из важных задач лечащего врача.

Дальнейшие перспективы

Больные, перенесшие лечение по поводу раннего РМЖ, часто сталкиваются с физическими, психологическими и социальными трудностями. Больше половины пациентов испытывают депрессивные симптомы [55]. Кроме того, около 21 % пациентов не возвращаются к работе даже спустя два года после завершения лечения [56]. Эти данные подчеркивают недостаточную вовлеченность врачей в рутинную оценку и лечение долгосрочных и отдаленных психосоциальных и физических последствий проведенной

терапии. Одним из способов стабилизации эмоционального состояния пациентов, повышения их самоофективности и приверженности лечению, является привлечение психотерапевтов и медицинских психологов.

В рамках исследования Eden R. Brauer и соавт. (2023) была проведена оценка моделей клинической практики врачей-онкологов [57]. Врачам предлагался опрос, где следовало отметить, какие из аспектов они включают в рутинную практику при работе с пациентами, перенесшими лечение по поводу раннего РМЖ. Опрос включал в себя вопросы об оценке риска рецидива заболевания, предоставлении пациентам плана динамического наблюдения, взаимодействии с врачами других специальностей, скрининг других первичных опухолей, консультации по изменению образа жизни, оценку физических, психосоциальных и других нежелательных явлений, возникших после лечения РМЖ. Несмотря на то, что онкологи говорили о своем активном участии в наблюдении за больными, 6 из 9 основных вышеперечисленных пунктов в свою регулярную клиническую практику включали менее 50 % врачей.

Рекомендации ведущих онкологических обществ не должны ограничиваться сбором анамнеза, физикальным осмотром и использованием визуализирующих методик во время контрольного обследования в ходе динамического наблюдения после проведенного комплексного лечения раннего РМЖ. Для улучшения качества оказания помощи пациентам требуется разработка новых рекомендаций с целью перехода к более персонализированному подходу с учетом всего вышеизложенного [58].

Заключение

Проведенный анализ данных литературы подчеркивает значимость совершенствования стратегий помощи пациентам, завершившим лечение по поводу РМЖ, в практике врача-онколога. Особенно важен индивидуализированный подход к каждому пациенту, учитывая уникальные клинические и биологические характеристики опухолей, а также индивидуально-психологические и психоэмоциональные особенности самих пациентов, уровень их комплаентности. Информирование пациентов об осложнениях, их симптомах и методах коррекции является ключевым моментом в повышении осведомленности и снижении негативных последствий. Совместные усилия врача, пациента и других медицинских специалистов могут способствовать улучшению качества жизни выживших пациентов и результатов борьбы против РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

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 and analysis of data, drafting and revising the manuscript, and checking and providing final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kohler B.A., Sherman R.L., Howlader N., et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(5). pii: djv121.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>.
2. Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., et al. Поздние осложнения проведенной химиотерапии и гормонотерапии при лечении рака молочной железы: общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания (Часть 1). *Вопросы онкологии.* 2024; 70(3): 411-423.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-411-423>. [Semiglazova T.Yu, Ponasenko O.I., Lyaschenko V.A., et al. Late complications of chemotherapy and hormone therapy in the treatment of breast cancer: general weakness, cognitive impairment, peripheral neuropathy, treatment-induced myeloproliferative diseases (part 1). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(3): 411-423.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-411-423>. (In Rus)].
3. 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>.
4. Waqas K., Lima Ferreira J., Tsourdi E., et al. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol.* 2021; 28: 100355.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100355>.
5. Tseng O.L., Spinelli J.J., Gotay C.C., et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018; 10(4): 71-90.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X18759291>.
6. Goldvaser H., Barnes T.A., Šeruga B., et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(1): 10.1093/jnci/djx141.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx141>.
7. Xu J., Cao B., Li C., et al. The recent progress of endocrine therapy-induced osteoporosis in estrogen-positive breast cancer therapy. *Front Oncol.* 2023; 13: 1218206.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1218206>.

8. Lambertini M., Arecco L., Woodard T.L., et al. Advances in the management of menopausal symptoms, fertility preservation, and bone health for women with breast cancer on endocrine therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023; 43: e390442.-DOI: https://doi.org/10.1200/EDBK_390442.
9. Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., et al. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023 (13); #3s2: 45-58.-URL: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-39.pdf>. [Bagrova S.G., Basin E.M., Borzov K.A. et al. Prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant Tumours*. 2023 (13), #32: 45-58.-URL: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-39.pdf>. (In Rus)].
10. Shapiro C.L., Van Poznak C., Lacchetti C., et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019; 37(31): 2916-2946.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01696>.
11. Kwan M.L., Lo J.C., Laurent C.A., et al. A prospective study of lifestyle factors and bone health in breast cancer patients who received aromatase inhibitors in an integrated healthcare setting. *J Cancer Surviv*. 2023; 17(1): 139-149.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-021-00993-0>.
12. Thomas G.A., Cartmel B., Harrigan M., et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity* (Silver Spring). 2017; 25(2): 346-351.-DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.21729>.
13. Kim S.H., Cho Y.U., Kim S.J., et al. The effect on bone outcomes of adding exercise to supplements for osteopenic breast cancer survivors: a pilot randomized controlled trial. *Cancer Nurs*. 2016; 39(2): 144-152.-DOI: <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000245>.
14. Winters-Stone K.M., Dobek J., Nail L.M., et al. Impact + resistance training improves bone health and body composition in prematurely menopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2013; 24(5): 1637-1646.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2143-2>.
15. Prieto-Alhambra D., Servitja S., Javaid M.K., et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: the B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 133(3): 1159-67.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2013-9>.
16. Saarto T., Sievänen H., Kellokumpu-Lehtinen P., et al. Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2012; 23(5): 1601-1612.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1761-4>.
17. Gnani M., Frantal S., Pfeiler G., et al. Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer. *NEJM Evid*. 2022; 1(12): EVIDoA2200162.-DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2200162>.
18. Anastasilakis A.D., Makras P., Yavropoulou M.P., et al. Denosumab discontinuation and the rebound phenomenon: a narrative review. *J Clin Med*. 2021; 10(1): 152.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10010152>.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015; 386(10001): 1353-1361.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).
20. Srikanthan K., Klug R., Tirona M., et al. Creating a biomarker panel for early detection of chemotherapy related cardiac dysfunction in breast cancer patients. *J Clin Exp Cardiol*. 2017; 8(3): 507.-DOI: <https://doi.org/10.4172/2155-9880.1000507>.
21. Greenlee H., Iribarren C., Rana J.S., et al. Risk of cardiovascular disease in women with and without breast cancer: the pathways heart study. *J Clin Oncol*. 2022; 40(15): 1647-1658.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01736>.
22. Lee C.H., Zhang J.F., Yuan K.SP., et al. Risk of cardiotoxicity induced by adjuvant anthracycline-based chemotherapy and radiotherapy in young and old Asian women with breast cancer. *Strahlenther Onkol*. 2019; 195(7): 629-639.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01428-7>.
23. Wu S.P., Tam M., Vega R.M., et al. Effect of breast irradiation on cardiac disease in women enrolled in BCIRG-001 at 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(3): 541-548.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.018>.
24. Doyle J.J., Neugut A.I., Jacobson J.S., et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8597-8605.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.5841>.
25. Upshaw J.N., Ruthazer R., Miller K.D., et al. Personalized decision making in early stage breast cancer: applying clinical prediction models for anthracycline cardiotoxicity and breast cancer mortality demonstrates substantial heterogeneity of benefit-harm trade-off. *Clin Breast Cancer*. 2019; 19(4): 259-267.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.04.012>.
26. Waliany S., Caswell-Jin J., Riaz F., et al. Pharmacovigilance analysis of heart failure associated with anti-HER2 monotherapies and combination regimens for cancer. *JACC CardioOncol*. 2023; 5(1): 85-98.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.007>.
27. Procter M., Suter T.M., de Azambuja E., et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(21): 3422-3428.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0463>.
28. Advani P.P., Ballman K.V., Dockter T.J., et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(6): 581-587.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.8413>.
29. Козьявин Н.А., Мурейко Е.А., Каспаров Б.С., et al. Сердечно-сосудистые осложнения современной лекарственной противоопухолевой терапии: химиотерапии, таргетной и иммунотерапии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. 2023; 82.-ISBN: 978-5-6048250-2-0. [Kozjavin N.A., Mureiko E.A., Kasparov B.S., et al. Cardiovascular complications of modern drug antitumor therapy: chemotherapy, targeted and immunotherapy: a textbook for students in the system of higher and additional professional education. St. Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. 2023; 82.-ISBN: 978-5-6048250-2-0. (In Rus)].
30. Valiyaveetil D., Joseph D., Malik M. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: Causes and mitigation. *Cancer Treat Res Commun*. 2023; 37: 100760.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100760>.
31. Darby S.C., McGale P., Taylor C.W., et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*.

- 2005; 6(8): 557-565.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70251-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70251-5).
32. Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козьявин Н.А., et al. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017; 13(3): 17-27.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27>. [Semiglazova T.Yu., Teletaeva G.M., Kozyavin N.A., et al. Diagnosis and prevention of cardiotoxicity in patients with breast cancer from the standpoint of an oncologist and a cardiologist. Tumors of female reproductive system. 2017; 13(3): 17-27.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-3-17-27>. (In Rus)].
 33. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43(41): 4229-4361.-DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
 34. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1215-1221.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1215>.
 35. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., et al. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (13), #3s2: 86-111.-URL: <https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-42.pdf>. [Vicenya M.V., Ageev F.T., Orlova R.V., et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant Tumours*. 2023; (13) #3s2: 86-111.-URL: <https://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/2023-42.pdf>. (In Rus)].
 36. Gerstl B., Sullivan E., Ives A., et al. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018; 18(1): e79-e88.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.06.016>.
 37. Lambertini M., Blondeaux E., Bruzzone M., et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2021; 39(29): 3293-3305.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00535>.
 38. Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I., et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020; 31(12): 1664-1678.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>.
 39. Lambertini M., Blondeaux E., Agostinetti E., et al. Pregnancy after breast cancer in young BRCA carriers: an international hospital-based cohort study. *JAMA*. 2023; e2325463.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.25463>.
 40. Bae S.Y., Lee J., Lee J.S., et al. Prognosis of pregnancy after breast cancer diagnosis according to the type of treatment: A population-based study in Korea by the SMARTSHIP group. *Breast*. 2022; 63: 46-53.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.005>.
 41. Rauh-Hain J.A., Zubizarreta J., Nitecki R., et al. Survival outcomes following pregnancy or assisted reproductive technologies after breast cancer: A population-based study. *Cancer*. 2022; 128(17): 3243-3253.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.34371>.
 42. Anderson R.A., Lambertini M., Hall P.S., et al. Survival after breast cancer in women with a subsequent live birth: Influence of age at diagnosis and interval to subsequent pregnancy. *Eur J Cancer*. 2022; 173: 113-122.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.048>.
 43. Chuang S.C., Lin C.H., Lu Y.S., et al. Mortality of pregnancy following breast cancer diagnoses in taiwanese women. *Oncologist*. 2020; 25(2): e252-e258.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0451>.
 44. Lee M.H., Kim Y.A., Hong J.H., et al. Outcomes of pregnancy after breast cancer in Korean women: a large cohort study. *Cancer Res Treat*. 2020; 52(2): 426-437.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2018.382>.
 45. Lambertini M., Kroman N, Ameye L., et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(4): 426-429.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx206>.
 46. Iqbal J., Amir E., Rochon P.A., et al. Association of the timing of pregnancy with survival in women with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3(5): 659-665.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0248>.
 47. Valentini A., Lubinski J., Byrski T., et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 142(1): 177-185.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2729-1>.
 48. Azim H.A. Jr., Santoro L., Pavlidis N., et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 74-83.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.007>.
 49. Arecco L., Blondeaux E., Bruzzone M., et al. Safety of pregnancy after breast cancer in young women with hormone receptor-positive disease: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2023; 8(6): 102031.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102031>.
 50. Partridge A.H., Niman S.M., Ruggeri M., et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. *N Engl J Med*. 2023; 388(18): 1645-1656.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212856>.
 51. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., et al. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. Под ред. Николаева Н.А., Мартынова А.И., Скирденко Ю.П. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2022; 224.- ISBN: 978-5-91327-746-6. [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P., et al. Adherence to treatment. Russian national guidelines. Ed. Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2022; 224.-ISBN: 978-5-91327-746-6. (In Rus)].
 52. Yussof I., Mohd Tahir N.A., Hatah E., et al. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *Breast*. 2022; 62: 22-35.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.012>.
 53. Chirgwin J.H., Giobbie-Hurder A., Coates A.S., et al. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the breast international group 1-98 trial of tamoxifen and letrozole, alone and in sequence. *J Clin Oncol*. 2016; 34(21): 2452-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8619>.
 54. Bright E.E., Finkelstein L.B., Nealis M.S., et al. A systematic review and meta-analysis of interventions to promote adjuvant endocrine therapy adherence among breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2023; 41(28): 4548-4561.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00697>.
 55. Charles C., Bardet A., Larive A., et al. Characterization of depressive symptoms trajectories after breast cancer diagnosis in women in France. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(4): e225118.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.5118>.

56. Dumas A., Vaz Luis I., Bovagnet T., et al. Impact of breast cancer treatment on employment: results of a multicenter prospective cohort study (CANTO). *J Clin Oncol.* 2020; 38(7): 734-743.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01726>.
57. Brauer E.R., Long E.F., Petersen L., et al. Current practice patterns and gaps in guideline-concordant breast cancer survivorship care. *J Cancer Surviv.* 2023; 17(3): 906-915.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11764-021-01152-1>.
58. Каспаров Б.С., Ковлен Д.В., Семиглазова Т.Ю., et al. Исследование эффективности персонализированной реабилитации больных операбельным раком предстательной железы. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(3): 422-428.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-422-428>. [Kasparov B.S., Kovlen D.V., Semiglazova T.Yu., et al. Study on the effectiveness of personalised rehabilitation of patients with operable prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(3): 422-428.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-3-422-428>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 28.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 03.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах/ Author Information / ORCID

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>, SPIN-code: 9773-3759.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>, SPIN-code: 7831-3845.

Варвара Андреевна Лященко / Varvara A. Lyaschenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7141-6286>, SPIN-code: 9002-5110.

Шейда Раджабалиевна Абдуллаева / Sheida R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528>, SPIN-code: 8852-4848.

Татьяна Ивановна Кудряшова / Tatiana I. Kudriashova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X>, SPIN-code: 3538-9987.

Надежда Александровна Бриш / Nadezhda A. Brish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-1048>, SPIN-code: 4291-9496.

Юлия Владимировна Алексеева / Yuliya V. Alekseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5609-1237>, SPIN-code: 5787-5740.

Антон Андреевич Крутов / Anton A. Krutov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4504-4974>, SPIN-code: 5006-2345.

Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>, SPIN-code: 3925-8660.

Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>, SPIN-code: 2564-9233.

Никита Александрович Козявин / Nikita A. Koziavin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2759-4817>.

Ольга Евгеньевна Лавринович / Olga E. Lavrinovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>, SPIN-code: 7239-5933.

Татьяна Артуровна Караваева / Tatiana A. Karavaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>, SPIN-code: 4799-4121.

Елена Александровна Ульрих / Elena A. Ulrikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>, SPIN-code: 1110-1844.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221>, SPIN-code: 6786-9577.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823>, SPIN-code: 1789-1260.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>, SPIN-code: 2448-7506.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>, SPIN-code: 3874-9539.





© М.О. Десятов^{1,2,3}, И.Г. Сергеева¹, С.В. Сидоров¹, У.А. Боярских²,
 М.Ю. Федянин^{4,5,6}, М.Л. Филипенко²

Молекулярные механизмы кожной токсичности ингибиторов EGFR

- ¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Российская Федерация
²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация
³Общество с ограниченной ответственностью «Центр персонализированной медицины», г. Новосибирск, Российская Федерация
⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
⁶Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский многопрофильный клинический центр» Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

© Mikhail O. Desyatov^{1,2,3}, Irina G. Sergeeva¹, Sergey V. Sidorov¹, Ulyana A. Boyarskikh²,
 Mikhail Yu. Fedyanin^{4,5,6}, Maxim L. Filipenko²

Molecular Mechanisms of the EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity

- ¹Novosibirsk State University, Novosibirsk, the Russian Federation
²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, the Russian Federation
³LCC Personalized Medicine Centre, Novosibirsk, the Russian Federation
⁴Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
⁵Federal State Budgetary Institution National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
⁶Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka» of the Moscow Department of Health, Moscow, the Russian Federation

В последние годы терапия онкологических заболеваний с применением ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) стала рутинной. Однако, несмотря на ее высокую эффективность, пациенты часто сталкиваются с различными нежелательными побочными реакциями, среди которых одно из центральных мест занимает кожная токсичность. Уменьшение ее проявлений для более комфортного лечения пациента требует от ученых и врачей понимания причин ее возникновения. В презентуемом литературном обзоре мы попытались проанализировать описанные на настоящий момент молекулярные механизмы возникновения кожной токсичности. Обобщая опубликованные данные, можно выделить три основных механизма этого процесса: прямое ингибирование тонко сбалансированных между собой процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, активация различных ветвей патологического иммунного ответа и присоединение инфекционного процесса как следствие нарушения барьерной функции кожи. Существующие данные позволяют нам предположить, что состав микробиоты кожи может являться одним из возможных факторов, модулирующих выраженность иммунных реакций. Это предположение требует дальнейших исследований и, потенциально, может дать нам дополнительную мишень для терапевтического воздействия с целью уменьшения кожных токсических реакций, а также помочь в поиске их диагностических маркеров.

Ключевые слова: рецептор эпидермального фактора роста (EGFR); акнеподобная сыпь; таргетная терапия; кожная токсичность

In recent years, the use of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in cancer treatment has become common practice. However, despite its high efficacy, patients often experience a variety of negative side effects, with skin toxicity being one of the main concerns. In order to minimize its manifestations and make the patient's treatment more comfortable, scientists and doctors need to understand why it occurs. In this review, we aimed to summarize the currently known molecular mechanisms of cutaneous toxicity. Based on the available data, three main mechanisms of this processes can be identified: the direct inhibition of the finely balanced processes of keratinocyte proliferation and differentiation, the activation of various branches of the pathological immune response, and the development of an infectious process due to the violation of the barrier function of the skin. Current evidence suggests that the composition of the skin microbiota may be one of the possible factors modulating the intensity of immune responses. Further research is needed to confirm this hypothesis, as it may provide a novel target for therapeutic intervention to reduce skin toxic responses and aid in the search for associated diagnostic markers.

Keywords: epidermal growth factor receptor (EGFR); acneiform eruptions; molecular targeted therapy; skin toxicity

Для цитирования: Десятов М.О., Сергеева И.Г., Сидоров С.В., Боярский У.А., Федянин М.Ю., Филипенко М.Л. Молекулярные механизмы кожной токсичности ингибиторов EGFR. Вопросы онкологии. 2025; 71(1): 35-44.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2053

For Citation: Mikhail O. Desyatov, Irina G. Sergeeva, Sergey V. Sidorov, Ulyana A. Boyarskikh, Mikhail Yu. Fedyanin, Maxim L. Filipenko. Molecular mechanisms of the EGFR inhibitor-induced skin toxicity. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 35-44. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2053

✉ Контакты: Десятов Михаил Олегович, desmiol91@gmail.com

Введение

В настоящее время опухолевые заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в мире. Поиск новых эффективных подходов к их лечению является постоянно востребованной областью фундаментальной науки и клинических исследований. Поразительные достижения в области установления молекулярных механизмов развития онкологических заболеваний в последние несколько десятилетий привели к появлению множества одобренных для клинического использования таргетных методов лечения рака, направленных на опухолевые клетки со специфическим молекулярным фенотипом. Ожидалось, что таргетная терапия не вызовет побочных эффектов, но эти ожидания оказались слишком оптимистичными. Классические нежелательные явления, вызванные химиотерапией, такие как алопеция, миелосупрессия, мукозиты, тошнота и рвота, сменились дерматологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, эндокринными, глазными и легочными токсическими реакциями у пациентов, получающих таргетную терапию.

Токсичность таргетной терапии при использовании различных лекарственных препаратов отличается, но общие побочные эффекты включают кожную сыпь, диарею и стоматит. Они оказывают значительное влияние на выживаемость и качество жизни. Большинство пациентов, получающих таргетную терапию, нуждаются в помощи для предотвращения и уменьшения токсичности. Понимание молекулярных механизмов развития нежелательных токсичных явлений является основой поиска эффективных методов их профилактики и терапевтических подходов, направленных на их уменьшение.

Ингибиторы EGFR

Одним из распространенных молекулярных механизмов развития опухолевых заболеваний является соматическая активация сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который играет ключевую роль в регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток млекопитающих. В последние десятилетия таргетная терапия различных типов опухолей с помощью ингибиторов EGFR (EGFRi) уверенно вошла в рутинную клиническую практику, доказав свою эффективность.

По механизму действия ингибиторы EGFR можно разделить на 2 группы: моноклональные антитела (МКА), специфически связывающиеся с рецептором EGFR на поверхности клетки и ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), блокирующие тирозинкиназную активность рецептора EGFR, что препятствует передаче сигналов внутри клетки.

Первыми МКА в клиническую практику вошли цетуксимаб и панитумумаб около 15 лет назад. Цетуксимаб является химерным производным моноклонального мышиного антитела C225 и константной части IgG1 человека. За счет наличия «чужеродного» компонента в большинстве случаев возникают побочные реакции на введение препарата, наиболее распространенными являются дерматологические реакции. В отличие от своего предшественника, панитумумаб является полностью основанным на IgG человека антителом, и частота аллергических реакций, соответственно, значительно ниже. Несмотря на то, что имеются более современные препараты, такие как нимотузумаб, являющийся гуманизированным мышиным антителом, или нецитумумаб, обладающие меньшей токсичностью, применение цетуксимаба и панитумумаба остается безальтернативным в повседневной практике [1, 2].

Для терапии, направленной на внутриклеточный ферментативный домен EGFR, применяются низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, которые делятся на обратимые и необратимые (по механизму связывания). К обратимым ингибиторам относят препараты первого поколения: эрлотиниб и gefитиниб, показавшие свою эффективность при лечении немелкоклеточного рака легкого. Они селективно связываются с АТФ-связывающим доменом EGFR, тем самым блокируя процесс аутофосфорилирования. К необратимым ингибиторам относят 2 и 3 поколения препаратов, которые образуют связь с внутриклеточным доменом с формированием прочных ковалентных связей. Представителем второго поколения является афатиниб. В отличие от первого поколения данный препарат блокирует не только EGFR, но и другие рецепторы семейства ErbB, например, HER2. Представителем третьего поколения является осимертиниб. Преимущество третьего поколения заключается в чувствительности к этому препарату опухолей с мутацией EGFR T790M, наличие которой обуславливает резистентность к ингибиторам EGFR 1 и 2 поколения [3–7].

Кожная токсичность, связанная с ингибиторами EGFR

Самые ранние и наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с ингибиторами EGFR, проявляются на коже. Дерматологическая токсичность в основном включает воспалительную папулопустулярную сыпь, возникающую в течение первых 2–4 нед. лечения, сопровождающуюся зудом и ксерозом. Частота возникновения акнеподобной сыпи при применении цетуксимаба 70–73 %, панитумумаба — 60–90 %, эрлотиниба — 60–75 %, гефитиниба — 38–47 %, афатиниба — 73–78 %, осимертиниба — до 45 %.

Поражения кожи обычно возникают на лице, коже головы и верхней части груди и спины, но не исключены и другие локации. Другие побочные эффекты включают паронихию и изменения волос с алопецией кожи головы. Следует отметить, что пациенты с дерматологическими токсическими эффектами после лечения имеют высокую распространенность кожных бактериальных инфекций [8–12].

Jing Li и Hengxiu Yan провели метаанализ 65 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 25 994 пациентов, и показали, что кожная токсичность на фоне применения МКА (цетуксимаба и панитумумаба) развивалась в 77,1 % случаев. Причем относительный риск возникновения акнеподобной сыпи составил 8, ладонно-подошвенного синдрома — 1,56, сухости кожи — 4,6, мукозитов — 1,6 [13].

В другом исследовании Jing Li и Wenxia Sun провели метаанализ 24 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 13 319 пациентов, получавших лечение гефитинибом, эрлотинибом, афатинибом, а также дакомитинибом, лапатинибом и нератинибом. Было показано, что кожная токсичность развивалась у 46,9 % пациентов, а относительный риск возникновения акнеподобной сыпи составил 3,15, зуда кожи — 2,09, сухости кожи — 3,93 [14].

Морфологическая характеристика кожных поражений

В ряде исследований изучалось гистологическое строение кожи пациентов на фоне терапии с применением ингибиторов EGFR, а именно: цетуксимаба, гефитиниба, панитумумаба, лапатиниба, эрлотиниба. Для цетуксимаба основными гистологическими проявлениями являлись: поверхностный фолликулит, акантолиз и появление воспалительного клеточного инфильтрата вокруг основания волоса фолликула [15]. Основными особенностями гистологического строения кожи на фоне приема гефитиниба являлись: истончение рогового слоя эпидермиса,

закупорка волосяных фолликулов и появление в них микроорганизмов [16]. При сравнении кожной токсичности цетуксимаба, панитумумаба, лапатиниба и эрлотиниба, было показано, что основными гистологическими изменениями кожи являются: атрофия эпидермиса, лейкоцитарная инфильтрация фолликулов и дискератоз, а также появление бактериальных конкрементов в волосяных фолликулах. Кроме этого, применение эрлотиниба вызывало изменения дифференцировки клеток волосяных фолликулов и сальных желез в коже, инфильтрацию дендритными клетками, Т-лимфоцитами и макрофагами. Примечательным является то, что данные изменения волосяных фолликулов и сальных желез фиксировались не только на пораженной коже, но и на коже без клинических проявлений кожной токсичности [17, 18].

Гистологический анализ кожных реакций при применении EGFRi позволяет выявить четкие дозозависимые закономерности. На фоне приема EGFRi меняется нормальный клеточный состав кожи, наблюдается инфильтрация CD4 положительными Т-лимфоцитами и CD1a-положительными клетками Лангерганса. На пораженных участках изменения включают фолликулиты за счет инфильтрации миелоидными клетками, включая макрофаги и активированные дендритные клетки. EGFRi оказывают воздействие на рост и дифференцировку клеток всех волосяных фолликулов и сальных желез как на пораженной, так и на непораженной коже, вызывая изменения, связанные с воспалением [19, 20].

Несмотря на сходство клинических проявлений, акне и кожная токсичность на фоне терапии EGFRi имеют различия в механизмах. В случае акне основной процесс связан с гиперплазией сальных желез и высвобождением липидов в просвет фолликула, что приводит к образованию комедонов и избыточному росту бактерий, например, *Propionibacterium acnes*. Это, в свою очередь, приводит к нарушению целостности стенки фолликула и притоку нейтрофилов, как следствие, образованию пустул. При кожной токсичности происходит повреждение сальных желез и фолликулярного эпителия, ведущее к изменениям в росте и дифференцировке клеток эпидермиса и вызывающее воспалительный ответ с мононуклеарной лейкоцитарной инфильтрацией в пораженных участках [17].

Роль сигнального пути EGFR в жизни эпидермиса

EGFR экспрессируется в кератиноцитах, дендритных клетках и клетках соединительной ткани кожи, а также в сальных и потовых железах,

волосных фолликулах. Он вовлечен в регуляцию пролиферации, апоптоза, миграции и дифференцировки клеток эпидермиса. Суммарно роль EGFR в поддержании нормальных функций эпидермиса отображена на рис. 1.

Эпидермис состоит из базального, шиповатого, зернистого, блестящего и рогового слоев, что напрямую отражает направление созревания и дифференцировки кератиноцитов в процессе формирования кожного барьера. Исследования на нокаутных по гену *EGFR* мышах показали, что наиболее чувствительны к этому событию глиальные и эпителиальные клетки, включая кератиноциты [21]. В базальном слое EGFR ответственен за пролиферацию и миграцию кератиноцитов, а также ингибирование апоптоза в супрабазальных кератиноцитах [22]. В то же время на более поздних этапах жизни кератиноцитов EGFR регулирует их терминальную дифференцировку посредством активации сигнального пути фосфолипазы C- γ 1 и протеинкиназы C [23]. Баланс пролиферации кератиноцитов, дифференцировки кератиноцитов и их десквамации имеет решающее значение для поддержания эпидермального барьера и обеспечения его непрерывного обновления. Нормальная активация передачи сигналов EGFR способствует заживлению ран, подавляет воспаление.

В настоящее время молекулярные механизмы кожной токсичности EGFRi до конца не ясны. Однако, очевидно, что первично она развивается в результате ингибирования EGFR в нормальных клетках, среди которых кератиноциты являются наиболее важной и исследованной мишенью.

Дифференцировка кератиноцитов и нарушение целостности барьерной функции

EGFRi непосредственно влияют на рост базальных кератиноцитов, приводя к переключению кератиноцитов из пролиферативного фенотипа в дифференцирующийся, о чем свидетельствует снижение окрашивания Ki67 и увеличение экспрессии филагтрина, десмоглеина-1 и инволюкрина по сравнению с контролем [24]. Это вызывает их преждевременную дифференцировку и, как следствие, нарушения в формировании рогового слоя и его истончение [25, 26].

Рассматривая целостность барьера, который формируют кератиноциты, важно отметить механизмы адгезии этих клеток. Одними из элементов, обеспечивающих формирование межклеточных соединений, являются клаудины — небольшие трансмембранные белки, размером 20–27 кДа, которые обладают ключевой ролью для формирования стабильного кожного барьера. При применении гефитиниба наблю-

далось нарушение целостности барьера за счет снижения уровня клаудина-1 и клаудина-4 и увеличения экспрессии клаудина-2 в кератиноцитах [27]. В экспериментах с клеточной культурой кератиноцитов HaCaT гефитиниб снижал экспрессию мРНК и белков различных липогенных ферментов для синтеза жирных кислот, холестерина и керамидов [28]. Такой эффект может еще больше снижать барьерную функцию кожи у онкологических больных, получающих EGFRi.

Наверное, одним из прекрасных примеров демонстрации эффекта ингибирования EGFR является описание ребенка с гомозиготной миссенс-мутацией, инактивирующей *EGFR* (с. 1283G>A; р.Gly428Asp), с пожизненным воспалением, поражающим кожу, кишечник и легкие [29]. В течение первого года жизни у пациента на коже появились эрозии, сухие чешуйки и алопеция. Впоследствии появились многочисленные папулы и пустулы похожие на сыпь, которая наблюдается у пациентов, получающих препараты, ингибирующие EGFR. Экспрессионный анализ показал преждевременную терминальную дифференцировку кератиноцитов и активацию воспалительного и врожденного иммунного ответа. Клинические проявления мутации р.Gly428Asp демонстрируют некоторое сходство с фенотипом мышей с нокаутом *EGFR* [30].

Иммунные реакции

Одной из ключевых функций кератиноцитов и иммунных клеток кожи является их способность распознавать патогены и реагировать на них, инициируя иммунный ответ. В этом процессе участвуют антигенпрезентирующие клетки, Т-лимфоциты, тучные клетки и макрофаги. В ответ на иммунологические и воспалительные стимулы кератиноциты вырабатывают широкий спектр иммунных медиаторов. Они играют решающую роль в координации связи и взаимодействия между кератиноцитами и иммунными клетками кожи. Иммунные медиаторы способствуют активации соответствующих адаптивных иммунных реакций, обеспечивая эффективную ликвидацию патогенов и поддержание гомеостаза кожи. Когда взаимодействие между кератиноцитами и Т-лимфоцитами нарушается, возникает дисрегуляция иммунного ответа, приводящая к активации воспаления. Понимание взаимодействия между кератиноцитами и иммунными клетками кожи имеет первостепенное значение для объяснения патогенеза воспалительных заболеваний кожи, к которым мы отчасти можем отнести и EGFRi-опосредованную токсичность [31, 32].

К настоящему времени опубликовано достаточно большое количество исследований,

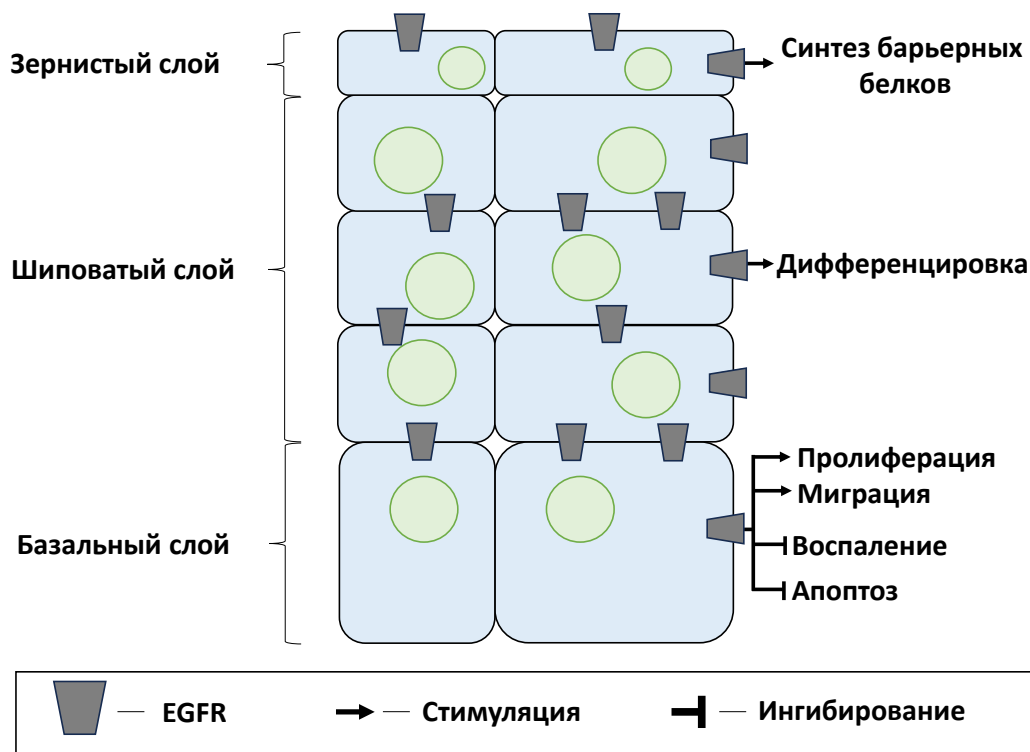


Рис. 1. Роли EGFR в поддержании нормального функционирования эпидермиса, нарушающиеся при терапии EGFRi
 Fig. 1. Role of EGFR in maintaining normal epidermal function disrupted by EGFR inhibitor therapy

свидетельствующих, что EGFR оказывает значительное регуляторное влияние на воспалительные реакции в коже, позитивно действуя на врожденную иммунную защиту и ингибируя чрезмерную секрецию провоспалительных медиаторов кератиноцитами [22, 33]. Иммуногистохимический анализ ранних стадий сыпи, вызванной EGFRi у пациентов, проведенный в исследовании Lichtenberger с соавт., показал наличие воспалительного инфильтрата с выраженным скоплением макрофагов, внутриэпидермальных клеток Лангерганса и большим количеством CD4+ и CD8+ Т-клеток, которые не обнаруживаются в здоровой коже, редких нейтрофилов и тучных клеток [34]. Также наблюдалось значительное повышение уровней провоспалительных хемокинов CCL27, CXCL14, CCL5 и CCL2 при кожных поражениях (сыпи) у пациентов, получавших эрлотиниб. Соответственно, CCL2, CCL5 и CCL27 были также повышены и в кератиноцитах мышей с дефицитом *EGFR*. Дальнейшие эксперименты на мышях с выключением *EGFR* в клетках эпидермиса показали, что отсутствие В-клеток и Т-лимфоцитов не уменьшало воспаление кожи, что указывает на ведущую роль врожденного иммунного ответа. В то же время применение ингибиторов тучных клеток снижало воспаление, что позволило предположить для этого типа клеток одну из центральных ролей в развитии EGFRi-опосредованной токсичности.

В исследовании Mascia с соавт. при тестировании плазмы крови пациентов до и после лечения гефитинибом также наблюдали изменения в уровне хемокинов и количестве лейкоцитов, связанные с распространенностью сыпи или наличием зуда [35]. У нокаутных по *EGFR* в эпидермисе мышей они также обнаружили повышенную экспрессию мРНК хемокинов, связанную с ранней инфильтрацией макрофагами и тучными клетками, и более поздней инфильтрацией эозинофилами, Т-клетками и нейтрофилами. Однако в их экспериментах только локальная супрессия макрофагов приводила к уменьшению симптомов кожного воспаления, что, впрочем, не противоречит центральной роли реакции кератиноцитов и врожденного иммунитета на ингибирование EGFR.

Таким образом, нарушение передачи сигналов EGFR приводит к неконтролируемому воспалительному каскаду, нарушению кожного барьера и антимикробной защиты. Это подразумевает, что воспаление может усиливаться и поддерживаться вторичными инфекциями.

Роль инфекционных агентов

Одним из последствий применения ингибиторов EGFR является нарушение естественных иммунных реакций, вызываемых нормальной микрофлорой кожи, которое вызывает снижение экспрессии β-дефензина комменсальными микро-

организмами, что приводит к повышению восприимчивости к патогенной микрофлоре. У пациентов с папулезно-пустулезными высыпаниями в процессе EGFRi терапии наблюдалось значительное снижение выработки β -дефенинов hBD1 и hBD3 и незначительное снижение выработки hBD2 [36], что может провоцировать развитие инфекционных осложнений. И действительно, при анти-EGFR терапии у 38 % пациентов (из 221) были выявлены признаки инфекции в местах проявления дерматологической токсичности, у 22,6 % их причиной был золотистый стафилококк [11]. В работе Amitay-Laish и соавт. анализировали 13 пациентов с папулезно-пустулезной реакцией после приема EGFRi. В ранней фазе *Staphylococcus aureus* был высеян у 7 пациентов из зон поражения и у всех в поздней фазе кожной токсичности. Лечение топическими стероидными препаратами с антибиотиками или без них давало явное улучшение кожных симптомов в течение нескольких дней, что подтверждает значительную роль вторичной инфекции в развитии кожной токсичности при применении EGFRi [37]. В работе Lichtenberger с соавт. пустулезные высыпания пациентов, получавших эрлотиниб, имели бактериальную колонизацию в 70 % случаев. В подавляющем большинстве случаев это также был золотистый стафилококк (53,6 %) или энтеробактерии (17,9 %) [34]. Авторы исследовали экспрессию антимикробных пептидов (AMP) и показали супрессию β -дефенина-3 (hBD3), кателицидина LL37 и рибонуклеазы 7 (RNase 7). Более того, кондиционированная среда культивирования первичных кератиноцитов человека, обработанных эрлотинибом, имела сниженную бактерицидную активность в отношении клинических изолятов золотистого стафилококка. Экспрессия клаудина-1 была также значительно снижена в пораженной коже. Клаудины (CLDNs) являются наиболее важными компонентами герметичных соединений

зрелых кератиноцитов, их дисфункция приводит к формированию aberrантного рогового слоя с нарушенной барьерной функцией [38]. Все это свидетельствует о том, что применение EGFRi может влиять на дифференцировку клеток эпидермиса и нарушать защитный барьер, что приводит к постепенному повышению проницаемости и кожным инфекциям.

Инвазия патогенными микроорганизмами в результате нарушения целостности барьера кожи вызывает синтез кератиноцитами таких цитокинов, как интерлейкин-6, интерлейкин-18, интерлейкин-23, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и фактор некроза опухоли- α (ФНО). Эти цитокины обладают провоспалительными свойствами и вносят значительный вклад в стимуляцию, дифференцировку и привлечение воспалительных клеток в дермальный слой кожи. Кроме того, они также играют важную роль в активации Т-хелперов, тем самым дополнительно усиливая иммунный ответ кожи [32, 39, 40].

Satoh и соавт. показали механизм возникновения угревой сыпи на коже, при котором ингибиторы EGFR взаимодействуют с кожной комменсальной бактерией *Cutibacterium acnes*, индуцируя IL-36 γ в кератиноцитах посредством комбинированного действия факторов транскрипции KLF4 и NF- κ B на промотор гена *IL-36 γ* , экспрессия которого приводит к дальнейшему рекрутированию нейтрофилов [41]. В дополнение к объяснению пустулезной и фолликулоцентрической морфологии высыпаний, вызванных ингибиторами EGFR, этот механизм дает обоснование давней практике лечения антибиотиками. Ведь профилактическое применение доксициклина и миноциклина снижает тяжелую кожную токсичность для пациентов на фоне терапии EGFRi, не ухудшая выживаемость и не увеличивая любую другую токсичность.

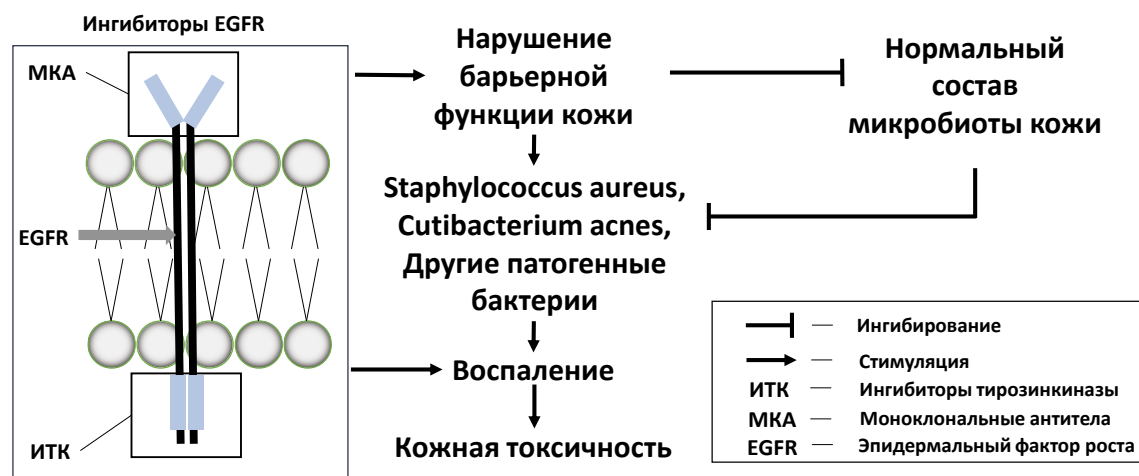


Рис. 2. Связь ингибирования EGFR, микробиоты и развития кожной токсичности
 Fig. 2. Relationship between EGFR inhibition, microbiota and development of skin toxicity

Можно предположить, что другие патогенные бактерии, включая часто высеваемый из EGFR-индуцированной сыпи золотистый стафилококк, могут стимулировать патологический процесс по схожему сценарию. Рассматривая патогенные и потенциально патогенные бактерии, нужно отметить, что комменсальные микроорганизмы обычно не вызывают патогенной воспалительной реакции. Так, *Staphylococcus epidermidis* индуцирует продукцию дефензинов, тем самым активируя защитный иммунитет, а также подавляет TLR3-опосредованную воспалительную реакцию путем активации TLR2. Взаимодействие различных компонентов, секретируемых нормальной микробиотой кожи, с кератиноцитами и иммунными клетками играет решающую роль в заживлении ран, восстановлении барьерной функции кожи, супрессии патогенных микроорганизмов [42]. Тот факт, что комменсальные микроорганизмы обладают функцией поддержания иммунного гомеостаза, позволяет предположить, что микробиом кожи напрямую вовлечен в процесс формирования кожной токсичности. Количественные и качественные изменения микробиоты кожи могут вести к дисфункции иммунной системы хозяина, что, возможно, является причиной или модулятором воспалительных заболеваний кожи. Например, воспаление кожи при атопическом дерматите связано с уменьшением количества *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* и *Prevotella*, а также увеличением количества стафилококков, особенно золотистого [43]. Было показано, что сокращение разнообразия микробиома, сопровождающееся увеличением количества золотистого стафилококка, коррелирует с тяжестью протекания атопического дерматита [44]. Изменения состава микробиоты кожи зафиксированы у пациентов с тяжелыми формами акне, они касаются комменсалов *Propionibacteriaceae*, *Staphylococcaceae* и *Enterococcaceae*, что свидетельствует о важности баланса для контроля воспалительного процесса [45]. Связь ингибирования EGFR, микробиоты и развития кожной токсичности отображены на рис. 2.

До настоящего времени микробиом кожи был изучен при атопическом дерматите, себорейном дерматите, псориазе, акне и розацеа. Исследования, посвященные возможной взаимосвязи между изменениями в составе микробиома и их влиянием на кожные заболевания, позволили бы улучшить понимание развития, диагностики и терапии этих заболеваний. Логично предположить роль дисбаланса микробиома кожи и в EGFR-опосредованном воспалении кожи. Идентификация бактериальных маркеров, ассоциированных с этим процессом, способствовала бы раскрытию молекулярных механизмов его разви-

тия, ускорила бы его диагностику и, возможно, сделала его лечение более эффективным.

Заключение

В настоящее время мы не имеем общепринятого консенсусного мнения, описывающего механизмы развития кожной токсичности при применении ингибиторов EGFR и объясняющего пеструю картину ее фенотипических проявлений. Опубликованные к настоящему моменту времени данные позволяют выделить несколько ключевых физиологических систем, нарушения нормального функционирования которых, вероятно, играют ключевую роль в развитии кожной токсичности. Первая система — регуляция пролиферации и дифференцировки кератиноцитов кожи посредством EGFR сигнального пути. Вторая — взаимодействие кератиноцитов и иммунной системы с целью эффективного противодействия инфекциям и репарации повреждений кожи. Наконец, третьим компонентом являются сами инфекционные агенты, сегодня уже рассматриваемые в контексте их существования в микробиоте кожи, которая играет важное значение в модулировании как врожденной иммунной системы, так и адаптивной. Ингибиторы EGFR могут непосредственно вносить дисбаланс в функционирование первых двух систем, а компоненты микробиоты модулируют развивающуюся кожную токсичность. Дальнейшие исследования, безусловно, помогут установлению более точных ролей вышеописанных систем, а также выявлению потенциальных мишеней для терапевтического воздействия с целью уменьшения кожной токсичности при применении ингибиторов EGFR у пациентов онкологического профиля.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Поддержано в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № 121031300045-2.

Financing

The study was supported by the Russian state-funded project for the ICBFM SB RAS (Grant No. 121031300045-2).

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 and interpretation of data for the work, drafting and revision of 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

- Trivedi S., Srivastava R.M., Concha-Benavente F., et al. Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences antitumor cellular immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(21): 5229-5237.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2971>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217441>.
- Bagchi A., Haidar J.N., Eastman S.W., et al. Molecular basis for necitumumab inhibition of EGFR variants associated with acquired cetuximab resistance. *Mol Cancer Ther.* 2018; 17(2): 521-531.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0575>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158469>.
- Remon J., Steuer C.E., Ramalingam S.S., et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in EGFR-mutant NSCLC patients. *Ann Oncol.* 2018; 29(suppl_1): 20-27.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDX704>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462255>.
- Singh D., Kumar Attri B., Kaur Gill R., et al. Review on EGFR inhibitors: critical updates. *Mini Rev Med Chem.* 2016; 16(14): 1134-1166.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557516666160321114917>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26996617>.
- Steins M., Thomas M., Geißler M. Erlotinib. *Recent Results Cancer Res.* 2018; 211: 1-17.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-91442-8_1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069756>.
- Sabbah D.A., Hajjo R., Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors. *Curr Top Med Chem.* 2020; 20(10): 815-834.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026620666200303123102>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32124699>.
- Harvey R.D., Adams V.R., Beardslee T., et al. Afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC: A review of clinical findings. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; 26(6): 1461-1474.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1078155220931926>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567494>.
- Balagula Y., Garbe C., Myskowski P.L., et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol.* 2011; 50(2): 129-146.-DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1365-4632.2010.04791.X>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21244375>.
- Pinto C., Barone C.A., Girolomoni G., et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist.* 2011; 16(2): 228-238.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0298>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21273511>.
- Potthoff K., Hofheinz R., Hassel J.C., et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol.* 2011; 22(3): 524-535.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDQ387>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709812>.
- Eilers R.E., Gandhi M., Patel J.D., et al. Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(1): 47-53.-DOI: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJP439>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20007525>.
- Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., et al. Дерматологические реакции. Злокачественные опухоли. 2023; 13(3s2-2): 108-131.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3S2-2-108-131>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1249>. [Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov, et al. Dermatological reactions. *Malignant Tumours.* 2023; 13(3s2-2): 108-131.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3S2-2-108-131>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1249>. (in Rus)].
- Li J., Yan H. Skin toxicity with anti-EGFR monoclonal antibody in cancer patients: a meta-analysis of 65 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 82(4): 571-583.-DOI: <https://doi.org/10.1007/S00280-018-3644-2>/METRICS.-URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-018-3644-2>.
- Sun W., Li J. Skin toxicities with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Invest.* 2019; 37(6): 253-264.-DOI: <https://doi.org/10.1080/07357907.2019.1634089>.-URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07357907.2019.1634089>.
- Busam K.J., Capodiec P., Motzer R., et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001; 144(6): 1169-1176.-DOI: <https://doi.org/10.1046/J.1365-2133.2001.04226.X>.
- Albanell J., Rojo F., Averbuch S., et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol.* 2002; 20(1): 110-124.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.110>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11773160>.
- Guttman-Yassky E., Mita A., De Jonge M., et al. Characterization of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Eur J Cancer.* 2010; 46(11): 2010-2019.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2010.04.028>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20621734>.
- Nardone B., Nicholson K., Newman M., et al. Histopathologic and immunohistochemical characterization of rash to human epidermal growth factor receptor 1 (HER1) and HER1/2 inhibitors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(17): 4452-4460.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0421>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732960>.
- Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature Reviews Cancer.* 2006; 6(10): 803-812.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1970>.-URL: <https://www.nature.com/articles/nrc1970>.
- Brodell L.A., Hepper D., Lind A., et al. Histopathology of acneiform eruptions in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Cutan Pathol.* 2013; 40(10): 865-870.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CUP.12202>.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cup.12202>.
- Sibilia M., Kroismayr R., Lichtenberger B.M., et al. The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis. *Differentiation.* 2007; 75(9): 770-787.-DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1432-0436.2007.00238.X>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999740>.

22. Pastore S., Mascia F., Mariani V., et al. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(6): 1365-1374.-DOI: <https://doi.org/10.1038/SJ.JID.5701184>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18049451>.
23. Wolf C., Qian Y., Brooke M.A., et al. ADAM17/EGFR axis promotes transglutaminase-dependent skin barrier formation through phospholipase C γ 1 and protein kinase C pathways. *Scientific Reports.* 2016; 6(1): 1-14.-DOI: <https://doi.org/10.1038/srep39780>.-URL: <https://www.nature.com/articles/srep39780>.
24. Joly-Tonetti N., Ondet T., Monshouwer M., et al. EGFR inhibitors switch keratinocytes from a proliferative to a differentiative phenotype affecting epidermal development and barrier function. *BMC Cancer.* 2021; 21(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S12885-020-07685-5>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402117>.
25. Li Y., Fu R., Jiang T., et al. Mechanism of lethal skin toxicities induced by epidermal growth factor receptor inhibitors and related treatment strategies. *Front Oncol.* 2022; 12: 804212.-DOI: <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.804212>.-URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.804212/full>.
26. Lynn K.S., Peterson R.J., Koval M. Ruffles and spikes: control of tight junction morphology and permeability by claudins. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020; 1862(9): 183339.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BBAMEM.2020.183339>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389670>.
27. Fang H., Wang Y., Xu L., et al. EGFR inhibitor gefitinib regulates barrier function in human epidermal keratinocytes via the modulation of the expression of claudins. *Int J Mol Med.* 2019; 43(3): 1522-1530.-DOI: <https://doi.org/10.3892/IJMM.2018.4046>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628660>.
28. Oh J.H., Hur W., Li N., et al. Effects of the epidermal growth factor receptor inhibitor, gefitinib, on lipid and hyaluronic acid synthesis in cultured HaCaT keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2022; 31(6): 918-927.-DOI: <https://doi.org/10.1111/EXD.14538>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122447>.
29. Campbell P., Morton P.E., Takeichi T., et al. Epithelial inflammation resulting from an inherited loss-of-function mutation in EGFR. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(10): 2570-2578.-DOI: <https://doi.org/10.1038/JID.2014.164>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691054>.
30. Miettinen P.J., Berger J.E., Meneses J., et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature.* 1995; 376(6538): 337-341.-DOI: <https://doi.org/10.1038/376337A0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7630400>.
31. Chieosilapatham P., Kiatsurayanon C., Umehara Y., et al. Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2021; 204(3): 296-309.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CEI.13575>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460469>.
32. Coates M., Blanchard S., MacLeod A.S. Innate antimicrobial immunity in the skin: A protective barrier against bacteria, viruses, and fungi. *PLoS Pathog.* 2018; 14(12).-DOI: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1007353>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522130>.
33. Pastore S., Lulli D., Girolomoni G. Epidermal growth factor receptor signalling in keratinocyte biology: Implications for skin toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Arch Toxicol.* 2014; 88(6).-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1244-4>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24770552>.
34. Lichtenberger B.M., Gerber P.A., Holemann M., et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med.* 2013; 5(199).-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005886>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966300>.
35. Mascia F., Lam G., Keith C., et al. Genetic ablation of epidermal EGFR reveals the dynamic origin of adverse effects of anti-EGFR therapy. *Sci Transl Med.* 2013; 5(199).-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005773>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23966299>.
36. Ommori R., Nakamura Y., Miyagawa F., et al. Reduced induction of human β -defensins is involved in the pathological mechanism of cutaneous adverse effects caused by epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45(8): 1055-1058.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CED.14311>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32460367>.
37. Amitay-Laish I., David M., Stemmer S.M. Staphylococcus coagulase-positive skin inflammation associated with epidermal growth factor receptor-targeted therapy: an early and a late phase of papulopustular eruptions. *Oncologist.* 2010; 15(9): 1002-1008.-DOI: <https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2010-0063>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709888>.
38. Overgaard C.E., Daugherty B.L., Mitchell L.A., et al. Claudins: control of barrier function and regulation in response to oxidant stress. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15(5): 1179.-DOI: <https://doi.org/10.1089/ARS.2011.3893>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21275791>.
39. Chieosilapatham P., Ikeda S., Ogawa H., et al. Tissue-specific regulation of innate immune responses by human cathelicidin LL-37. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(10): 1079-1091.-DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180327113418>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589544>.
40. Chieosilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2017; 190(2): 155-166.-DOI: <https://doi.org/10.1111/CEI.13013>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708318>.
41. Satoh T.K., Mellett M., Meier-Schiesser B., et al. IL-36 γ drives skin toxicity induced by EGFR/MEK inhibition and commensal Cutibacterium acnes. *J Clin Invest.* 2020; 130(3): 1417-1430.-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI128678>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805013>.
42. Yang Y., Qu L., Mijakovic I., et al. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microb Cell Fact.* 2022; 21(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S12934-022-01901-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038876>.
43. Hrestak D., Matijašić M., Paljetak H.Č., et al. Skin microbiota in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7).-DOI: <https://doi.org/10.3390/IJMS23073503>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408862>.
44. Gong J.Q., Lin L., Lin T., et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 155(4): 680-687.-DOI: <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2006.07410.X>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16965415>.
45. Chen P., He G., Qian J., et al. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(2): 400-409.-DOI: <https://doi.org/10.1111/JOC.D.13538>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562332>.

Поступила в редакцию / Received / 20.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 11.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Михаил Олегович Десятов / Mikhail O. Desyatov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6696-4319>.

Ирина Геннадьевна Сергеева / Irina G. Sergeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>, SPIN: 4766-0410, Author ID: 57044473200.

Сергей Васильевич Сидоров / Sergey V. Sidorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6968-9596>, SPIN: 6969-5127, Author ID: 3587379550.

Ульяна Александровна Боярских / Ulyana A. Boyarskikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5660-2276>, Researcher ID: AAU-9540-2020, Author ID: 2440282580.

Михаил Юрьевич Федянин / Mikhail Yu. Fedyanin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>, SPIN: 4381-5628, Author ID: 37018258700.

Максим Леонидович Филипенко / Maxim L. Filipenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>, SPIN: 4025-0533, Author ID: 8714462300, Researcher ID: AAU-9552-2020.





© Н.В. Васильев¹, Е.А. Коцюрбий², А.В. Санникова³,
 Н.В. Крахмаль^{1,4}, С.В. Вторушин^{1,2,4}

Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов: феномен дивергентной дифференцировки. Обзор литературы

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Российская Федерация

³Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича», г. Томск, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© Nikolay V. Vasilyev¹, Evgeniy A. Kotsyurbiy², Aleksandra V. Sannikova³,
 Nadezhda V. Krakhmal^{1,4}, Sergey V. Vtorushin^{1,2,4}

A Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: The Phenomenon of Divergent Differentiation. Literature Review

¹Cancer Research Institute – branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, the Russian Federation

³OGAUZ «GKB № 3 im. B.I. Alperovicha», Tomsk, the Russian Federation

⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Представленный литературный обзор посвящен детальному описанию особенностей морфологии, гистологического многообразия и «мозаичности» структуры, нечасто встречающегося в практической работе новообразования — злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов с дивергентной дифференцировкой. Анализ данных позволил выделить прогностические факторы и особые признаки течения указанной патологии.

Материалы и методы. По теме обзора в период с декабря 2023 г. по март 2024 г. проведен поиск и анализ литературных источников с использованием печатных зарубежных изданий, поисковых систем баз данных и электронных библиотек PubMed, Medline, Scopus, National Library of Medicine и eLibrary, всего было найдено 96 публикаций.

Результаты. В обзор было включено 60 источников литературы. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН) среди пяти нозологических форм, формирующих 3/4 от объема в структуре заболеваемости сарком мягких тканей, занимает пятое место после недифференцированной саркомы, лейомиосаркомы, липосаркомы и синовиальной саркомы. ЗООПН в отличие от абсолютного большинства данных злокачественных новообразований, имеющих мезенхимальное происхождение, относится к опухолям нейроэктодермальной природы, ее особенностью является высокая тканевая пластичность, сопровождающаяся мультилинейной дифференцировкой и проявляющаяся морфологической и/или фенотипической гетерогенностью. Указанный особенный признак реализуется в отдельном субтипе ЗООПН — ЗООПН с дивергентной дифференцировкой,

Introduction. The present literature review is devoted to a detailed description of the morphological features, histological diversity, and “mosaic” structure of a neoplasm that is rarely encountered in practice – a malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. The analysis of the data allowed the identification of prognostic factors and characteristics of the course of this pathology.

Materials and Methods. For the period December 2023 – March 2024, a search and analysis of literature sources was carried out using foreign printed publications, database search engines and electronic libraries PubMed, Medline, Scopus, National Library of Medicine and eLibrary. A total of 96 publications were found. The review included 60 references. The malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is the fifth most common soft tissue sarcoma, after undifferentiated sarcoma, leiomyosarcoma, liposarcoma and synovial sarcoma, and accounts for 3/4 of soft tissue sarcoma incidence. Unlike the vast majority of these malignant neoplasms of mesenchymal origin, MPNSTs are tumors of neuroectodermal nature, characterized by high tissue plasticity, accompanied by multi-linear differentiation and manifested by morphological and/or phenotypic heterogeneity. This special feature is realized in a separate subtype of MPNST – MPNST with divergent differentiation, whose uniqueness against the background of a rather large subpopulation of sarcomas with combined morphology lies in the wide range of divergent differentiation, realized by a wide tissue diversity and differences in the biological potential of the divergent component. The review presents clinical cases

уникальность которой на фоне довольно обширной субпопуляции сарком с комбинированной морфологией заключается в широте диапазона дивергентной дифференцировки, реализующейся широким тканевым многообразием и отличиями в биологическом потенциале дивергентного компонента. В обзоре представлены описанные в литературе клинические случаи ЗООПН с разнообразным, в т. ч. множественным дивергентным компонентом, указаны факторы неблагоприятного течения и прогноза таких опухолей, показана вариабельность гистотипического спектра дивергентного компонента, а также обозначены особенности двух наиболее агрессивных ЗООПН со злокачественным дивергентным компонентом — злокачественной Тритон-опухолью и ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой.

Выводы. Проблема опухолей с комбинированной морфологией, к которым относится ЗООПН с дивергентной дифференцировкой, в значительной степени обусловлена трудностями морфологической верификации, нередко ведущими к диагностической ошибке. Комплексный подход в морфологической диагностике с использованием иммуногистохимического и, в ряде случаев, молекулярно-генетического методов, является неперенным правилом для патолога в его повседневной практике, что позволит в меньшие сроки и максимально корректно идентифицировать подобный процесс.

Ключевые слова: злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН); феномен дивергентной дифференцировки; морфология; особенности; прогноз

Для цитирования: Васильев Н.В., Коцюрбий Е.А., Санникова А.В., Крахмаль Н.В., Вторушин С.В. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов: феномен дивергентной дифференцировки. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 45-53.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2244

✉ Контакты: Крахмаль Надежда Валерьевна, krakhmal@mail.ru

Введение

Среди пяти нозологических форм, формирующих 3/4 от объема в структуре заболеваемости саркомами мягких тканей, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН), по данным М. Seetharam и соавт. (2018) и М. J. Kransdorf (1995), составляет от 3 до 10 % и занимает по частоте встречаемости последнюю позицию после недифференцированной саркомы (14–28 %), лейомиосаркомы (16–25 %), липосаркомы (10–20 %) и синовиальной саркомы (4–15 %) [1]. ЗООПН, объединяющая классический (80–85 %), эпителиоидный (5–17 %), мелкокруглоклеточный, плеоморфный (анапластический), миксоидный и меланотический субтипы, среди всего нозологического многообразия сарком стоит особняком, т. к. в отличие от абсолютного большинства данных злокачественных новообразований, имеющих мезенхимальное происхождение, относится к опухолям нейроэктодермальной природы [2]. Кардинальной чертой, определяющей особый специфический «облик» ЗООПН, является высокая тканевая пластичность опухоли, что свойственно вообще дериватам нейроэктодермы, предрасполагающая к мультилинейной дифференцировке и проявляющаяся в рамках одного новообразования морфологической и/или

фенотипической гетерогенностью [3–8]. Данная черта реализуется в отдельном ее субтипе — ЗООПН с дивергентной дифференцировкой. Явление «дивергентной дифференцировки», лежащее в основе данной метаморфозы опухоли, по существу представляет собой общепатологический универсальный феномен, встречающийся в немалой части сарком, дефиниция которого, согласно National Cancer Institute Thesaurus Encyclopedia, звучит следующим образом: «...микроскопическая характеристика опухоли, выражающаяся наличием более чем одной линии гистологической дифференцировки» [6, 9, 10]. Обозначающему вышеописанную дифференцировку термину («дивергентная») уступили свое место такие употреблявшиеся прежде названия, как «мезенхимальная», «фокальная», «аберрантная», «гетерологическая», «дополнительная», «многолинейная» (multilineage), «многонаправленная» (pluridirectional), «диверсивная» (diverse) [6, 11–21].

Феномен дивергентной дифференцировки

На сегодняшнее время «дивергентная дифференцировка» является общепринятым, исторически закрепленным наименованием данного феномена и традиционно употребляемым в лите-

ратурных источниках сугубо в отношении практически лишь одной нозологической формы — ЗООПН [6, 12, 14–20]. Морфогенетический механизм, лежащий в основе феномена — это разнонаправленная дифференцировка полипотентной клетки с развитием дополнительного субклона, дающего начало для формирования тканевого компонента, отличного от специфической клеточной линии опухоли [6, 16, 17]. Подобный механизм в определенной мере соответствует моноклональной теории бластомогенеза, определяющего развитие комбинированной морфологии опухоли (нельзя путать с морфологической гетерогенностью!), особенно выразительно проявляющуюся в саркомах бифазного строения (дедифференцированная липосаркома, дедифференцированная хондросаркома, карциносаркома и т. д.) и предполагающую присутствие двух и более гистологически и/или иммунофенотипически различных компонентов [4, 6, 10, 17–19, 22–26]. Феномен дивергентной дифференцировки аналогичен явлению High Grade-трансформации саркомы, ведущей к образованию 2-й («анапластической») фазы. Некоторые исследователи, в частности Р. Rytel и соавт. (2005), считают, что дивергентная дифференцировка аналогично High Grade-трансформации является формой опухолевой прогрессии [6, 22–25]. Принципиальное отличие дивергентной дифференцировки и High Grade-трансформации в том, что дивергентная дифференцировка ЗООПН может гистологически проявляться формированием, в т. ч. нормальной (зрелой) ткани и доброкачественной опухоли, тогда как 2-я («анапластическая») фаза при High Grade-трансформации — это всегда злокачественная опухоль высокого критерия G [22–25].

ЗООПН с дивергентной дифференцировкой: особенности морфологии, гистологическое многообразие и «мозаичность» дивергентного компонента

Уникальность ЗООПН на фоне довольно обширной субпопуляции сарком с комбинированной морфологией заключается в широте диапазона дивергентной дифференцировки, реализующейся высоким тканевым многообразием, отличиями в биологическом потенциале дивергентного компонента, нередко в множественности дивергентного компонента, наблюдаемой в пределах одной опухоли [22–25]. Кроме того, примечательной особенностью ЗООПН с дивергентной дифференцировкой, отличающей ее от бифазных сарком, является описанный в исследованиях А. W. N. Meshikhes и соавт. (2016), J. M. Coindre, L. Guillou (2010) и L. Huang и соавт. (2003) факт, что в метастатическом субстрате ЗООПН отсутствует дивергентный ком-

понент [22, 27, 28], тогда как метастазы сарком бифазного строения в абсолютном большинстве представлены сугубо 2-й («анапластической») фазой [29–33]. В связи с вышесказанным ЗООПН с дивергентной дифференцировкой возможно рассматривать в контексте родственных состояний, объединенных свойством комбинированной морфологии, которые в большинстве своем представлены бифазными саркомами.

ЗООПН с дивергентной дифференцировкой обычно ассоциирована с нейрофиброматозом 1-го типа [11]. Частота ЗООПН с дивергентной дифференцировкой, по данным многочисленных литературных источников, составляет среди всех субтипов опухоли от 10 до 15 % [1, 4, 12, 17, 20, 21, 34–35]. Ткань с дивергентной дифференцировкой, по существу, представляет собой отдельный компонент, который правомочно называть дивергентным компонентом [11, 12]. Гистотип (тканевая принадлежность) дивергентного компонента весьма многообразен и указывает на гистологический вариант опухоли — ЗООПН с хрящевой дифференцировкой, glandулярный вариант ЗООПН и т. д. [12]. Среди описанных в литературе дивергентных компонентов присутствуют дериваты практически всех зародышевых листков. В абсолютном большинстве дивергентные компоненты опухоли — производные мезенхимы и мезодермы, в меньшей степени описаны производные энтодермы и много реже — производные эктодермы. Дивергентные компоненты в своем большинстве являются гетерологическими по отношению к ткани ЗООПН — это производные мезенхимы, мезодермы и энтодермы; соответственно гомологическими являются производные эктодермы. Гистотипический спектр дивергентного компонента достаточно широкий и насчитывает 15 вариантов. Среди них нейроэндокринный, меланоцитарный, ганглиоцитарный, нейробластный, эпителиоидный ЗООПН, PNET (компоненты эктодермального происхождения), железистый, плоскоклеточный (компоненты энтодермального происхождения), костный, хрящевой, гладкомышечный, жировой, сосудистый, фибробластический (компоненты мезенхимального происхождения), скелетно-мышечный (компонент мезодермального происхождения). Дивергентный компонент может соответствовать трем биологическим состояниям: зрелой (нормальной) ткани, доброкачественной опухоли, злокачественной опухоли. Известно, что 13 из 15 гистотипов дивергентного компонента могут быть в виде зрелой (нормальной) ткани: нейроэндокринный, меланоцитарный, ганглиоцитарный, нейробластный, железистый, плоскоклеточный, костный, хрящевой, гладкомышечный, жировой, сосудистый, фибробластический, скелетно-мышечный [1–4, 6, 7, 17–21, 26, 34, 36–44].

Таблица 1. Варианты биологического состояния опухоли при различных гистологических типах дивергентного компонента ЗООПН

Гистологический тип дивергентного компонента ЗООПН		Биологическое состояние дивергентного компонента ЗООПН				
		Зрелая нормальная ткань	Только зрелая нормальная ткань	Доброкачественная опухоль	Злокачественная опухоль	
1	Нейроэндокринный компонент	Эктодермальное происхождение	+	+		
2	Меланоцитарный компонент		+	+		
3	Ганглиоцитарный компонент		+	+		
4	Нейробластный компонент		+	+		
5	Эпителиоидный компонент					+ Эпителиоидный субтип ЗООПН
6	PNET компонент					+
7	Железистый компонент	Энтодермальное происхождение	+		+ Аденома	+ Аденокарцинома
8	Плоскоклеточный компонент		+	+		
9	Хрящевой компонент	Мезенхимальное происхождение	+		+ Хондрома	+ Хондросаркома
10	Костный компонент		+			+ Остеосаркома
11	Гладкомышечный компонент		+	+		
12	Жировой компонент		+			+ Липосаркома
13	Сосудистый компонент		+			+ Ангиосаркома
14	Фибробластический компонент		+	+		
15	Скелетно-мышечный компонент	Мезодермальное происхождение	+			+ Рабдомиосаркома

Table 1. Variants of biological tumor status in different histological types of the divergent component of MPNST

Histological types of divergent component of MPNST		Biological tumor state of divergent component of MPNST				
		Mature normal tissue	Only mature normal tissue	Benign tumor	Malignant tumor	
1	Neuroendocrine component	Ectodermal origin	+	+		
2	Melanocytic component		+	+		
3	Gangliocytic component		+	+		
4	Neuroblastic component		+	+		
5	Epithelioid component					+ Epithelioid subtype of MPNST
6	PNET component					+
7	Glandular component	Entodermal origin	+		+ Adenoma	+ Adenocarcinoma
8	Squamous component		+	+		
9	Cartilaginous component	Mesenchymal origin	+		+ Chondroma	+ Chondrosarcoma
10	Bone component		+			+ Osteosarcoma
11	Smooth muscle component		+	+		
12	Adipose component		+			+ Liposarcoma
13	Vascular component		+			+ Angiosarcoma
14	Fibroblastic component		+	+		
15	Musculoskeletal component	Mesodermal origin	+			+ Rhabdomyosarcoma

Исключительно нормальной (зрелой) тканью представлены в опухоли 7 типов дивергентного компонента: плоскоклеточный, гладкомышечный, нейробластный, меланоцитарный, фибробластический, нейроэндокринный, ганглиоцитарный. Ни доброкачественные, ни злокачественные опухоли среди них не описаны [4, 6, 7, 17–19, 26, 34, 41–44]. Лишь среди двух гистотипов компонента, железистого и хрящевого, описаны доброкачественные опухоли: аденома и хондрома соответственно [17, 43, 45]. В «облике» злокачественной опухоли описаны 8 гистотипов компонента: железистый (аденокарцинома), хрящевой (хондросаркома), скелетно-мышечный (рабдомиосаркома), костный (остеосаркома), жировой (липосаркома), сосудистый (ангиосаркома), эпителиоидный субтип ЗООПН, PNET [1–3, 17, 18, 20, 21, 26–28, 34, 37, 39, 40, 43, 46–48]. Только лишь 2 гистотипа дивергентного компонента (железистый и хрящевой) могут быть представлены всеми тремя указанными состояниями: железистый компонент (зрелая нормальная ткань; аденома; аденокарцинома) и хрящевой компонент (зрелая нормальная ткань; хондрома; хондросаркома) [2, 4, 17, 20, 21, 26–28, 34, 37–39, 43, 45, 46]. Структурированные данные относительного биологического состояния опухолевой ткани при различных гистологических типах дивергентного компонента ЗООПН представлены в табл. 1. Примечательно, что гистотипы мезенхимального происхождения, по данным С. J. Stasik и соавт. (2006) и В. М. AlAli и соавт. (2021), чаще выступают в виде злокачественных опухолей, чем гистотипы эпителиальной природы [12, 17].

Морфологию ЗООПН с дивергентной дифференцировкой отличает «мозаичный» (мультифокальный) характер расположения дивергентного компонента в преобладающей ткани опухоли, чаще в виде хаотично лежащих, разрозненных «включений» одиночных дискретных клеток, клеточных кластеров, островков, гнезд, нодулей, тяжей, участков со сгруппированными клеточными структурами [8, 16, 19, 24, 34, 46, 50]. Не описаны в литературе наблюдения опухоли с «контрастным» (abrupt) или «переходным» (transitional) типом взаиморасположения компонентов, столь свойственных саркомам бифазного строения [22–25, 51]. Зачастую при гистологическом исследовании не определяется линия соприкосновения классической ЗООПН и дивергентного компонента опухоли, нередко дивергентный компонент гистологически не идентифицируется [6]. Данное обстоятельство диктует необходимость комплексного морфологического подхода в диагностировании ЗООПН с дивергентной дифференцировкой с обязательным применением метода иммуногистохимии, а в ряде случаев и ультраструктурного исследо-

вания [6, 12]. Обнаружение дивергентного компонента при макроскопическом исследовании опухоли практически невозможно, лишь предположительно об этом можно высказаться в случае костного, хрящевого или сосудистого гистотипов дивергентного компонента [2, 12]. Даже в своей совокупности дивергентный компонент в ткани ЗООПН почти всегда «минорен» — его площадь кратно уступает ткани ЗООПН, только в редких наблюдениях злокачественной Тритон-опухоли описан представительный в удельном соотношении дивергентный компонент, сопоставимый или даже преобладающий по площади над тканью ЗООПН [34].

Как правило, ЗООПН с дивергентной дифференцировкой представлена одним дивергентным компонентом [34]. Реже встречаются случаи, в которых сосуществуют 2 и более дивергентных компонента [3, 17, 34, 35]. Присутствие в одной опухоли двух гистотипов дивергентного компонента описано в следующих наблюдениях. В работе Т. Saito и соавт. (2000) отмечено сочетание хрящевого гистотипа (зрелая ткань) и меланоцитарного (зрелая ткань), в исследовании К. Thway и соавт. (2015) — рабдомиосаркомы и зрелой железистой ткани [41, 52]. В публикации А. W. N. Meshikhes и соавт. описан рабдомиобластический гистотип дивергентного компонента, представленный двумя биологическими состояниями ткани — рабдомиосаркомой и зрелыми рабдомиобластами [27]. Три гистотипа дивергентного компонента в одной опухоли описаны в работах Ö. Kurtkaya-Yapıcıer и соавт. (2003) и G. D. Morphopoulos и соавт. (1996): сочетание эмбриональной рабдомиосаркомы, PNET и зрелой эпителиальной ткани в одном случае; сосудистой ткани, рабдомиобластов и хрящевой ткани в другом соответственно [18, 37]. В одном новообразовании 4 дивергентных компонента фигурируют в наблюдении Т. N. Suresh и соавт. (2009), среди них рабдомиобласты, липоциты, костная ткань и ткань эпителиоидного субтипа ЗООПН [49]. Уникальную опухоль описали А. Guo и соавт. (2012), в которой наблюдаются 8 дивергентных компонентов: рабдомиосаркома, липосаркома, эпителиоидная ЗООПН, костная, хрящевая, железистая, нейроэндокринная ткани, ганглионарные клетки [34].

Анализ литературы в рамках обозначенной проблемы позволяет выстроить гистотипы дивергентных компонентов в зависимости от частоты их встречаемости в следующей последовательности: рабдомиобластическая ткань (рабдомиобласты или рабдомиосаркома) лидирует с большим отрывом, далее следуют костная и хрящевая ткань, липосаркома, эпителиоидная ЗООПН, железистая и нейроэндокринная ткань, ганглионарные клетки [1, 12, 27, 34].

Прогностические факторы ЗООПН с дивергентной дифференцировкой

К неблагоприятным факторам прогноза ЗООПН с дивергентной дифференцировкой F.J. Rodriguez и соавт. (2007) и С.J. Stasik и соавт. (2006) относят высокий критерий G и ассоциацию опухоли с нейрофиброматозом 1-го типа [11, 12]. Относительно прогностического значения самого факта дивергентной дифференцировки опухоли при ЗООПН у исследователей мнения противоположны. В частности, B.S. Ducatman и соавт. (1984) и S. Prem и соавт. (2011) указывают, что дивергентная дифференцировка существенно не влияет на прогноз ЗООПН [7, 14], с другой стороны, А.Е. Pumphutis и соавт. (2021) и S.E. Mills (2010) квалифицируют дивергентную дифференцировку как неблагоприятный прогностический фактор [38, 53]. Коллектив во главе с А.W.N. Meshikhes и соавт. фактически обосновывают данное утверждение: «...дивергентная дифференцировка вероятно ассоциирована с плохим прогнозом — 65 % пациентов умирает в среднем спустя 2 года» [27]. По мнению С.W. Devadoss и соавт. идентификация дивергентного компонента имеет значение для оценки прогноза и определения терапевтического плана [3]. Логично предположить, что клинической актуальностью обладают опухоли, в которых дивергентный компонент предстает в облике злокачественной опухоли — аденокарциномы, хондросаркомы, остеосаркомы, липосаркомы и др.

ЗООПН с дивергентной рабдомиосаркоматозной дифференцировкой — злокачественная Тритон-опухоль

По данным К. Thway и соавт. (2015) и J.R. Goldblum и соавт. (2014), более выраженным агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, чем при классической ЗООПН, среди множества вариантов ЗООПН со злокачественным дивергентным компонентом отличаются лишь два: ЗООПН с дивергентной рабдомиосаркоматозной дифференцировкой, имеющей собственное название «злокачественная Тритон-опухоль» и ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой [2, 52, 54].

Злокачественная Тритон-опухоль — наиболее распространенный гистотипический вариант ЗООПН с дивергентной дифференцировкой с преимущественной локализацией, по данным М.М. Chao и соавт., в области туловища (32 %), конечностей (24 %), области головы и шеи (20 %) и реже в средостении, легких и сердце (< 10 %) [12, 34, 38, 55]. Средний возраст паци-

ентов составляет около 30 лет [56], встречается в равной степени как среди женщин, так и среди мужчин [56]. Низкое значение медианы общей выживаемости пациентов со злокачественной Тритон-опухолью (22 мес.) отмечено в исследовании А.Е. Pumphutis и соавт. (2021) [38]. Публикации А.Е. Pumphutis и соавт. и J.Y. Wu и соавт. свидетельствуют о высоких показателях частоты метастазирования (48–55,6 %) и рецидивирования (43–58,7 %) [38, 56], при этом 5-летняя выживаемость пациентов существенно ниже, чем при классической ЗООПН, и варьирует в интервале от 5 до 20 % [5, 12, 34, 54, 55, 56]. В то же время показатель 5-летней выживаемости при классическом субтипе ЗООПН практически вдвое превышает вышеуказанный и составляет 39–60 % [2, 34].

Среди неблагоприятных факторов прогноза злокачественной Тритон-опухолью выделяют следующие: локализация в забрюшинном пространстве, ягодичной области, туловище и центральной нервной системе (ключевой фактор); размер опухолевого узла ≥ 5 см; продолжительность заболевания от момента диагностирования патологии; клиническая стадия опухолевого процесса; наличие метастазов; коморбидность; возраст ≥ 50 лет; объем хирургического вмешательства; положительный край резекции; проведение лучевой терапии; высокий критерий G (G2-G3); степень дифференцировки опухолевой ткани; ядерный полиморфизм; высокая митотическая активность (митотический индекс $> 6/10$) [38, 54, 56–59].

ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой

ЗООПН с дивергентной ангиосаркоматозной дифференцировкой, встречающуюся крайне редко, также отличает высокий метастатический и рецидивный потенциал — 78 % и 50 % соответственно [39, 48]. При этом, по данным М. Elli и соавт. (2007), часто метастазы, помимо легких, обнаруживают в лимфатических узлах и печени [39]. Неблагоприятными факторами прогноза ЗООПН с ангиосаркоматозной дифференцировкой являются «центральная» локализация, мужской пол, возраст ≥ 7 лет, крупные размеры опухолевого узла, неполная резекция и распространенные некрозы [39].

Обсуждение

Безусловно важным аспектом обсуждения данной онкологической нозологической формы является следующее обстоятельство. Проблема опухолей с комбинированной морфологией, к которым относится ЗООПН с дивергентной

дифференцировкой, в значительной степени обусловлена трудностями морфологической верификации, нередко ведущими к диагностической ошибке [10]. Как упоминалось выше, комплексный подход в морфологической диагностике с использованием гистологического, иммуногистохимического, а в ряде случаев электронно-микроскопического и молекулярно-генетического методов, является незыблемым правилом для патолога в его повседневной практике, что позволяет корректно идентифицировать подобный процесс [6, 12]. Данное положение продиктовано рядом обстоятельств, среди которых ключевым является тот факт, что дивергентный компонент и ткань ЗООПН в большинстве случаев гистологически схожи [6]. Кроме того, тот или иной гистотип злокачественного дивергентного компонента ЗООПН (аденокарцинома, рабдомиосаркома, хондросаркома, остеосаркома, липосаркома, ангиосаркома) заставляет осуществлять детальную дифференциальную диагностику, что, по выражению А. Яна (2017), «... является нелегкой задачей» [35]. Дифференцировать следует, в первую очередь, с опухолями бифазного строения, в структуре которых в качестве 2-й фазы присутствует гистотипический «аналог» дивергентного компонента или реже с одноименными дивергентному компоненту монофазными опухолями. Среди рассматриваемых бифазных опухолей: тератокарциносаркома, злокачественная тератома, карциносаркома, дедифференцированная липосаркома, адамантинома, бифазная синовиальная саркома и бифазная мезотелиома [35, 60].

Заключение

Необходимость детального ознакомления патологов и онкологов с редким, но актуальным субтипом ЗООПН, позволит не только создать предпосылки для точной, своевременной и корректной диагностики, но и расширит понимание специалистов о процессах, относящихся к категории опухолей с комбинированной морфологией.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редак-

ровании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

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

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the preparation of the publication: conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data, drafting and revising the text of the article, checking and approving the text of the article. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Magro G., Broggi G., Angelico G., et al. Practical approach to histological diagnosis of peripheral nerve sheath tumors: an update. *Diagnostics*. 2022; 12: 1463.-DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061463>.
2. Goldblum J.R., Folpe A.L., Weiss S.W., Enzinger F.M. Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors. 6th edition. Publisher Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, US. 2014: 1155.-ISBN: 9780323088343.
3. Devadoss C.W., Rau A.R., Manjari S., et al. Paediatric malignant peripheral nerve sheath tumor with osteoid, rhabdomyosarcomatous, and liposarcomatous differentiation. *J Postgrad Med*. 2014; 60: 348-349.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0022-3859.138835>.
4. John I., Bartlett D.L., Rao U.N.M. Radiation-induced glandular malignant peripheral nerve sheath tumor. *Int J Surg Pathol*. 2017; 25(7): 635-639.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896917710718>.
5. Mae K., Kato Y., Namiko K.U., et al. A case of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation: malignant triton tumor. *Case Rep Dermatol*. 2013; 5: 373-378.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000357610>.
6. Pytel P., Taxy J.B., Krausz T. Divergent differentiation in malignant soft tissue neoplasms: the paradigm of liposarcoma and malignant peripheral nerve sheath tumor. *Int J Surg Pathol*. 2005; 13(1): 19-28.-DOI: <https://doi.org/10.1177/106689690501300103>.
7. Ducatman B.S., Scheithauer B.W. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation. *Cancer*. 1984; 54: 1049-1057.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19840915\)54:6<1049::aid-cnrcr2820540620>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19840915)54:6<1049::aid-cnrcr2820540620>3.0.co;2-1).
8. Omar T., Raslan H., Sheikh S.E., et al. Low-grade malignant triton tumor of the neck: a case report and review of the literature. Hindawi Publishing Corporation. *Case Rep Pathol*. 2014; 2014: 674094.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/674094>.
9. National Cancer Institute (NCI). Thesaurus Encyclopedia. 2023.-URL: <https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/>.
10. Deepthi B., Soumia B., Swyriitha G., et al. Primary chondroblastic osteosarcoma with glandular areas - An extremely rare case of divergent differentiation. *ACHR*. 2022; 7(2): 122-125.-DOI: <https://doi.org/10.18231/j.achr.2022.025>.
11. Rodriguez F.J., Scheithauer B.W., Abell-Ale P.C., et al. Low grade malignant peripheral nerve sheath tumor with smooth muscle differentiation. *Acta Neuropathol*. 2007; 113: 705-709.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0171-8123>.

12. Stasik C.J., Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1878-1881.-DOI: <https://doi.org/10.5858/2006-130-1878-MPNSTW>.
13. Janczar K., Tybor K., Józefowicz M., et al. Low grade malignant peripheral nerve sheath tumor with mesenchymal differentiation: a case report. *Pol J Pathol.* 2011; 4: 278-281.
14. Prem S., Gangothri S., Reddy K.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the mandible: a case report and review of literature. *J Neurol Res.* 2011; 1(5): 219-222.-DOI: <https://doi.org/10.4021/jnr74e>.
15. Tomas D., Franjic D.B., Mijic A., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with numerous signet-ring and lipoblast-like cells. *J Cutan Pathol.* 2009; 36: 77-79.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01005.x>.
16. Antonescu C.R., Scheithauer B.W., Woodruff J.M. Malignant tumors of the peripheral nerves: MPNST with divergent differentiation. In: *Tumors of the Peripheral Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology. American Registry of Pathology, Silver Spring, Maryland.* 2013; 4(19): 429-450.
17. AlAli B.M., Amr S.S. Malignant glandular triton tumor arising in the radial nerve with prolonged survival: a case report and review of the literature. *Case Rep Pathol.* 2021; 2021: 4614185.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/4614185>.
18. Kurtkaya-Yapicier O., Scheithauer B.W., Woodruff J.M., et al. Schwannoma with rhabdomyoblastic differentiation: a unique variant of malignant triton tumor. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(6): 848-853.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-200306000-00020>.
19. Abrahao-Machado L.F., Bacchi C.E., de Freitas C.P., Hornick J.L. Malignant peripheral nerve sheath tumour with multilineage divergent differentiation including a neuroblastic component. Malignant peripheral nerve sheath tumour with multilineage divergent differentiation including a neuroblastic component. *Histopathology.* 2022; 80(3): 607-609.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14536>.
20. Bovée J.V.M.G. Jason L. Hornick: Practical soft tissue pathology: a diagnostic approach, 2nd edition. *Virchows Arch.* 2018; 473(6): 785-786.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2440-z>.
21. Haverbeke C.V., Ferdinande L., Verbeke S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour with heterologous liposarcomatous differentiation: case report and review of the literature. *Pathology.* 2018; 50(4): 475-478.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.12.343>.
22. Coindre J.M., Guillou L. Dedifferentiated sarcomas of bone and soft tissue. European Society of Pathology. Winter Meeting Programme. *Soft Tissue and Bone.* 2010; 356-358.
23. Meis J.M. «Dedifferentiation» in bone and soft-tissue tumors. A histological indicator of tumor progression. *Pathol Annu.* 1991; 26Pt 1: 37-62.
24. Taylor K., Kransdorf M.J., Schwartz A.J., et al. Mosaic-pattern dedifferentiation in liposarcoma and chondrosarcoma: imaging features of an uncommon form of dedifferentiation. *Skeletal Radiology.* 2018; 47: 877-882.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00256-017-2866-4>.
25. Dahlin D.C., Beabout J.W. Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. *Cancer.* 1971; 28: 461-466.-DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197108\)28:2<461::aid-cn-cr2820280227>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197108)28:2<461::aid-cn-cr2820280227>3.0.co;2-u).
26. Machado I., Arana E., Cruz J., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with osseous heterologous differentiation in uncommon locations (heart and retropharynx). *Int J Surg Pathol.* 2016; 24(5): 456-462.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896916632908>.
27. Meshikhes A.W.N., Duhaileba M.A., Amr S.S. Malignant peripheral nerve sheath tumor with extensive osteosarcomatous and chondrosarcomatous differentiation: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 25: 188-191.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.06.041>.
28. Huang L., Espinoza C., Welsh R. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: e147-e150.-DOI: <https://doi.org/10.5858/2003-127-e147-MPNSTW>.
29. Rouse R.V. Surgical Pathology Criteria. Stanford School of Medicine. Stanford University Medical Center. 2016.-URL: <https://swap.stanford.edu/was/20220731082811/http://surg-pathcriteria.stanford.edu/>.
30. Hanna S.A., Tirabosco R., Amin A., et al. Dedifferentiated chordoma: a report of four cases arising 'de novo'. *J Bone Joint Surg Br.* 2008; 90(5): 652-656.-DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.90B5.20365>.
31. Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Хараташвили Т.К., et al. Хондросаркома кости. Издательский Дом «Инфра-М» (Москва). 2006; 216. [Aliiev M.D., Soloviev Yu.N., Kharatishvili T.K., et al. Chondrosarcoma of bone. Publishing House «Infra-M» (Moscow). 2006: 216. (In Rus)].
32. Röpke M., Boltze C., Neumann H.W., et al. Genetic and epigenetic alterations in tumor progression in a dedifferentiated chondrosarcoma. *Pathol Res Pract.* 2003; 199(6): 437-444.-DOI: <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00443>.
33. Weber K.L., Raymond A.K. Low-grade/dedifferentiated/high-grade chondrosarcoma: a case of histological and biological progression. *Iowa Orthop J.* 2002; 22: 75-80.-URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888368\(21.05.2024\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1888368(21.05.2024)).
34. Guo A., Liu A., Wei L., Song X. Malignant peripheral nerve sheath tumors: differentiation patterns and immunohistochemical features - a mini-review and our new findings. *J Cancer.* 2012; 3: 303-309.-DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.4179>.
35. Jha A. Tumor dedifferentiation: diagnostic and therapeutic implications. *J Pathol Nep.* 2017; 7: 1202-1211.-DOI: <https://doi.org/10.3126/jpn.v7i2.18021>.
36. Hornick J.L., Nielsen G.P. Beyond «Triton» malignant peripheral nerve sheath tumors with complete heterologous rhabdomyoblastic differentiation mimicking spindle cell rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(10): 1323-1330.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001290>.
37. Morphopoulos G.D., Banerjee S.S., Ali H.H., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour with vascular differentiation: a report of four cases. *Histopathology.* 1996; 28(5): 401-410.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1996.tb00001.x>.
38. Pumptis A. E., Callan L., Branch A., et al. Predictors of recurrence and survival in malignant triton tumours: a case report and systematic review systematic review of malignant triton tumours. 2022.-DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1226390/v1>.
39. Elli M., Can B., Ceyhan M., et al. Intrathoracic malignant peripheral nerve sheath tumor with angiosarcoma in a child with NF1. *Tumori.* 2007; 93(6): 641-644.-DOI: <https://doi.org/10.1177/030089160709300625>.
40. Tirabosco R., Galloway M., Bradford R., et al. Liposarcomatous differentiation in malignant peripheral nerve sheath tumor. *Pathology-Research and Practice.* 2010; 206: 138-142.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2009.04.005>.
41. Saito T., Oki S., Mikami T., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent cartilage differentiation from the acoustic nerve: case report. *No To Shinkei.* 2000; 52(8): 734-739. Japanese.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11002486>.

42. Shintaku M., Wada K., Wakasa T., Ueda M. Malignant peripheral nerve sheath tumor with fibroblastic differentiation in a patient with neurofibromatosis type 1: imprint cytological findings. *Acta Cytologica*. 2011; 55: 467-472.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000330676>.
43. Huss-Bawab J., Sakioka J., Tiwari N., et al. Extensive glandular and neuroendocrine differentiation of a malignant peripheral nerve sheath tumor in a neurofibromatosis-1 patient. *JCRC*. 2022; 7(11): 133-137.
44. Miyakoshi N., Nishikawa Y., Shimada Y., et al. Intraosseous malignant peripheral nerve sheath tumor with focal epithelioid differentiation of the thoracic spine. *Neuro India*. 2007; 55(1): 64-66.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.30431>.
45. Cunha K.S.G., Caruso A.C., de Faria P.A.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: clinicopathological aspects, expression of p53 and survival. *Clinics*. 2012; 67(8): 963-968.-DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(08\)18](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(08)18).
46. Miki Y., Thway K. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent glandular differentiation. *Int J Surg Pathol*. 2017; 25(4): 310-313.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896917696749>.
47. Gougeon F., Doyon J., Sauthier P., Rahimi K. Vaginal malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) with unusual liposarcomatous differentiation - a case report. *Report Int J Cancer Clin Res*. 2015; 2: 030.
48. Mentzel T., Katenkamp D. Intraneural angiosarcoma and angiosarcoma arising in benign and malignant peripheral nerve sheath tumours: clinicopathological and immunohistochemical analysis of four cases. *Histopathology*. 1999; 35(2): 114-120.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1999.00714.x>.
49. Suresh T.N., Kumar M.L., Prasad C.S., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor with divergent differentiation. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009; 52(1): 74-76.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0377-4929.44971>.
50. Fisher C. Divergent differentiation in soft tissue sarcomas. *I Clin Pathol*. 1996; 49: 697-698.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.49.9.697>.
51. Thway K. Pathology of Soft Tissue Sarcomas. *Clinical Oncology*. 2009; 21: 695e-705e.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2009.07.016>.
52. Thway K., Hamarneh W., Miah A.B., Fisher C. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous and glandular elements: rare epithelial differentiation in a triton tumor. *I J Surg Pathol*. 2015; 23(5): 377-783.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1066896915583996>.
53. Sternberg S.S., Mills S.E., Carter D. 2010. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5th ed. *Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins*. 2010.-URL: <https://archive.org/details/sternbergsdiagno0000unse>.
54. Shete S., Bolde S., Pandit G., et al. Unusual histological variant of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation. *World J Clin*. 2015; 3(4): 389-392.-DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i4.389>.
55. Chao M.M., Levine J.E., Ruiz R.E., et al. Mediastinal malignant triton tumor: A rare case series and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2019; 62: 115-119.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.08.020>.
56. Wu J.Y., Sheu L.F., Yao C.Y. Insidious malignant triton tumor of the chest wall with late flare-up. *Tzu Chi Medical Journal*. 2016; 28: 121-123.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcmj.2014.11.001>.
57. Herzberg J., Corradini G.M., von Seydewitz C., et al. Malignant triton tumor of the rectum - A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2020; 76: 517-521.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.10.027>.
58. Chughtai A., Anwar M.F., Rathore S., et al. Malignant triton tumor of thigh: a case report and review of literature. *Pak J Pathol*. 2017; 28(3): 141-144.
59. Ishikawa M., Chou H., Imamura N., et al. Malignant triton tumor of the left thoracic cavity: a case report. *J Surg Case Rep*. 2019; 8: 1-3.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz246>.
60. Bishop J.A., Thompson L.D.R., Cardesa A., et al. Rhabdomyoblastic differentiation in head and neck malignancies other than rhabdomyosarcoma. *Head and Neck Pathol*. 2015; 9: 507-518.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12105-015-0624-2>.

Поступила в редакцию / Received / 08.05.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 10.06.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Николай Вольтович Васильев / Nikolay V. Vasilyev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4066-2688>, SPIN: 1627-5226.

Евгений Анатольевич Коцюрбий / Evgeniy A. Kotsyurbiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-7046>, SPIN: 1389-7733.

Александра Васильевна Санникова / Aleksandra V. Sannikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1861-1689>.

Надежда Валерьевна Крахмаль / Nadezhda V. Krakhmal / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1909-1681>, SPIN: 1543-6546.

Сергей Владимирович Вторушин / Sergey V. Vtorushin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1195-4008>, SPIN: 2442-4720.





© И.А. Аксенова¹, Н.В. Попова¹, В.В. Старинский², О.В. Ходакова¹,
С.У. Сохибов¹, А.О. Шахзадова², А.А. Кучерявый¹

Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований среди детского населения в Российской Федерации

¹Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

© Irina A. Aksenova¹, Nadezhda V. Popova¹, Valeriy V. Starinsky², Olga V. Khodakova¹,
Sulton U. Sokhibov¹, Anna O. Shakhzadova², Arseniy A. Kucheryavy¹

Analysis of the Epidemiology of Malignant Neoplasms among Children in the Russian Federation

¹Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) - the branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Centre» (NMRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) детского населения является серьезной проблемой для систем здравоохранения многих стран мира. Доступная и своевременная диагностика заболевания, качественный учет выявленных заболеваний являются важной отправной точкой для дальнейшего лечения и наблюдения, в конечном итоге влияющими на сохранение качества и увеличение продолжительности жизни детей, страдающих ЗНО.

Цель. Изучение основных изменений показателей заболеваемости ЗНО детского населения, изучение возрастных различий структуры вновь выявленных случаев ЗНО за период 2013–2023 гг.

Материалы и методы. Проанализированы данные форм ФСН № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» в части детского населения Российской Федерации за период 2013–2023 гг.

Результаты. За период 2013–2023 гг. в Российской Федерации отмечено увеличение количества детей в возрасте 10–14 лет на 34,6 %, 15–17 лет — на 21,2 %. Снизилось количество детей в возрасте 0–4, уровень заболеваемости ЗНО среди которых демонстрирует наибольшие показатели по сравнению с другими возрастными группами. Изменение демографической ситуации явилось причиной убыли на 0,53 % (мальчики — 0,68 %, девочки — 0,38 %) за указанный период среднего темпа изменения (срТИ) показателя заболеваемости ЗНО всего детского населения (0–17 лет). Однако при анализе срТИ показателя заболеваемости ЗНО отдельно в каждой возрастной группе отмечается прирост в группе 10–14 лет (в целом — 0,16 %, мальчики — 0,07 %, девочки — 0,27 %) и 15–17 лет (в целом — 0,29 %, мальчики — 0,78 %, девочки — 1,82 %), в группе 0–4 в целом отмечается прирост на 0,08 %, среди мальчиков прирост составил 0,21 %, однако среди девочек отмечена убыль на 0,07 %. В группе 5–9 лет регистрируется

Introduction. The development of malignant neoplasms (MN) in the pediatric population is a serious problem for healthcare systems around the world. Accessible and timely diagnosis that allows for high quality assessment of identified conditions is an important starting point for treatment and monitoring processes, ultimately influencing the preservation of quality of life and increasing life expectancy for children with cancer.

Aim. Study of the main changes in the incidence rates of childhood cancer, study of age differences in the structure of newly diagnosed cases of cancer for the period 2013–2023.

Materials and methods. Data from the Federal Statistical Observation Form No. 7 «Information on malignant neoplasms» and information from the Federal State Statistics Service on the child population of the Russian Federation for 2013–2023 were analyzed.

Results. Between 2013 and 2023, the number of children aged 10–14 in the Russian Federation increased by 34.6 %, and those aged 15–17 by 21.2 %. The number of children aged 0–4 has decreased, with the incidence of MN among them showing the highest indicators compared to other age groups. The number of children aged 0–4 decreased, with the incidence of MN among them showing the highest indicators compared to other age groups. However, when analyzing the average rate of change (ARC) indicator of the incidence of MN separately in each age group, there was an increase in the 10–14 age group (0.16 % — overall, boys — 0.07 %, girls — 0.27 %) and in the 15–17 age group (0.29 % — overall, boys — 0.78 %, girls — 1.82 %); in the 0–4 age group there was an increase of 0.08 % overall, an increase of 0.21 % for boys but a decrease of 0.07 % for girls. In the age group 5–9 years, the ARC incidence rate for MN decreased by 1.19 %, 1.41 % for boys and 0.90 % for girls. In terms of localizations, there was a marked increase in the ARC of the incidence of hematopoietic

ся убыль срТИ показателя заболеваемости ЗНО на 1,19 %, среди мальчиков — на 1,41 %, среди девочек — на 0,90 %. В разрезе локализаций отмечен выраженный рост срТИ показателей заболеваемости ЗНО кроветворной ткани (C91-95) в возрасте 15–17 лет (на 11,0 %), а также отмечен рост данного показателя при ЗНО щитовидной железы (C73) в группах 0–4 года (на 45,9 %), 10–14 лет (на 13,7 %), 15–17 лет (на 27,6 %). Вместе с этим зарегистрирована убыль срТИ показателей заболеваемости ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов ЦНС (C70-72), а также ЗНО костей и суставных хрящей (C40-41).

Выводы. Изменение демографических показателей в структуре детского населения (0–17 лет) повлияло на формирование показателей заболеваемости ЗНО и их динамику. Их анализ позволил выявить основные тенденции за период 2013–2023 гг. и должен являться основой организационных решений по совершенствованию оказания медицинской помощи детскому населению с ЗНО.

Ключевые слова: заболеваемость детского населения злокачественными новообразованиями; диагностика рака; эпидемиология; раннее выявление рака; организация медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями; доступность медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями

Для цитирования: Аксенова И.А., Попова Н.В., Старинский В.В., Ходакова О.В., Сохибов С.У., Шахзадова А.О., Кучерявый А.А. Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований среди детского населения в Российской Федерации. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 54-71.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2169

✉ Контакты: Аксенова Ирина Алексеевна, 2443632@mail.ru

Введение

Злокачественные новообразования (далее — ЗНО), возникающие в детском возрасте, заслужили пристальное внимание со стороны международного медицинского сообщества и государств в связи с тем, что в большей части случаев характеризуются тяжелым течением заболевания, существенно снижающим качество жизни пациентов, требуют сложного и длительного лечения и наблюдения, нередко являются причиной инвалидизации, нарушений репродуктивной функции, а также, в ряде случаев, неблагоприятного прогноза для жизни. Лечение злокачественных новообразований в детском возрасте является ресурсозатратным, требующим использования широкого ряда методов высокотехнологичной специализированной медицинской помощи и сопроводительной терапии [1, 2, 3].

В настоящее время причины возникновения ЗНО среди детского населения недостаточно изучены. В отличие от факторов, повышающих риски развития ЗНО среди взрослого населения, связанных с образом жизни (курение, алкоголь, ожирение и пр.), которые являются предотвратимыми, а также наличие широкого спектра возможностей проведения скрининга, среди детей наблюдается совсем иная картина [4].

Онкологические заболевания среди детей, по данным Всемирной организации здравоохранения (далее — ВОЗ), как правило практически

MN (C91-95) at the age of 15–17 years (by 11.0 %), and an increase in this indicator was noted for thyroid MN (C73) in the groups 0–4 years (by 45.9 %), 10–14 years (by 13.7 %), 15–17 years (by 27.6 %). At the same time, the ARC showed a decrease in the incidence of MN of the meninges, brain and other parts of the central nervous system (C70-72) and MN of bone and joint cartilage (C40-41).

Conclusion. Changes in the demographic structure of the child population (0–17 years) influence cancer incidence rates and their dynamics. The analysis enabled the identification of the main trends for the period 2013–2023 and should be the basis for organizational decisions to improve the medical care of children with cancer.

Keywords: childhood cancer incidence; cancer diagnosis; epidemiology; early cancer detection; cancer care; availability of cancer services

For Citation: Irina A. Aksenova, Nadezhda V. Popova, Valeriy V. Starinsky, Olga V. Khodakova, Sulton U. Sokhibov, Anna O. Shakhzadova, Arseniy A. Kucheryavy. Analysis of the epidemiology of malignant neoplasms among children in the Russian Federation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 54-71. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2169

невозможно предупредить или выявить путем проведения скрининга (исключением является скрининг ретинобластомы). По данным ВОЗ, основными мерами, позволяющими улучшить своевременную диагностику ЗНО среди детского населения, являются повышение знаний медицинских работников в отношении симптомов заболевания, повышение доступности медицинской помощи, а также недопущение дискриминации тех или иных групп населения в получении медицинской помощи [2, 5, 6].

По данным ВОЗ, многие ЗНО среди детей возникают в период внутриутробного развития — в период развития органов и тканей, также имеет место генетическая предрасположенность [7, 8]. Вместе с этим, причинами некоторых ЗНО у детей являются ионизирующее излучение, влияние токсинов, вирусных инфекций (вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус). Уровень заболеваемости ЗНО различных локализаций среди детского населения отличается в различных географических регионах [2, 9].

К основным направлениям первичной профилактики ЗНО в детском возрасте ВОЗ относит соблюдение здорового образа жизни и вакцинацию против вируса папилломы человека [10, 11].

В странах с высоким уровнем дохода, где доступен необходимый для проведения диагностики и лечения спектр медицинских услуг, выживаемость детского населения достигает 80 %.

В странах с низким и средним уровнем дохода данный показатель составляет менее 30 %, причинами этого является полное отсутствие диагностики, ошибочная и запоздалая диагностика, сниженная доступность необходимой медицинской помощи, прерывание лечения, смерть в результате токсических эффектов в ходе лечения и рецидивы заболевания [12, 13].

Проблема своевременной и полноценной диагностики ЗНО, включая степень распространенности заболевания, среди детей актуальна во всех странах мира. Отсутствие факта прижизненного установления диагноза, а также затягивание сроков установления диагноза онкологического заболевания в странах с низким и ниже среднего уровнями развития занимает более 50 % в общей совокупности факторов, негативно влияющих на выживаемость детей. В странах с уровнем развития выше среднего (к которым, по данным World Bank, относится Российская Федерация) поздняя постановка диагноза негативно влияет на показатель выживаемости детей с ЗНО в четверти случаев. В странах с высоким уровнем развития данный фактор составляет около 2–3 % [14, 15, 16, 17, 18].

В настоящее время в соответствии с рекомендациями ВОЗ основными направлениями по совершенствованию организационных мер, обладающих необходимыми экономическими и социальными эффектами в отношении ЗНО в детском возрасте, являются:

1) Увеличение денежных расходов на здравоохранение со стороны государства, снижение затрат на лечение из личных средств семей детей с ЗНО.

2) Повышение доступности медицинской помощи, укрепление физического и психического здоровья детей, возможность сохранения доступности образования в период диагностики и лечения.

3) Поддержка семей детей с ЗНО, контроль за здоровьем братьев и сестер детей с ЗНО, укрепление отношений и взаимная поддержка между родителями детей с ЗНО, поддержка общества [4].

Во всем мире основой для рациональной организации системы оказания специализированной медицинской помощи детям с ЗНО без сомнения является качественная система учета впервые выявленных случаев ЗНО и случаев смерти. Важнейшим инструментом в реализации данной работы являются раковые регистры [19, 20, 21, 22, 23].

Раковые регистры¹ являются единственным ресурсом для расчета важнейшего показателя работы онкологической службы во всем мире —

показателя выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями. Оценка данного показателя по локализациям и стадиям, различным периодам, а также в динамике позволяет дать комплексную и объективную оценку эффективности медицинской помощи на всех этапах ее оказания [23, 24]. Целью настоящего исследования явилось изучение основных изменений показателей заболеваемости ЗНО детского населения, изучение возрастных различий структуры вновь выявленных случаев ЗНО за период 2013–2023 гг.

Материалы и методы

В рамках настоящего исследования применялись библиографический, описательный, аналитический методы статистического анализа, метод сравнительного анализа.

В части международных данных по заболеваемости ЗНО за 2022 г., а также прогнозных значений до 2050 г. проанализированы данные о количестве вновь выявленных случаев ЗНО в группе детского населения (0–14 лет) Международного агентства по изучению рака (МАИР) (платформа Global Cancer Observatory, разделы Cancer Today и Cancer Tomorrow).

Для проведения исследования использовались формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» (ФФСН № 7) за 2013–2023 гг. по Российской Федерации в целом и в разрезе 85 субъектов Российской Федерации, среднегодовая численность населения по полу и возрасту по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат).

В рамках настоящего исследования был проведен анализ населения в возрастной группе 0–17 лет за период 2013–2023 гг. На основе данных ФФСН № 7 проведены расчет (на 1 млн населения ввиду малого количества выявляемых заболеваний) и анализ заболеваемости ЗНО детского населения (0–17 лет) по полу, возрастным группам (0–4, 5–9, 10–14, 15–17 лет), локализациям, а также показателей активного выявления ЗНО среди детского населения (0–17 лет). В целях выявления основных тенденций для выравнивания динамических рядов в анализируемом периоде использовался метод наименьших квадратов, рассчитывались показатели среднего темпа изменения (СрТИ).

При формировании картограмм в разрезе 85 регионов показатели заболеваемости рассчитаны как средняя арифметическая величина за период 2013–2023 гг.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.04.1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра»

Результаты

Анализ международных данных

На международном уровне в рамках оценки эпидемиологических показателей в отношении детского населения ВОЗ использует следующие возрастные границы: дети 0–14 лет (children), к подросткам (adolescent) относят население в возрасте 15–19 лет.

По данным МАИР, в 2022 г. стандартизованный показатель заболеваемости детей ЗНО в возрасте 0–14 лет составил 10,3 на 100 тыс. населения, среди мальчиков — 11,4 на 100 тыс.

населения, среди девочек 9,2 на 100 тыс. населения [25]. Лидерами по показателю заболеваемости явились Малави, Гондурас, Австралия, Сингапур и Португалия. Российская Федерация занимает 42 место по стандартизованному показателю заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет ЗНО (14,9 на 100 тыс. населения) и 39 место по грубому показателю заболеваемости (14,6 на 100 тыс. населения). Схожим с Российской Федерацией уровнем показателя заболеваемости ЗНО детей в возрасте 0–14 лет характеризуются Япония, Сирия, Греция, Вьетнам, Сербия и Венгрия (рис. 1).

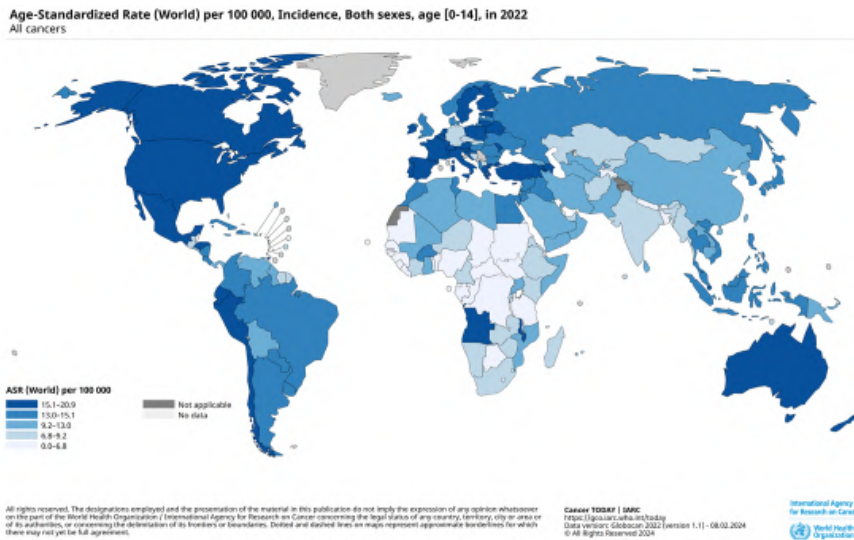


Рис. 1. Картограмма стандартизованного показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями детского населения (0–14 лет) стран мира в 2022 г., на 100 тыс. населения (по данным МАИР)

Fig. 1. Cartogram of age-standardized cancer incidence rates in children (0-14 years) in 2022, per 100 000 population (IARC)

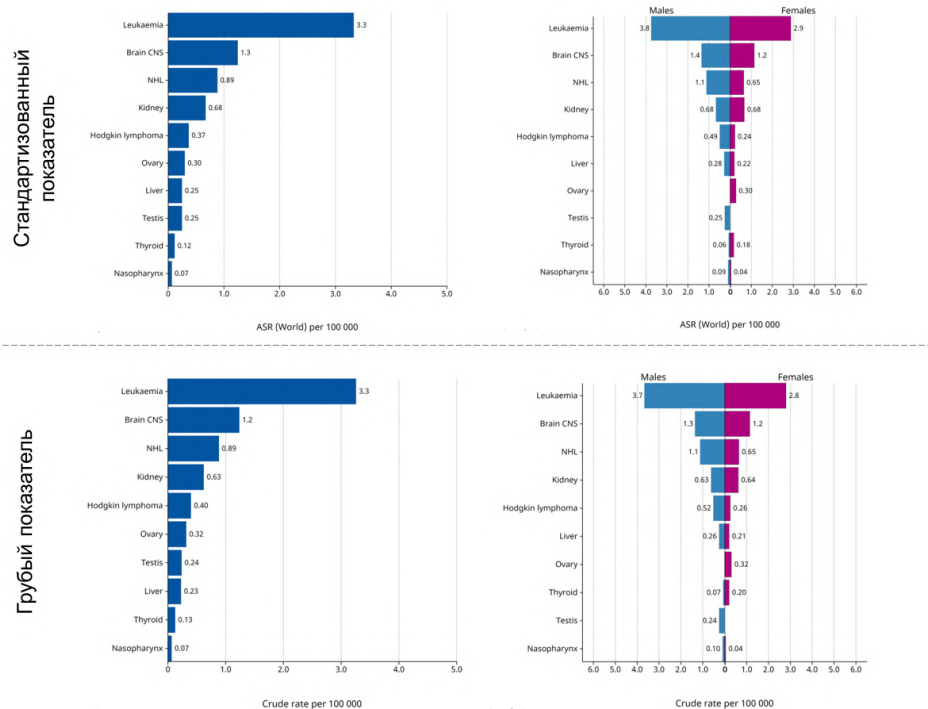


Рис. 2. Стандартизованные и грубые показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями детей в возрасте 0–14 лет в 2022 г., в целом и в разрезе по полу, на 100 тыс. населения (данные МАИР)

Fig. 2. Standardized and crude incidence rates of malignant neoplasms in children (0-14 years) in 2022, in general and by sex, per 100 000 population (IARC).

При анализе мировых стандартизованных и грубых показателей заболеваемости ЗНО детей в возрасте 0–14 лет различия между ними фактически отсутствуют. Обращает на себя внимание разница показателей между мальчиками и девочками в части ЗНО лимфоидной и кроветворной ткани — заболеваемость мальчиков существенно выше, чем у девочек. Вместе с тем ЗНО щитовидной же-

лезы девочки заболевают в 3 раза чаще мальчиков (рис. 2).

Структура заболевших ЗНО детей всего мира в возрасте 0–14 лет (всего 202 164 случая) представлена лейкомиями (31,9 %), ЗНО нервной системы (12,2 %), неходжкинскими лимфомами (8,7 %), ЗНО почки (6,2 %), ходжкинскими лимфомами (3,9 %), ЗНО печени (2,3 %) и другими ЗНО (рис. 3).

Absolute numbers, Incidence, Both sexes, age [0-14], in 2022
Continents

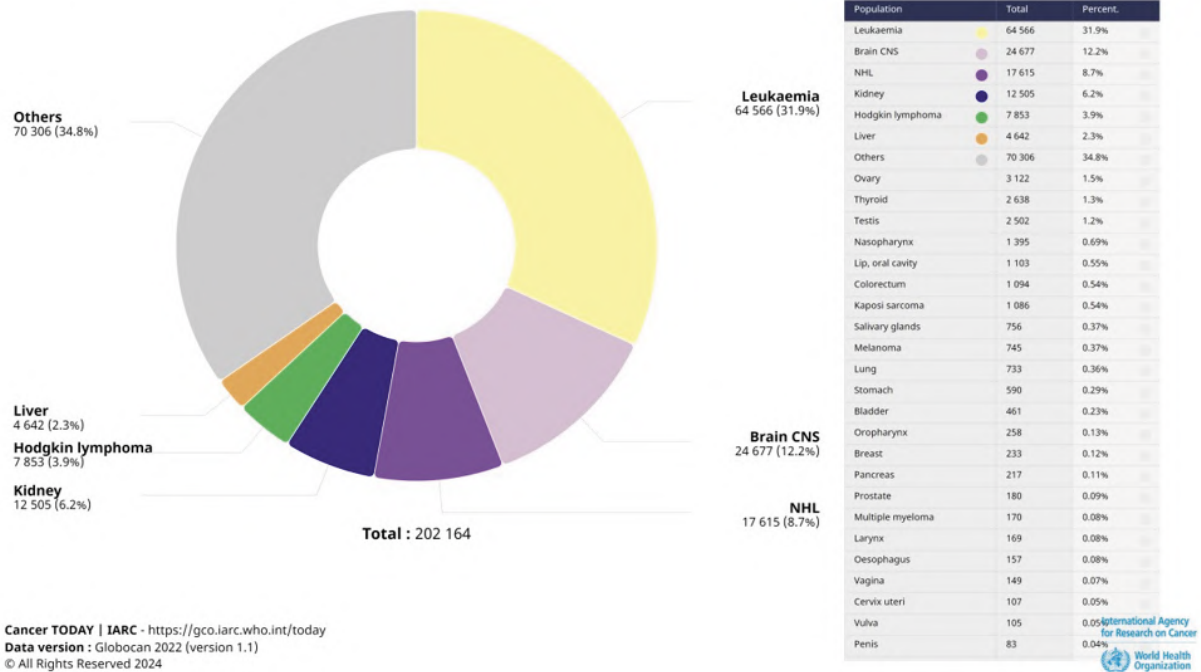


Рис. 3. Структура вновь выявленных случаев злокачественных новообразований среди детей в возрасте 0–14 лет в 2022 г., по возрастным группам, на оба пола, % (данные МАИР)

Fig. 3. New cases of malignant neoplasms in children aged 0-14 years in 2022, by age group, for both sexes, % (IARC)

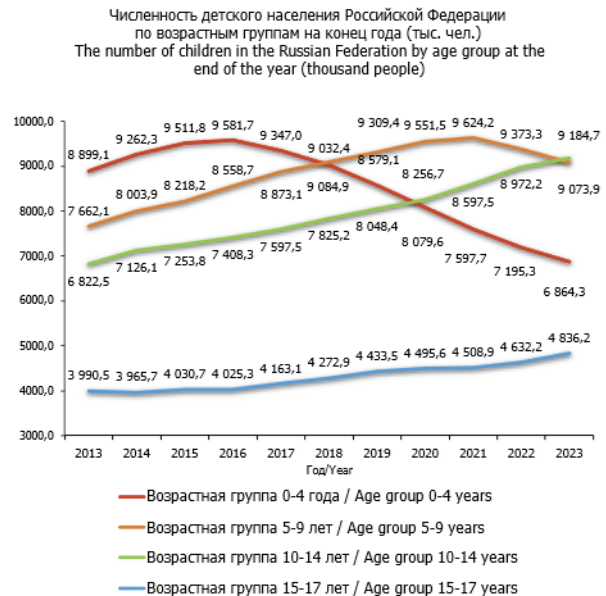
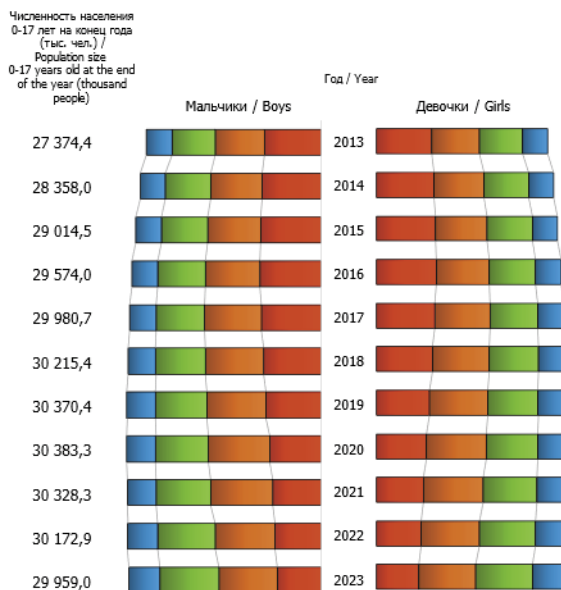


Рис. 4. Численность детского населения (0–17 лет) в Российской Федерации за период 2013–2023 гг. по полу и по возрастным группам, тыс. человек (данные Росстат)

Fig. 4. Number of children (0–17 years) in the Russian Federation for the period 2013–2023, by sex and age group, per 1 000 population (Russian Federal State Statistics Service)

По возрастным группам (из 202 164 случая в возрасте 0–14 лет):

0–4 года: (всего 77 489 случаев или 38,3 % от общего количества случаев): ЗНО кроветворной ткани (34,1 %), ЗНО центральной нервной системы (11,4 %), ЗНО почки (10,0 %), неходжкинская лимфома (7,3 %), ЗНО печени (3,8 %), ЗНО яичка (1,3 %) и прочие ЗНО (32,2 %);

4–9 лет (всего 62 602 случая или 31,0 % от общего количества случаев): ЗНО кроветворной ткани (34,1 %), ЗНО центральной нервной системы (13,6 %), неходжкинская лимфома (9,8 %), ЗНО почки (5,5 %), ходжкинская лимфома (4,2 %), ЗНО печени (1,5 %), и прочие ЗНО (31,3 %);

10–14 лет (всего 62 073 случая или 30,7 % от общего количества случаев): ЗНО кроветворной ткани (27,1 %), ЗНО центральной нервной системы (11,8 %), неходжкинская лимфома (9,5 %), ходжкинская лимфома (7,0 %), ЗНО щитовидной железы (3,5 %), ЗНО яичника (3,3 %) и прочие ЗНО (37,8 %).

Прогнозные значения количества заболевших ЗНО детей в возрасте 0–14 лет, представленные МАИР для всех стран мира, представлены незначительным снижением показателя к 2035 г. до 200 178 случаев с последующим увеличением к 2050 г. — 204 925 случаев [26].

Анализ данных Российской Федерации

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 24.07.1998 № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» в нашей стране детьми являются лица до достижения ими возраста 18 лет.

В Российской Федерации новообразования в детском возрасте (0–17 лет) занимают последнюю позицию среди основных классов и групп заболеваний по уровню показателя заболеваемости.

Одним из важнейших элементов комплексного анализа заболеваемости ЗНО среди детского населения является анализ и определение основных изменений демографических показателей. По данным Росстата, за период 2013–2023 гг. детское население (0–17 лет) Российской Федерации увеличилось на 9,4 % (с 27 374,4 тыс. человек в 2013 г. до 29 959,0 тыс. человек в 2023 г.), при этом динамика имеет куполообразный характер с пиком роста детского населения в 2020 г. (30 383,3 тыс. человек) и к 2023 г. тенденция динамики количества населения сменилась на снижение до 29 959,0 тыс. человек [27].

При анализе основных изменений количества населения по возрастным группам прежде всего обращает на себя внимание уменьшение на 28,4 % количества населения в возрастной группе 0–4 года в период 2016–2023 гг. — с 9 581,7 тыс. человек до 6 864,3 тыс. человек. Вместе с этим за период 2013–2023 гг. динамика количества населения продемонстрировала увеличение в возрастных группах 10–14 лет с 6 822,5 до 9 184,7 тыс. человек (на 34,6 %) и 15–17 лет с 3 990,5 до 4 836,2 тыс. человек (на 21,2 %), в возрастной группе 5–9 лет регистрировалось увеличение с 7 662,1 в 2013 г. до 9 624,2 тыс. человек в 2021 г. (на 25,6 %), а затем снижение до 9 073,9 тыс. человек в 2023 г. (снижение на 5,7 %) (рис. 4).

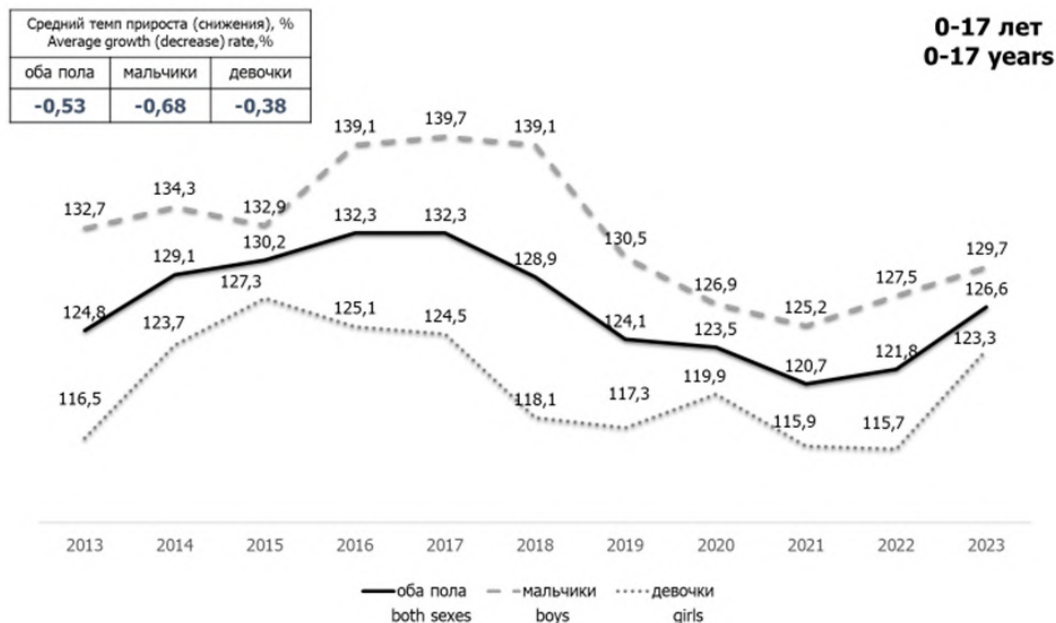


Рис. 5. Показатели заболеваемости детского населения Российской Федерации (0–17 лет) злокачественными новообразованиями, в т. ч. по полу, за 2013–2023 гг., на 1 млн детского населения (грубый показатель)

Fig. 5. Incidence of MN in the child population of the Russian Federation (0–17 years), by sex, for 2013–2023, per 1 000 000 child population (crude rates).

При анализе показателей заболеваемости ЗНО детского населения Российской Федерации в возрасте от 0 до 17 лет за последнее десятилетие (2013–2023 гг.) динамика данного показателя характеризуется волнообразным течением, достигая максимального значения в 2016–2017 гг. — 132,3 на 1 млн детского населения и минимального уровня в 2021 г. — 120,7 на 1 млн детского населения.

Заболеваемость ЗНО среди мальчиков 0–17 лет на протяжении всего изучаемого периода регистрировалась на уровне более высоком, чем среди девочек с разницей показателей между мальчиками и девочками в 2015 г. в 4,4 % (минимум за десятилетие) и 17,8 % в 2018 г. (максимум за десятилетие). Динамика грубых показателей заболеваемости ЗНО детского населения (0–17 лет) за изучаемый период характеризуется снижением. Так, убыль СрТИ в целом составила 0,53 %, среди мальчиков — 0,68 %, среди девочек — 0,38 % (рис. 5).

Анализ показателей заболеваемости ЗНО детей по отдельным возрастным группам выявил, что наибольшие значения показателей зарегистрированы в возрастных группах 0–4 года и 15–17 лет.

В возрастной группе 0–4 года показатель заболеваемости ЗНО (на оба пола) в изучаемый период регистрировался в диапазоне от 166,2 до 179,7 на 1 млн населения (прирост СрТИ составил 0,08 %), при этом показатели заболеваемости среди мальчиков были выше (в диапазоне от 169,4 в 2014 г. до 190,9 в 2018 г. на 1 млн населения), чем у девочек (в диапазоне от 158,0

в 2017 г. до 175,0 в 2020 г. на 1 млн населения) и продемонстрировали прирост СрТИ 0,21 %, среди девочек убыль СрТИ составила 0,07 %.

В возрастной группе 5–9 лет показатель заболеваемости ЗНО регистрировался в диапазоне 90,8–111,3 на 1 млн населения (среди мальчиков — 99,9–117,4 на 1 млн населения, среди девочек — 80,2–104,8 на 1 млн населения), при этом тенденция СрТИ показателя заболеваемости ЗНО продемонстрировала убыль: в целом — на 1,19 %, среди мальчиков — на 1,41 %, среди девочек — на 0,9 %.

Диапазон показателей заболеваемости ЗНО в возрастной группе 10–14 лет составил 90,7–106,7 на 1 млн населения (среди мальчиков — 91,6–107,9 на 1 млн населения, среди девочек — 85,0–105,6 на 1 млн человек), и данная возрастная группа демонстрирует наименьшие показатели заболеваемости ЗНО, по сравнению с детским населением других возрастов. Прирост СрТИ показателя заболеваемости ЗНО на оба пола составил 0,16 %, при этом у мальчиков данный показатель составил 0,07 %, а среди девочек он достиг 0,27 %.

В возрастной группе 15–17 лет показатель заболеваемости ЗНО за период 2013–2023 гг. увеличился с 123,9 до 158,2 на 1 млн населения (среди мальчиков — с 121,8 до 152,2 на 1 млн населения, среди девочек — 126,0 до 164,5 на 1 млн населения), продемонстрировав максимальный прирост СрТИ — 0,29 %, прирост СрТИ данного показателя среди мальчиков составил 0,78 %, среди девочек — 1,82 %. В 2013,

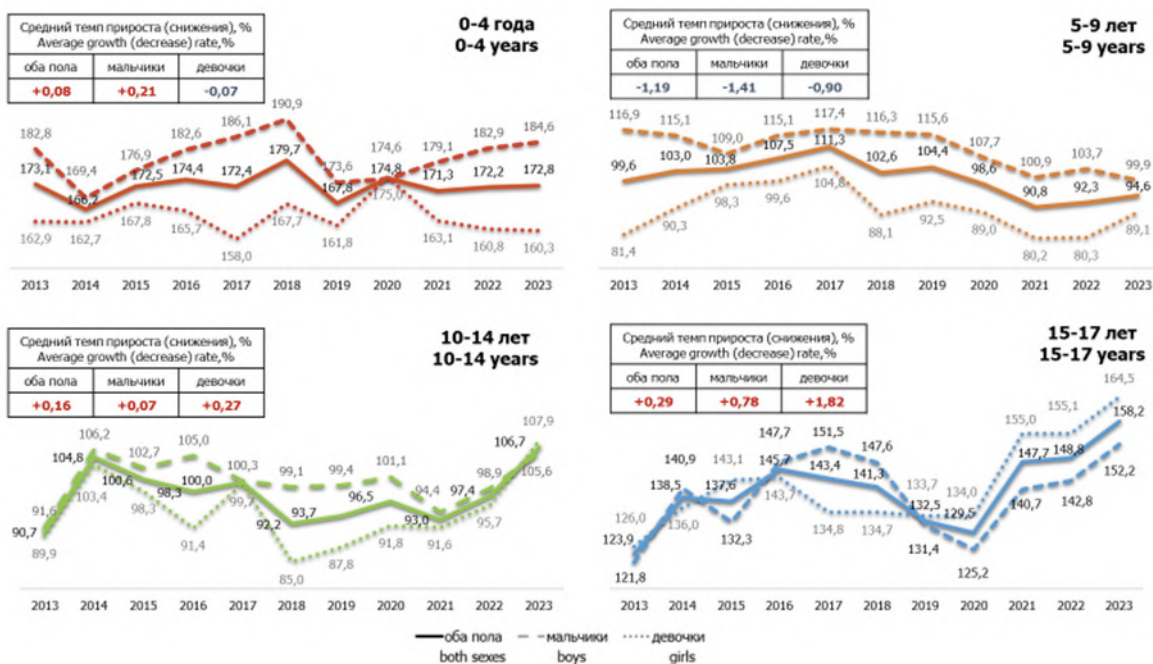


Рис. 6. Показатели заболеваемости детского населения Российской Федерации злокачественными новообразованиями по возрастным группам и по полу за период 2013–2023 гг. на 1 млн детского населения (грубый показатель)

Fig. 6. Incidence of malignant neoplasms in the child population of the Russian Federation, by age group and sex, 2013–2023, per 1 000 000 child population (crude rates).

2015 и период 2020–2023 гг. уровень показателя заболеваемости ЗНО девочек превысил аналогичный показатель среди мальчиков (рис. 6).

Анализ структуры впервые при жизни выявленных случаев ЗНО в детском возрасте интересен наглядной демонстрацией вклада каждой нозологической группы в общее количество случаев. Структура впервые выявленных ЗНО среди детского населения (0–17 лет) в 2023 г. характеризуется преобладанием в общем количестве случаев ЗНО кроветворной ткани (С91-95) — 31,4 % и ЗНО лимфоидной ткани (С81-86, 96) — 15,2 %. Следом в структуре вновь выявленных случаев ЗНО среди детей ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов центральной нервной системы (С70-72) — 13,8 %, ЗНО щитовидной железы (С73) — 5,3 %, ЗНО костей и суставных хрящей (С40-41) — 5,1 % и ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (С47, С49) — 4,8 %.

Структура всех выявленных впервые в жизни случаев ЗНО среди детей была проанализирована в динамике за период 2013–2023 гг. В целом ранговые позиции наиболее распространенных среди детей локализаций ЗНО на протяжении данного периода были стабильны. Почти половину всех случаев составляют 2 локализации совокупно: ЗНО кроветворной ткани (С91-95) (1 ранговое место) и ЗНО лимфоидной ткани (С81-86, 96) (2 ранговое место), при этом отмечается незначительное увеличение доли ЗНО лимфоидной ткани к 2023 г. в общей структуре всех случаев.

ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов ЦНС (С70-72) находятся на 3 позиции, при этом отмечается снижение удельного веса в общей структуре с 16,4 % в 2013 г. до 13,8 % в 2023 г. Аналогичная тенденция наблюдается у ЗНО почки (С64) (с 5,7 % до 4,5 %), что способствовало изменению ранговой позиции к 2023 г. с 4 на 7.

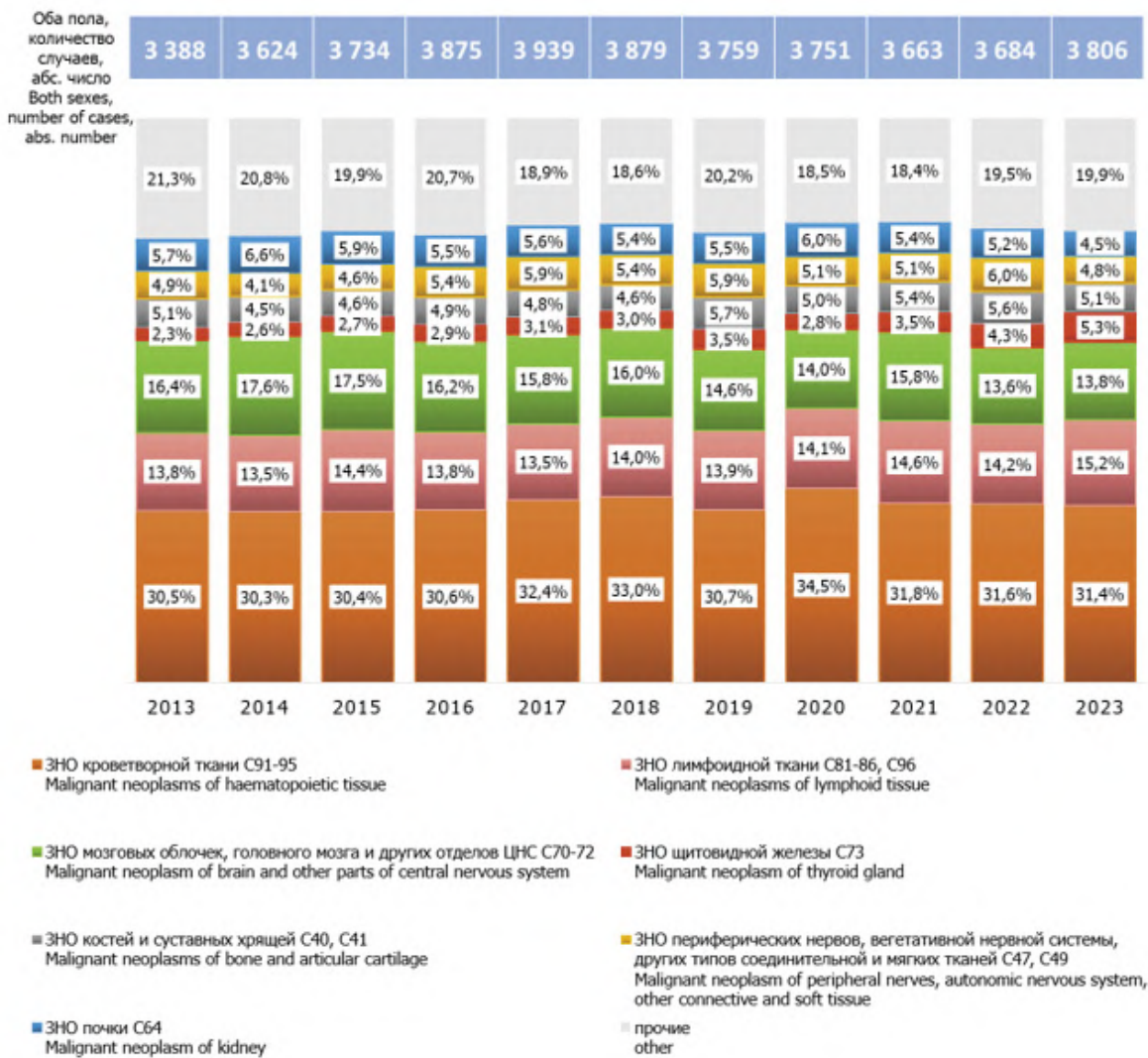


Рис. 7. Динамика структуры вновь выявленных случаев злокачественных новообразований детского населения Российской Федерации (0–17 лет) за период 2013–2023 гг., %

Fig. 7. Dynamics of new cases of malignant neoplasms in the child population of the Russian Federation (0–17 years) for 2013–2023, %

Особо стоит отметить увеличение удельного веса ЗНО щитовидной железы (С73) в общей структуре вновь выявленных случаев ЗНО среди детского возраста с 2,3 % в 2013 г. до 5,3 % в 2023 г., что позволило в 2023 г. занять 4 ранговую позицию (рис. 7).

При сравнении динамики структур вновь выявленных случаев ЗНО у мальчиков и у девочек определяются некоторые различия. Онкогематологические заболевания (С81-96) и ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и ЦНС (С70-72) в структуре ЗНО среди мальчиков имеют больший

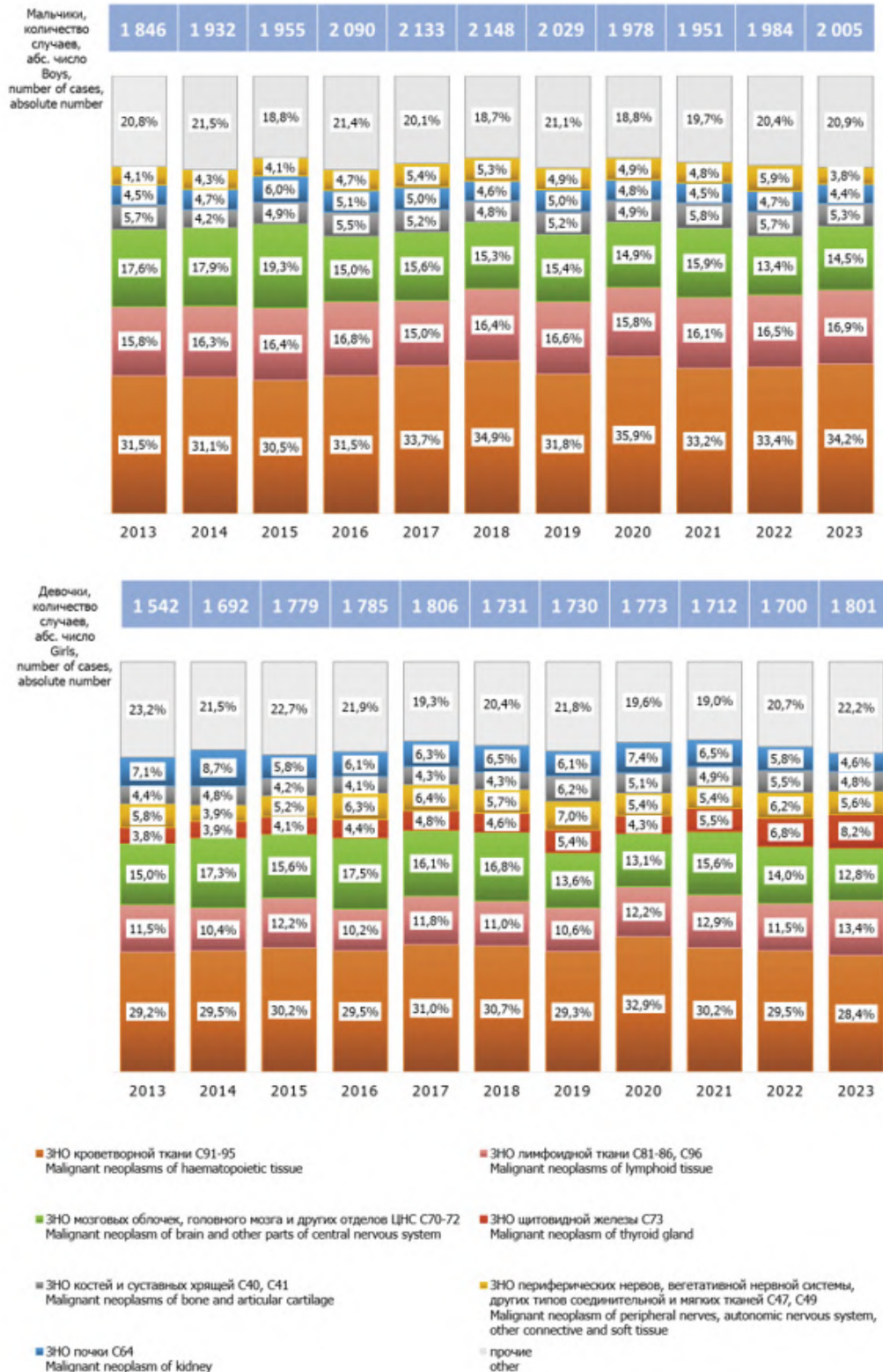


Рис. 8. Динамика структуры вновь выявленных случаев злокачественных новообразований среди мальчиков и девочек Российской Федерации (0–17 лет) за период 2013–2023 гг., %

Fig. 8. Dynamics of new cases of malignant neoplasms among boys and girls in the Russian Federation (0–17 years) for 2013–2023, %

удельный вес, чем у девочек. Вместе с этим ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (С47, С49) наоборот среди девочек вносят более существенный вклад в структуру вновь выявленных случаев ЗНО, чем у мальчиков. ЗНО щитовидной железы (С73) входят в лидирующие позиции у девочек (4 ранговая позиция), в то время как среди мальчиков данные заболевания выявляются существенно реже и вошли в прочие (рис. 8).

При сравнении структуры вновь выявленных случаев ЗНО в разрезе возрастных групп детского населения отмечаются существенные различия (для анализа были взяты все случаи за период 2013–2023 гг., выявленные в соответствующих возрастных группах).

В возрастной группе 0–4 года 36,4 % случаев приходится на ЗНО кроветворной ткани (С91-95) и является наиболее часто встречающимся ЗНО в данной возрастной группе. Существенный удельный вес в структуре случаев занимают ЗНО, возникновение которых связано с антенатальным и перинатальным периодами: ЗНО почки (С64) 10,0 %, ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (С70-72) 6,5 %, а также ЗНО глаза и его придаточного аппарата (С69) 5,4 %. ЗНО лимфоидной ткани (С81-86, 96) составляют только 5,8 %.

В возрастной группе 5–9 лет более половины от всех выявленных случаев составили ЗНО кроветворной ткани (С91-95) 38,4 % и ЗНО моз-

говых оболочек, головного мозга и других отделов ЦНС (С70-72) 22,2 %. ЗНО лимфоидной ткани (С81-86, 96) заняли 3 ранговую позицию с удельным весом 13,6 %. По сравнению с возрастной группой 0–4 года, удельный вес ЗНО почки (С64) уменьшился вдвое (5,0 %). ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (С47,49) составили 4,1 %, на 5 ранговое место вышли ЗНО костей и суставных хрящей (С40-41) — 4,3 %.

Среди детского населения в возрасте 10–14 лет первые 2 ранговых места занимают ЗНО кроветворной (С91-95) и лимфоидной (С81-86, 96) тканей (26,3 % и 21,0 % соответственно), фактически каждый 5 ребенок среди заболевших в данной возрастной группе с ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов ЦНС (С70-72). Интересен факт, что ЗНО щитовидной железы (С73) заняли 5 позицию (5,5 %).

Особенностями возрастной группы 15–17 лет является существенное уменьшение доли ЗНО кроветворной ткани (С91-95) до 16,3 % в общей структуре случаев и выходом на лидирующую позицию ЗНО лимфоидной ткани (С81-86, 96) 26,0 %, вместе с этим ЗНО щитовидной железы (С73) достигли 3 позиции с удельным весом 11,8 % (рис. 9).

Анализ динамики заболеваемости наиболее часто выявляемых ЗНО в разрезе изучаемых возрастных групп выявил изменения, связанные как с увеличением возраста детей, так и в динамике за десятилетие.



Рис. 9. Наиболее часто выявляемые злокачественные новообразования в структуре заболеваемости детского населения Российской Федерации злокачественными новообразованиями по возрастным группам за 2013–2023 гг., %

Fig. 9. Most frequently detected malignant neoplasms in the child population of the Russian Federation by age groups for 2013–2023, %

ЗНО кроветворной ткани C91-95 Malignant neoplasms of haematopoietic tissue	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Средний темп прироста (снижения), % Average growth (decrease) rate, %
Возрастная группа 0-4 года / Age group 0-4 years	60,2	56,8	60,0	59,4	64,7	67,7	56,6	72,3	66,7	64,1	65,2	5,8
Возрастная группа 5-9 лет / Age group 5-9 years	35,4	37,5	37,2	42,1	42,6	41,5	39,8	40,3	35,3	36,6	35,9	-1,4
Возрастная группа 10-14 лет / Age group 10-14 years	23,7	28,9	23,9	24,6	26,1	24,9	23,8	27,1	22,7	26,2	30,2	3,2
Возрастная группа 15-17 лет / Age group 15-17 years	19,0	20,0	24,3	21,4	24,2	22,0	23,0	20,4	24,9	24,8	28,1	11,0
Возрастная группа 0-17 лет / Age group 0-17 years	38,1	39,2	39,5	40,5	42,9	42,5	38,1	42,6	38,3	38,5	39,8	0,2

ЗНО лимфоидной ткани C81-86, C96 Malignant neoplasms of lymphoid tissue	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Средний темп прироста (снижения), % Average growth (decrease) rate, %
Возрастная группа 0-4 года / Age group 0-4 years	10,7	8,5	10,1	10,6	10,1	10,4	11,2	9,7	10,5	7,7	11,0	-0,6
Возрастная группа 5-9 лет / Age group 5-9 years	15,8	13,3	15,0	15,3	14,3	13,5	14,2	13,3	13,7	12,5	13,7	-6,2
Возрастная группа 10-14 лет / Age group 10-14 years	21,5	20,1	21,6	21,7	20,9	20,2	19,7	19,9	18,9	19,7	22,3	-2,0
Возрастная группа 15-17 лет / Age group 15-17 years	27,2	41,7	41,5	36,2	37,9	40,1	31,0	35,8	36,4	37,9	37,0	1,2
Возрастная группа 0-17 лет / Age group 0-17 years	17,2	17,5	18,8	18,2	17,9	18,0	17,2	17,4	17,7	17,3	19,3	0,8

ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов ЦНС C70-72 Malignant neoplasm of brain and other parts of central nervous system	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Средний темп прироста (снижения), % Average growth (decrease) rate, %
Возрастная группа 0-4 года / Age group 0-4 years	23,1	22,8	24,0	21,4	22,0	24,7	20,3	19,4	20,5	20,2	16,9	-10,7
Возрастная группа 5-9 лет / Age group 5-9 years	23,4	27,6	26,4	25,5	24,6	21,4	20,8	20,7	19,3	18,2	20,2	-15,7
Возрастная группа 10-14 лет / Age group 10-14 years	17,2	21,5	22,0	18,8	18,8	17,1	15,6	15,1	18,4	13,7	16,5	-12,6
Возрастная группа 15-17 лет / Age group 15-17 years	14,8	15,2	14,5	17,4	14,7	16,1	12,6	10,5	17,1	12,9	14,8	-4,8
Возрастная группа 0-17 лет / Age group 0-17 years	20,5	22,8	22,8	21,4	20,9	20,6	18,1	17,3	19,0	16,6	17,5	-12,5

ЗНО щитовидной железы C73 Malignant neoplasm of thyroid gland	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Средний темп прироста (снижения), % Average growth (decrease) rate, %
Возрастная группа 0-4 года / Age group 0-4 years	0,1	0,0	0,3	0,3	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1	0,6	45,9
Возрастная группа 5-9 лет / Age group 5-9 years	1,3	0,6	1,0	0,7	1,4	1,0	1,2	0,6	0,8	0,8	1,3	-0,3
Возрастная группа 10-14 лет / Age group 10-14 years	3,6	5,4	5,0	5,0	6,1	4,9	5,8	4,4	5,8	5,7	6,8	13,7
Возрастная группа 15-17 лет / Age group 15-17 years	10,9	13,0	13,8	16,6	15,6	16,1	17,0	13,9	15,8	21,9	26,0	27,6
Возрастная группа 0-17 лет / Age group 0-17 years	2,9	3,4	3,6	3,9	4,1	3,9	4,4	3,5	4,3	5,3	6,7	26,9

ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягкой тканей C47, C49* Malignant neoplasm of peripheral nerves, autonomic nervous system, other connective and soft tissue	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Средний темп прироста (снижения), % Average growth (decrease) rate, %
Возрастная группа 0-4 года / Age group 0-4 years	10,8	7,3	10,1	13,4	11,8	12,4	13,1	10,3	11,1	11,1	11,9	1,5
Возрастная группа 5-9 лет / Age group 5-9 years	3,4	3,5	4,4	3,8	5,2	4,0	4,5	4,1	3,8	5,7	3,1	1,1
Возрастная группа 10-14 лет / Age group 10-14 years	4,1	5,3	2,5	3,4	5,6	4,0	4,3	4,3	4,2	6,1	5,0	2,6
Возрастная группа 15-17 лет / Age group 15-17 years	4,0	4,2	6,0	6,2	7,8	7,1	7,1	6,9	6,2	7,0	4,4	2,2
Возрастная группа 0-17 лет / Age group 0-17 years	6,1	5,3	6,0	7,2	7,8	7,0	7,3	6,3	6,1	7,3	6,0	0,8

* В 2019-2021 гг. - C49; в 2013-2018 гг., 2022 г., 2023 г. - C47, C49

ЗНО костей и суставных хрящей C40, C41 Malignant neoplasms of bone and articular cartilage	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Средний темп прироста (снижения), % Average growth (decrease) rate, %
Возрастная группа 0-4 года / Age group 0-4 years	2,5	2,7	1,4	2,6	2,9	2,1	2,2	1,8	1,9	2,7	1,4	-11,4
Возрастная группа 5-9 лет / Age group 5-9 years	4,6	4,3	4,9	3,5	4,7	4,7	5,3	3,8	3,7	4,3	3,5	-7,7
Возрастная группа 10-14 лет / Age group 10-14 years	9,2	7,1	10,7	9,8	8,7	8,6	10,7	10,4	9,8	10,3	9,7	6,7
Возрастная группа 15-17 лет / Age group 15-17 years	13,6	13,5	10,3	15,4	13,7	12,1	14,0	11,4	14,4	12,1	13,3	-0,7
Возрастная группа 0-17 лет / Age group 0-17 years	6,4	5,8	6,0	6,4	6,3	5,9	7,1	6,2	6,5	6,8	6,4	3,8

Рис. 10. Заболеваемость детского населения Российской Федерации различными злокачественными новообразованиями по возрастным группам за период 2013–2023 гг., на 1 млн детского населения
 Fig. 10. Incidence of various malignant neoplasms in the child population of the Russian Federation by age group for 2013–2023, per 1 000 000 child population

ЗНО кроветворной ткани (С 91-95) охарактеризовались наибольшими показателями заболеваемости в возрастной группе 0–4 года, при этом с увеличением возраста уровень показателя снижается, вместе с этим во всех возрастных группах, за исключением возрастной группы 5–9 лет, за период 2013–2023 гг. отмечается прирост СрТИ показателя: 0–4 года — 5,8 %, 10–14 лет — 3,2 %, 15–17 лет — 11,0 %.

ЗНО лимфоидной ткани (С81-86, 96) демонстрирует противоположную тенденцию: с увеличением возраста показатель заболеваемости увеличивается и достигает максимальных цифр в возрастной группе 15–17 лет, при этом СрТИ показателя заболеваемости демонстрирует убыль в возрастных группах 0–4 года (на 0,6 %), 5–9 лет (на 6,2 %), 10–14 лет (на 2,0 %). У детей в возрасте 15–17 лет СрТИ показателя показал прирост 1,2 %.

ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов ЦНС (С70-72) имеют наибольшие показатели заболеваемости среди детей первого десятилетия жизни, затем с увеличением возраста данный показатель снижается. Важно отметить, что во всех возрастных группах динамика СрТИ показателя продемонстрировала убыль (0–4 года — на 10,7 %, 5–9 лет — на 15,7 %, 10–14 лет — на 12,6 %, 15–17 лет — на 4,8 %).

ЗНО щитовидной железы (С73) крайне редко регистрируются среди детей первого десятилетия жизни, однако, начиная с возраста 10 лет при повышении возраста регистрируется увеличение количества случаев, при этом за период 2013–2023 гг. в возрастной группе 10–14 лет отмечен рост показателя заболеваемости с 3,6 до 6,8 на 1 млн населения (прирост СрТИ составил 13,7 %), в возрастной группе 15–17 лет — с 10,9 до 26,0 на 1 млн населения (прирост СрТИ составил 27,6 %). Важно отметить, что большая часть заболевших — девочки.

ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной

и мягких тканей (С47,49) имеют наибольший показатель заболеваемости в самой младшей возрастной группе 0–4 года. Во всех возрастных группах показатель СрТИ показателя характеризуется приростом (0–4 года — на 1,5 %, 5–9 лет — на 1,1 %, 10–14 лет — на 2,6 %, 15–17 лет — на 2,2 %).

ЗНО костей и суставных хрящей (С40, 41) продемонстрировали увеличение показателя заболеваемости с увеличением возраста детей, при этом в динамике за 2013–2023 гг., наблюдалась убыль СрТИ показателей в возрастных группах 0–4 года (11,4 %), 5–9 лет (7,7 %) и 15–17 лет (0,7 %), при этом прирост СрТИ показателя заболеваемости в возрастной группе 10–14 лет составил 6,7 % (рис. 10).

Проанализирован показатель активного выявления ЗНО среди детского населения (0-17 лет), то есть случаев заболевания, выявленных на профилактических осмотрах, при диспансеризации отдельных контингентов населения и пациентов с хроническими заболеваниями. В данной возрастной группе показатель в Российской Федерации варьировал от 4,7 % до 7,9 %, что существенно ниже аналогичного показателя среди взрослого населения (выше 20 %). Особо следует отметить, что в период ограничительных мероприятий, обусловленных пандемией новой коронавирусной инфекции, снижение показателя по сравнению с предыдущими годами не отмечено (рис. 11).

За период 2013–2023 гг. был проанализирован средний показатель заболеваемости детского населения (0–17 лет) в разрезе регионов. По результатам анализа наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в Курской области (на оба пола — 178,0 на 1 млн населения, мальчики — 186,4 на 1 млн населения, девочки — 169,6 на 1 млн населения), в Санкт-Петербурге (на оба пола — 175,1 на 1 млн населения, мальчики — 182,4 на 1 млн населения, девочки — 167,3 на 1 млн населения), Пермском крае (на оба пола — 177,7 на

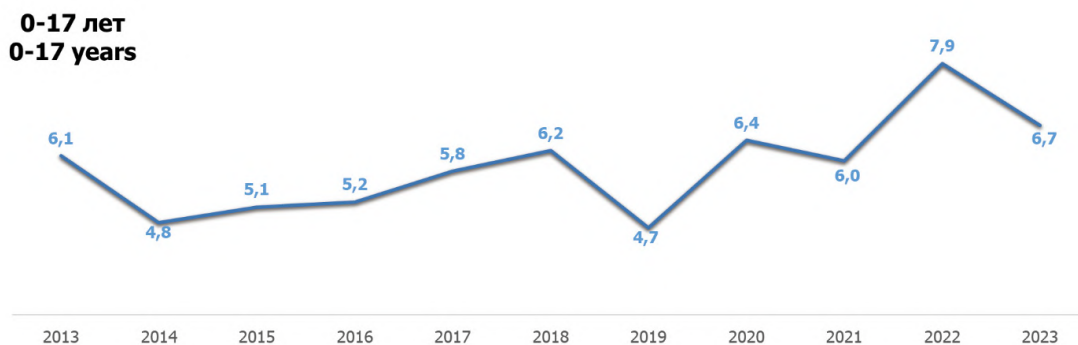


Рис. 11. Динамика показателя активного выявления ЗНО среди детского населения (0-17 лет) в Российской Федерации за период 2013-2023 годов, %.

Figure 11. Dynamics of the indicator of active detection of malignant neoplasms in the population of children of the Russian Federation (0-17 years) for 2013-2023, %.

1 млн населения, мальчики — 181,5 на 1 млн населения, девочки — 174,1 на 1 млн населения), Республике Коми (на оба пола — 166,3 на 1 млн населения, мальчики — 170,4 на 1 млн населения, девочки — 162,6 на 1 млн населения), Белгородской области (на оба пола — 159,7 на 1 млн населения, мальчики — 164,2 на 1 млн населения, девочки — 155,5 на 1 млн населения).

Наименьшие показатели заболеваемости ЗНО детского населения за изучаемый период отмечены в Республике Адыгея (на оба пола — 53,1 на 1 млн населения, мальчики — 44,6 на 1 млн населения, девочки — 62,2 на

1 млн населения), Ленинградская область (на оба пола — 63,9 на 1 млн населения, мальчики — 62,6 на 1 млн населения, девочки — 65,1 на 1 млн населения), Магаданская область (на оба пола — 67,5 на 1 млн населения, мальчики — 70,9 на 1 млн населения, девочки — 63,8 на 1 млн населения), Костромская область (на оба пола — 77,0 на 1 млн населения, мальчики — 81,5 на 1 млн населения, девочки — 72,4 на 1 млн населения), Ямало-Ненецкий автономный округ (на оба пола — 88,6 на 1 млн населения, мальчики — 87,5 на 1 млн населения, девочки — 89,7 на 1 млн населения) (рис. 12).

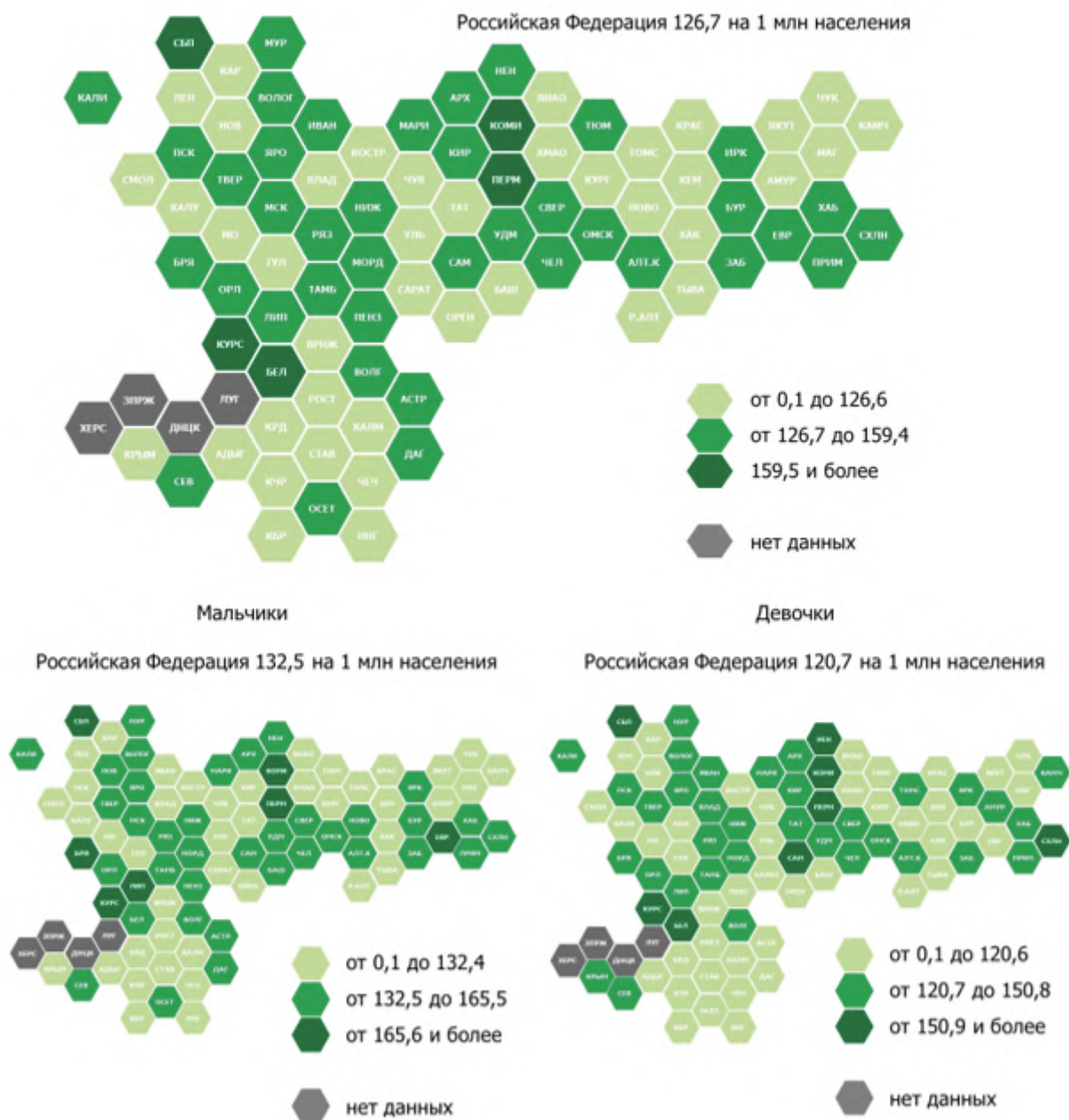


Рис. 12. Картограмма показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями среди детского населения (0–17 лет) в среднем за период 2013–2023 гг., в целом и по полу, в разрезе субъектов Российской Федерации, на 1 млн населения
Fig. 12. Cartogram of the incidence of malignant neoplasms in the child population (0–17 years) on average for the period 2013–2023, in general and by sex, in the context of the subjects of the Russian Federation, per 1 000 000 child population

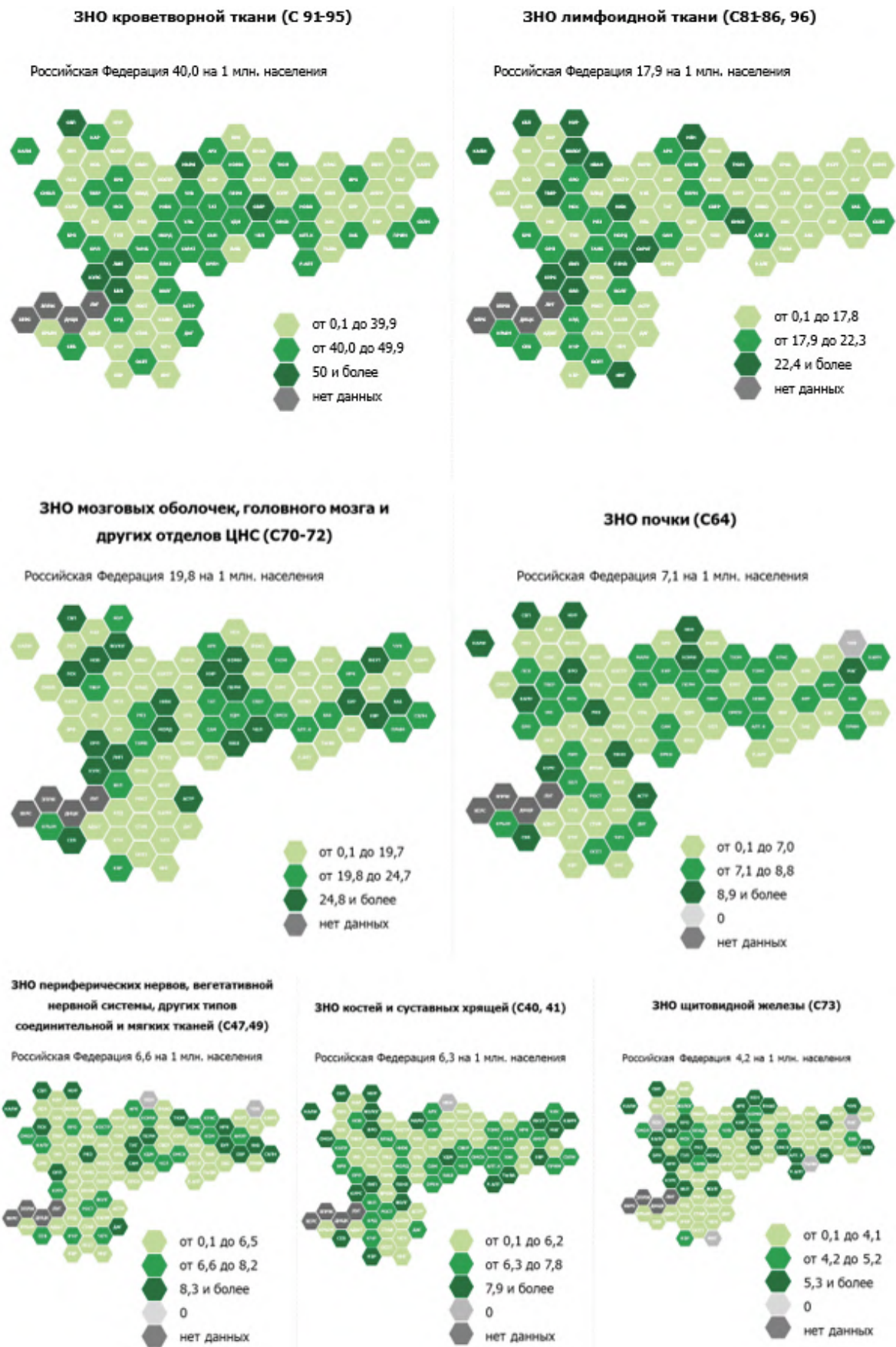


Рис. 13. Картограмма показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями по локализациям среди детского населения (0–17 лет), на оба пола, в среднем за 2013–2023 гг., на 1 млн населения
 Fig. 13. Cartogram of incidence of malignant neoplasms by localization in the child population (0-17 years), for both sexes, averaged over the period 2013–2023, per 1 000 000 child population

По показателю заболеваемости ЗНО кровотворной ткани (С91-95) в среднем за период 2013–2023 гг. к регионам с наиболее высокими показателями (более 50,0 на 1 млн населения) относятся Курская область (56,6 на 1 млн населения), Санкт-Петербург (54,1 на 1 млн населения), Липецкая область (53,5 на 1 млн населения), Республика Марий Эл (51,6 на 1 млн населения), Белгородская область (51,5 на 1 млн населения) и Свердловская область (50,2 на 1 млн населения). В территории с наименьшими показателями (менее 20,0 на 1 млн населения) вошли Воронежская область (10,1 на 1 млн населения), Республика Адыгея (14,7 на 1 млн населения), Ненецкий автономный округ (16,4 на 1 млн населения), Ленинградская область (18,3 на 1 млн населения) и Костромская область (18,7 на 1 млн населения).

В части показателя заболеваемости ЗНО лимфоидной ткани (С81-86, 96) в среднем за период 2013–2023 гг. к регионам с наиболее высокими показателями (более 25,0 на 1 млн населения) относятся Ненецкий автономный округ (30,4 на 1 млн населения), Ивановская область (27,3 на 1 млн населения) и Вологодская область (25,1 на 1 млн населения). Территориями с наименьшими показателями (менее 8,0 на 1 млн населения) являются Магаданская область (3,3 на 1 млн населения), Республика Тыва (6,0 на 1 млн населения), Костромская область, Чукотский автономный округ и Республика Адыгея (7,2 на 1 млн населения) и Ямало-Ненецкий автономный округ (7,9 на 1 млн населения).

В части показателя заболеваемости ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов ЦНС (С70-72) в среднем за период 2013–2023 гг. к регионам с наиболее высокими показателями (более 30,0 на 1 млн населения) относятся Пермский край (39,0 на 1 млн населения), Челябинская область (31,5 на 1 млн населения) и Новгородская область (30,8 на 1 млн населения), наименьшие показатели (менее 10,0 на 1 млн населения) зарегистрированы в Республике Ингушетия (6,9 на 1 млн населения), Республике Адыгея (7,8 на 1 млн населения), Ленинградской области (8,3 на 1 млн населения), Чувашской Республике (8,5 на 1 млн населения) и Ханты-Мансийском автономном округе (9,4 на 1 млн населения).

В части показателя заболеваемости ЗНО почки (С64) в среднем за период 2013–2023 гг. к регионам с наиболее высокими показателями (более 15,0 на 1 млн населения) относятся Севастополь (16,2 на 1 млн населения), Ненецкий автономный округ (15,2 на 1 млн населения) и Ярославская область (15,1 на 1 млн населения), наименьшие показатели (менее 3,0 на 1 млн населения) зарегистрированы в Еврейской авто-

номной области (2,4 на 1 млн населения), Кабардино-Балкарской Республике (2,6 на 1 млн населения), Карачаево-Черкесской Республике (3,4 на 1 млн населения), в Чукотском автономном округе за все исследуемое десятилетие не было зарегистрировано ни одного случая ЗНО почки.

Несомненно, редкость возникновения в детской популяции таких заболеваний как ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (С47,49), ЗНО костей и суставных хрящей (С40, 41) и ЗНО щитовидной железы (С73) существенно влияет на формирование показателей. Вместе с тем отметим регионы с наибольшими показателями: ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (С47,49): Рязанская область (15,6 на 1 млн населения), Самарская область (13,8 на 1 млн населения) и Хабаровский край (13,6 на 1 млн населения); ЗНО костей и суставных хрящей (С40, 41): Севастополь (12,5 на 1 млн населения), Мурманская область (11,5 на 1 млн населения) и Республика Алтай (11,4 на 1 млн населения); ЗНО щитовидной железы (С73): Брянская область (19,8 на 1 млн населения), Санкт-Петербург (12,9 на 1 млн населения) и Омская область (11,3 на 1 млн населения), также в т. ч. по причине малого количества детского населения высокие показатели были отмечены в Чукотском автономном округе (21,6 на 1 млн населения) и Ненецком автономном округе (39,0 на 1 млн населения) — за весь исследуемый период на их территории было выявлено 3 и 5 случаев ЗНО щитовидной железы соответственно.

Дискуссия

Обзор мировых данных по заболеваемости ЗНО детского населения (0–14 лет) в 2022 г. показал, что Российская Федерация занимает 42 место по стандартизованному и 39 место по грубому показателю заболеваемости ЗНО среди стран мира, вместе с этим стандартизованный показатель Российской Федерации превышает средний мировой уровень на 44,7 %, это свидетельствует об актуальности вопроса заболеваемости ЗНО детского населения в Российской Федерации.

При подготовке статьи авторами были внимательно изучены отечественные научные публикации, касающиеся вопросов заболеваемости ЗНО детского населения, среди которых имеются исследования на уровне отдельно взятого региона, а также федерального округа. Однако в части исследования вопроса на уровне Российской Федерации (страновом уровне) в динамике за определенный период времени, а также с анализом

демографических аспектов, схожих публикаций за последнее десятилетие в отечественной научной периодической литературе авторами найдено не было. Это обусловило актуальность проработки авторами данного вопроса.

В рамках настоящего исследования авторами были проанализированы сведения о изменениях количества детского населения разных возрастных групп и всей совокупности вновь выявленных случаев ЗНО в детском возрасте от 0 до 17 лет в Российской Федерации за период 2013–2023 гг.

Комплексный подход к анализу показателей заболеваемости ЗНО детского населения через призму основных изменений демографических показателей позволил выявить основные тенденции в эпидемиологической картине злокачественных новообразований. Данный подход позволил выявить влияние убыли детского населения в возрастной группе 0–4 года на общий показатель заболеваемости ЗНО детского населения (0–17 лет), тенденции к росту заболеваемости прежде всего в возрастных группах 10–14 и 15–17 лет и убыли СрТИ показателя заболеваемости ЗНО в возрастной группе 5–9 лет.

Фактически половину общего количества случаев ЗНО в детском возрасте (0–17 лет) представлены ЗНО кроветворной и лимфоидной ткани (31,4 % и 15,2 % соответственно), причем с увеличением возраста уровень показателя заболеваемости ЗНО кроветворной ткани снижается, а ЗНО лимфоидной ткани, наоборот, увеличивается. Также в структуре вновь выявленных случаев среди детского населения фигурируют ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов центральной нервной системы (13,8 %), ЗНО щитовидной железы (5,3 %), ЗНО костей и суставных хрящей (5,1 %) и ЗНО периферических нервов, вегетативной нервной системы, других типов соединительной и мягких тканей (4,8 %).

В различных возрастных группах имеются свои особенности структуры ЗНО, возникновение которых обусловлено, в т. ч. различными факторами. Определены различия уровней заболеваемости в рамках каждой локализации в разрезе возрастных групп, а также тенденции динамики показателей заболеваемости ЗНО различных локализаций. По основным группам ЗНО, наиболее часто возникающих в детском возрасте, регистрируется прирост СрТИ показателей заболеваемости за исключением ЗНО мозговых оболочек, головного мозга и других отделов центральной нервной системы (регистрируется убыль).

Понимание основных изменений показателей заболеваемости ЗНО в разных возрастных группах детского населения на региональном,

страновом уровнях следует прежде всего применять для определения потребности в объемах оказания специализированной медицинской помощи и сопряженных с ними финансовых затрат, формирования и развития коечного фонда, кадровой потребности, а также в прогнозировании показателей заболеваемости ЗНО на последующие годы.

Заключение

Анализ показателей заболеваемости детского населения ЗНО является одним из важнейших аспектов оценки состояния и результатов различных направлений работы онкологической службы. Проведенный комплексный анализ основных демографических особенностей и показателей заболеваемости ЗНО детского населения на территории Российской Федерации позволил установить ряд взаимосвязей и наглядно продемонстрировать основные изменения данных показателей за последнее десятилетие по возрастным группам, по возрасту и по локализациям.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Аксенова И.А. — идея публикации, подбор источников литературы, обзор международных данных, написание текста статьи, оформление рисунков;

Попова Н.В. — сбор данных, расчеты показателей, оформление диаграмм;

Старинский В.В. — научное редактирование;

Ходакова О.В. — научное редактирование;

Сохибов С.У. — формирование диаграмм в разрезе субъектов;

Шахзадова А.О. — научное редактирование, расчет данных по регионам;

Кучерявый А.А. — научное редактирование.

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

The authors declare that their authorship is in accordance with the ICMJE International Criteria for Authorship.

Aksenova I.A. — provided the idea for publication, selected literature sources, reviewed the international data, drafted the article, designed the figures;

Popova N.V. — collected the data, calculated the indicators, designed the figures;

Starinsky V.V. — carried out the scientific editing;

Khodakova O.V. — carried out the scientific editing;
 Sokhibov S.U. — prepared graphs in connection with the topics;
 Shakhzadova A.O. — carried out the scientific editing, calculated the data by regions;
 Kucheryavy A.A. — carried out the scientific editing.
 All authors have approved the final version of the article prior to publication and agree to take responsibility for all aspects of the work and to ensure appropriate checking and resolution of issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van Santen HM, van de Wetering MD, Bos AME, et al. Reproductive complications in childhood cancer survivors. *Pediatr Clin North Am.* 2020; 67(6): 1187-1202.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2020.08.003>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131541/>.
- CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lives. Geneva: World Health Organization; 2021.-URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/347370/9789240025271-eng.pdf>.
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., et al. Методы сохранения фертильности у онкологических больных в детском возрасте. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023; 19(4): 123-131.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>. [Adamyanyan L.V., Sibirskaya E.V., Pivazyanyan L.G. and others. Methods of fertility preservation in childhood cancer patients. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2023; 19(4): 123-131.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-123-131>. (In Rus)].
- WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020.-URL: <https://whodc.mednet.ru/en/main-publications/neinfekcionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/rak/3492.html>.
- Atun R., Bhakta N., Denburg A., et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4): 185-224.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30022-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30022-X).-URL: [https://www.sci-hub.ru/10.1016/s1470-2045\(20\)30022-x](https://www.sci-hub.ru/10.1016/s1470-2045(20)30022-x).
- Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization. 2020. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331452/9789240002319-eng.pdf>.
- Cancer in children and adolescents. National Cancer Institute. 2018.-URL: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/child-adolescent-cancers-fact-sheet>.
- Ripperger T., Bielack S.S., Borkhardt A., et al. Childhood cancer predisposition syndromes - a concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(4): 1017-1037.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38142>.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.38142>.
- Атлас по онкологии. Под ред. А. Джемал, П. Винейс, Ф. Брей, et al. 2-е изд. М: Атланта. 2014; 136. [Atlas of oncology. Ed. by A. Cemal, P. Viney, F. Bray, et al. 2nd ed. M: Atlanta. 2014; 136. (In Rus)].
- Глобальная стратегия по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020-2030 гг. ВОЗ; 2020.-URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf. [Global Strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its goals and objectives for the period 2020-2030. WHO; 2020.-URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf. (In Rus)].
- Ускорение элиминации рака шейки матки. Доклад генерального директора Всемирной организации здравоохранения. ВОЗ; 2018.-URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_28-ru.pdf. [Accelerating the elimination of cervical cancer. Report of the Director General of the World Health Organization. WHO. 2018.-URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB144/B144_28-ru.pdf. (In Rus)].
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396(10258): 1204-1222.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567026/>.
- Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science.* 2019; 363(6432): 1182-1186.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw4892>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872518/>.
- Howard S.C., Zaidi A., Cao X., et al. The My Child Matters programme: effect of public-private partnerships on paediatric cancer care in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 252-266.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30123-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30123-2).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726390/>.
- Ward Z.J., Yeh J.M., Bhakta N., et al. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(7): 972-983.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30273-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30273-6).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129029/>.
- Ed. by Noone A.M., Howlander N., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2015. 2018.-URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
- Gupta S., Howard S.C., Hunger S.P., et al. Treating childhood cancer in low- and middle-income countries (chapter 7). In: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, editors. Cancer: disease control priorities, third edition (volume 3). Washington (DC): International Bank for Reconstruction and Development. World Bank. 2015.-URL: https://www.researchgate.net/publication/284454446_Treating_childhood_cancer_in_low_and_middle_income_countries.
- Gatta G., Botta L., Rossi S., et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5 - a populationbased study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1): 35-47.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70548-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70548-5).-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. Geneva: World Health Organization. 2002.-URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42494/9241545577.pdf>.
- Bray F., Parkin D.M. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer.* 2009; 45(5): 747-755.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.032>.-URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1016/j.ejca.2008.11.032>.
- Parkin D.M., Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer.* 2009; 45(5): 756-764.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.033>.-URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1016/j.ejca.2008.11.033>.
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., et al. International incidence of childhood cancer, volume III. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017. URL: <http://iicc.iarc.fr/results/>.

23. Bray F, Znaor A., Cueva P., et al. Planning and developing population-based cancer registration in low- or middle-income settings. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer. 2014. (IARC Technical Report, No. 43).-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566957/>.
24. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Санкт-Петербург: ООО «Фирма КОСТА». 2006: 440. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St. Petersburg: LLC «Firm COSTA». 2006; 440. (In Rus)].
25. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024.-URL: <https://gco.iarc.who.int/today>.
26. Ferlay J., Laversanne M., Ervik M., et al. Global Cancer Observatory: cancer tomorrow (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024.-URL: <https://gco.iarc.who.int/tomorrow>.
27. Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики (Росстат) «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту» на начало 2013-2024.-URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/11110/document/13284>. [Statistical Bulletin of the Federal State Statistics Service (Rosstat) «The population of the Russian Federation by gender and age» at the beginning of 2013-2023.-URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/11110/document/13284>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 05.09.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 24.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Ирина Алексеевна Аксенова / Irina A. Aksenova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9788-1200>, SPIN: 6560-6831.

Надежда Владимировна Попова / Nadezhda V. Popova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8827-002X>.

Валерий Владимирович Старинский / Valeriy V. Starinsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0268-8307>, SPIN: 9722-6410.

Ольга Владимировна Ходакова / Olga V. Khodakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8288-939X>, SPIN: 2314-6974.

Султон Учкунувич Сохибов / Sulton U. Sokhibov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1133-051X>, SPIN: 7239-8925.

Анна Олеговна Шахзадова / Anna O. Shakhzadova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-3790>, SPIN: 5167-4468.

Арсений Алексеевич Кучерявый / Arseniy A. Kucheryavy / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1457-5010>.





© В.М. Мерабишвили¹, А.Ф. Урманчеева^{1,2}, Е.В. Бахидзе¹,
Е.А. Ульрих^{1,2,3}, К.В. Сафронова^{1,2}, А.В. Беляева², О.А. Смирнова¹, М.Г. Яковлева¹,
Ю.Н. Трифанов¹, Е.А. Колесникова¹, И.В. Берлев^{1,2}

Злокачественные новообразования тела матки (C54): заболеваемость, смертность и выживаемость больных в Северо-Западном федеральном округе России (популяционное исследование)

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vakhtang M. Merabishvili¹, Adilia F. Urmancheeva^{1,2}, Elena V. Bakhidze¹, Elena A. Ulrich^{1,2,3},
Kristina V. Safronova^{1,2}, Anna V. Belyaeva², Olga A. Smirnova¹, Maria G. Yakovleva¹, Yuri N. Trifanov¹,
Ekaterina A. Kolesnikova¹, Igor V. Berlev^{1,2}

Malignant Neoplasms of the Uterine Body (C54): Incidence, Mortality and Survival of Patients in the Northwestern Federal District of Russia (Population-Based Study)

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

³V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Согласно МКБ 10 злокачественные новообразования тела матки (ЗНО ТМ) включают злокачественные эпителиальные опухоли эндометрия (синоним — рак тела матки, РТМ) и злокачественные мезенхимальные опухоли — саркомы тела матки (СТМ). РТМ является наиболее распространенным гинекологическим раком, тогда как СТМ относятся к редким ЗНО. В статистических исследованиях популяционных онкологических регистров существует большой разброс данных о заболеваемости, смертности и выживаемости больных РТМ, а данные относительно СТМ отсутствуют.

Цель. Изучение динамики заболеваемости и смертности от ЗНО ТМ женского населения России и Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ), выживаемости больных ЗНО ТМ, в т. ч. в зависимости от гистологического типа опухоли.

Материалы и методы. Использованы данные Международного агентства по изучению рака (МАИР), статистические сборники МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова, базы данных Популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (БД ПРР СЗФО РФ). Анализ обращенных материалов осуществлялся стандартными методами онкологической статистики.

Результаты. В России отмечен рост ЗНО ТМ за 11 лет (с 2011 по 2022 гг.) на 31,3 %, в СЗФО РФ — на 35,63 %. На фоне роста заболеваемости наблюдается снижение смертности от ЗНО ТМ с 2011 по 2022 гг. с 4,4 ⁰/₁₀₀₀

Introduction. According to ICD 10, malignant neoplasms of the corpus uteri (MN CU) include malignant epithelial tumors of the endometrium (synonym - cancer of the corpus uteri, CCU) and malignant mesenchymal tumors - sarcomas of the corpus uteri (SCU). CCU is the most common gynaecological cancer, while SCU is a rare MN. In statistical studies of population oncology registries, there is a wide range of data on the incidence, mortality and survival of patients with CCU, and there are no data on SCU.

Aim. To study the dynamics of incidence and mortality of MN CU in the female population of Russia and the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF), survival of MN CU patients, including depending on the histological type of tumor.

Materials and methods. Data from the International Agency for Research on Cancer (IARC), the statistical collections of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology and the databases of the Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD DB PCR RF) were used. Analysis of the retrieved material was performed using standard methods of oncological statistics.

Results. In Russia, CU malignant neoplasms increased by 31.3 % over 11 years (2011–2022), and by 35.63 % in the NWFD RF. Against the background of an increase in incidence, a decrease in mortality from CU malignant neoplasms

до 3,7 ‰ или на 17,33 %. Отмечено повышение пятилетней наблюдаемой выживаемости больных ЗНО ТМ с 64,0 % за период лечения 2000–2004 гг. до 66,2 % за период 2010–2014 гг. Наблюдаемая пятилетняя выживаемость больных РТМ составила 69,4 % (при эндометриодной аденокарциноме — 70,6 %, при светлоклеточной — 52,3 %, при папиллярной серозной — 39,0 %, при карциносаркоме — 36,5 %). Наблюдаемая пятилетняя выживаемость больных СТМ составила 50,6 % (при лейомиосаркоме — 51,3 %, при эндометриальной стромальной — 42,2 %).

Заключение. В 20-е гг. XXI в. в России и СЗФО РФ наблюдается рост заболеваемости и снижение смертности женщин от ЗНО ТМ аналогичный странам с высоким уровнем дохода и уровнем дохода выше среднего. На этом фоне отмечено повышение выживаемости больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования тела матки; рак тела матки; Россия; СЗФО РФ; заболеваемость; смертность; достоверность учета; погодичная летальность; выживаемость; БД ПРР

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Урманчева А.Ф., Бахидзе Е.В., Ульрих Е.А., Сафронова К.В., Беляева А.В., Смирнова О.А., Яковлева М.Г., Трифанов Ю.Н., Колесникова Е.А., Берлев И.В. Злокачественные новообразования тела матки (С54): заболеваемость, смертность и выживаемость больных в Северо-Западном федеральном округе России (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 72-84.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-72-84

✉ Контакты: Бахидзе Елена Вильгельвна, bakhidze@yandex.ru

Введение

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) в рубрике С54 указаны злокачественные новообразования тела матки (ЗНО ТМ), сведения о которых предоставляются в статистические отчеты популяционных раковых регистров всех стран. ЗНО ТМ включают злокачественные эпителиальные опухоли эндометрия (синоним — рак тела матки, РТМ) и злокачественные мезенхимальные опухоли — саркомы тела матки (СТМ).

РТМ является наиболее распространенной женской злокачественной опухолью во многих западных странах [1, 2]. На глобальном уровне существует большой разброс в заболеваемости и смертности от РТМ. Почти две трети всех случаев РТМ регистрируется в регионах с высоким уровнем дохода, тогда как в странах с низким уровнем дохода наблюдается более низкая заболеваемость [2]. РТМ (рак эндометрия) является наиболее распространенным гинекологическим раком в Европе и Северной Америке и составляет около 90 % всех ЗНО ТМ [1, 2]. Саркомы тела матки относятся к редким ЗНО ТМ и составляют не более 10 % всех ЗНО ТМ. Одним из недостатков статистических отчетов популяционных раковых регистров по ЗНО ТМ является использование рубрики С54 МКБ-10, в которой объединены карциномы и саркомы тела матки, прогностически разные опухоли.

was observed from 2011 to 2022 from 4.4 ‰ to 3.7 ‰, or by 17.33 %. The five-year observed survival rate for patients with CU malignancies increased from 64.0 % in the 2000–2004 treatment period to 66.2 % in the 2010–2014 period. The observed five-year survival rate for patients with uterine cancer was 69.4 % (70.6 % for endometrioid adenocarcinoma, 52.3 % for clear cell carcinoma, 39.0 % for papillary serous carcinoma and 36.5 % for carcinosarcoma). The observed five-year survival rate for patients with uterine cancer was 50.6 % (51.3 % for leiomyosarcoma and 42.2 % for endometrial stromal carcinoma).

Conclusion. In the 20s of the XXI century, in Russia and the NWFD RF, there was an increase in the incidence and a decrease in the mortality of women from corpus uteri cancer, similar to countries with high income and above-average income. Against this background, an increase in the survival rate of patients was noted.

Keywords: malignant neoplasms of the corpus uteri; corpus uteri cancer; Russia; Northwestern Federal District of the Russian Federation; incidence; mortality; reliability of accounting; year-by-year mortality; survival; uterine cancer database

For Citation: Vakhtang M. Merabishvili, Adilia F. Urmanceeva, Elena V. Bakhidze, Elena A. Ulrich, Kristina V. Safronova, Anna V. Belyaeva, Olga A. Smirnova, Maria G. Yakovleva, Yuri N. Trifanov, Ekaterina A. Kolesnikova, Igor V. Berlev. Malignant neoplasms of the uterine body (C54): incidence, mortality and survival of patients in the Northwestern Federal District of Russia (population study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 72-84. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-72-84

За последние 10 лет в мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости РТМ в странах с высоким уровнем дохода и уровнем дохода выше среднего, по сравнению со странами с низким уровнем дохода [2].

Уровень смертности по данным GLOBOCAN в 2020 г. также был выше в странах с высоким уровнем дохода и уровнем дохода выше среднего, по сравнению со странами с низким уровнем дохода [1, 2]. При этом во многих странах (Филиппины, Китай, Япония, Корея, США, Канада и др.) за последние 10 лет наблюдался рост смертности от РТМ, в то время как в некоторых странах Северной Европы, особенно в Дании наблюдалась тенденция к значительному снижению смертности от РТМ на 4 % [3].

По данным EUROCARE-5, относительная пятилетняя выживаемость больных РТМ в Европе в 1999–2007 гг. составляла 76 %: в диапазоне от 72,9 % — в Восточной Европе, до 83,2 % — в Северной Европе [4]. Наблюдаемая географическая разница может быть частично связана с ощутимыми различиями в распространенности эндометриодных подтипов между регионами, качеством учета и оказанием онкологической помощи. Данные о заболеваемости, смертности и выживаемости больных СТМ в статистических исследованиях популяционных онкологических регистров отсутствуют, возможно, в связи с редкостью этих ЗНО матки. В данной статье мы приводим результаты собственных популя-

ционных исследований заболеваемости, смертности и выживаемости не только больных РТМ, но и СТМ. Цель исследования — изучить динамику заболеваемости и смертности от ЗНО ТМ женского населения России и Северо-Западного федерального округа Российской Федерации (СЗФО РФ), динамику выживаемости больных ЗНО ТМ, в т. ч. в зависимости от гистологического типа опухоли, а также динамику достоверности учета больных.

Материалы и методы

В исследовании использованы данные МАИР [5] относительно стандартизованных показателей заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54) на неко-

торых территориях мира, включенных в 12-й том монографии МАИР «Рак на пяти континентах». От США в монографии были представлены все раковые регистры, от России — 9. Данные в среднем по России и Санкт-Петербургу взяты за 2015 и 2022 гг. из статистических сборников МНИОИ им. П.А. Герцена и НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова, БД ПРР СЗФО РФ. Мы располагаем базой данных ПРР СЗФО РФ по морфологической структуре ЗНО ТМ у 11 728 женщин, лечившихся СЗФО РФ в период 2000–2009 гг.; из них у 10 995 (93,75 %) был диагностирован РТМ и у 733 — СТМ (6,25 %).

Индекс достоверности качества учета (index assuarcy) исчислялся по материалам ракового регистра и Госкомстата [6]. Это отношение числа

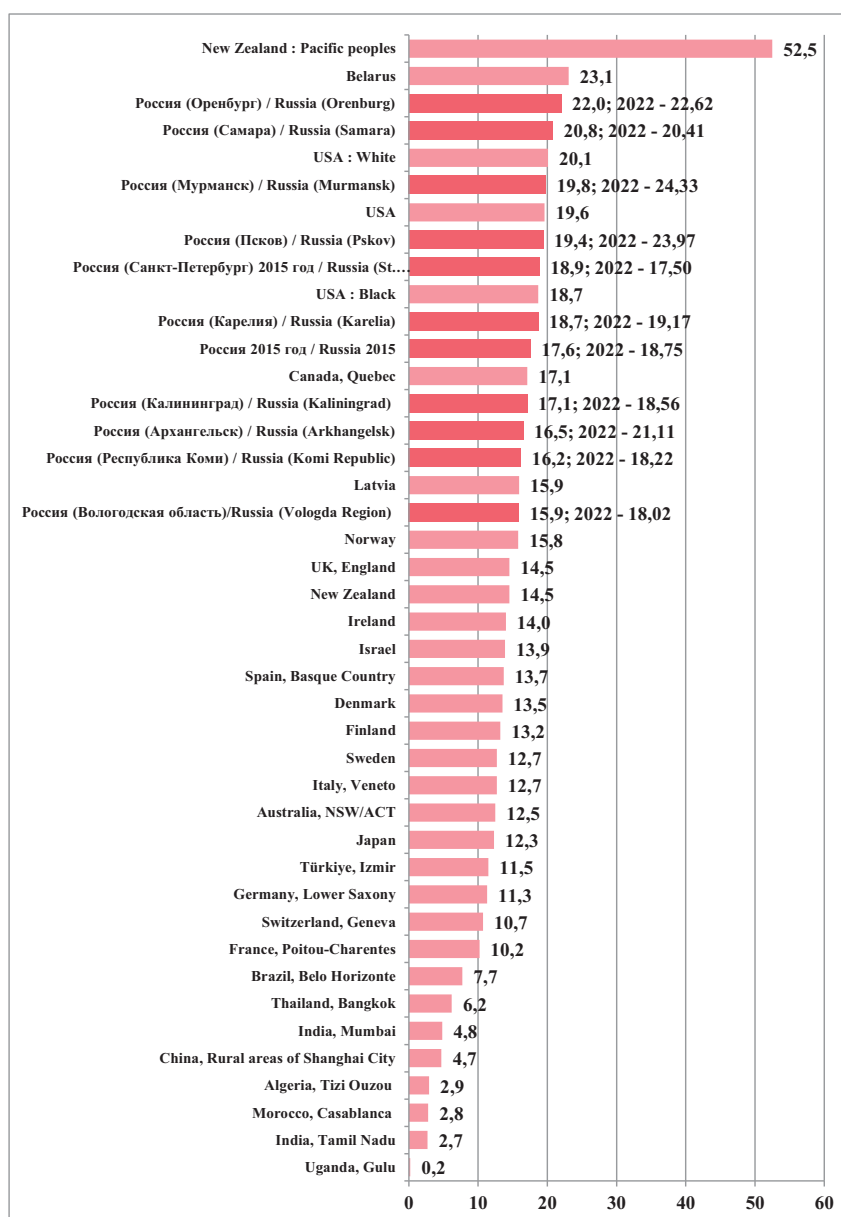


Рис. 1. Злокачественные новообразования тела матки ЗНО ТМ (С54) в некоторых странах мира в период 2013–2017 гг. МАИР «Рак на 5 континентах». XII том. Cancer Incidence in Five Continents. Females. V. XII IARC. 2013–2017 [5]

Fig. 1. Malignant neoplasms of the corpus uteri (MN CU) (C54) in some countries of the world in the period 2013–2017. Cancer Incidence in Five Continents. Females. V. XII IARC. 2013–2017 [5].

умерших к числу заболевших злокачественными новообразованиями. Его величина не может быть выше 1. Согласно порядку регистрации, данные заболеваемости ЗНО ТМ учитываются только по рубрике С54, а данные о смертности учитываются вместе по рубрикам С54 и С55 (ЗНО матки неуточненной локализации). Учитывая малый удельный вес рубрики С55 мы величину индекса достоверности учета (ИДУ) рассчитали, как отношение всех умерших от ЗНО ТМ (С54+С55) к числу заболевших только С54. Располагая данными ПРР СЗФО РФ по любой трехзначной рубрике МКБ-10, мы представили долю рубрики С55, которая составляет из общей характеристики ЗНО ТМ около 1,2 %. Расчет годичной летальности и выживаемости больных выполнен по БД ПРР СЗФО РФ. Методология

расчета показателей выживаемости больных на популяционном уровне описаны нами ранее [7, 8].

Анализ обращенных материалов, осуществлялся стандартными методами онкологической статистики.

Результаты

Заболеваемость и смертность от ЗНО ТМ (С54)

ЗНО ТМ, по данным популяционной статистики, являются третьей ведущей локализацией рака у женщин России после рака молочной железы и ЗНО кожи, составляя 8,1 % среди всех локализаций рака у женщин, и шестой в мире, составляя 4, 3 % [1–5, 9].



Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54) в некоторых странах [5]
 Fig. 2. Age-specific incidence rates of MN CU (C54) in women in some countries [5]

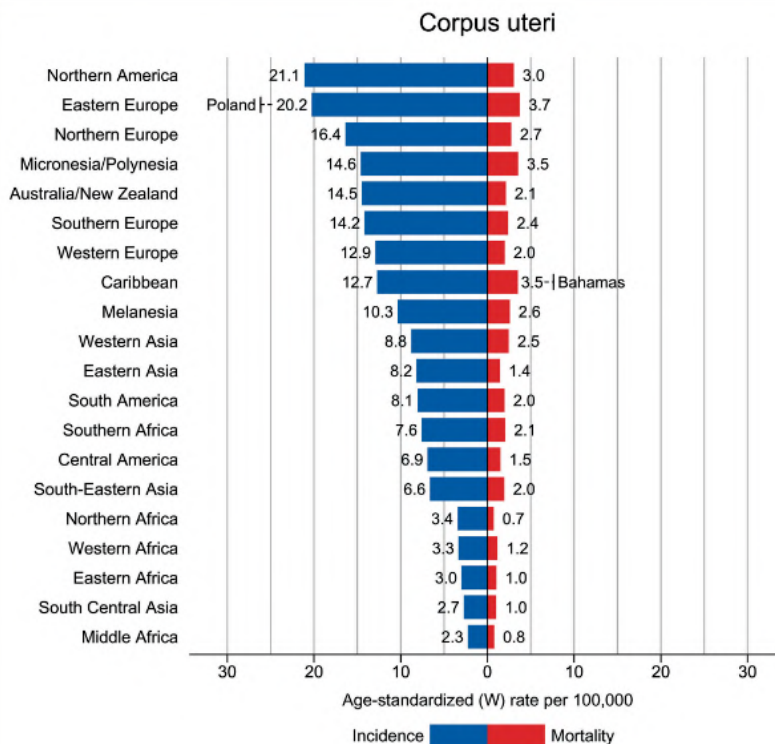


Рис. 3. Региональные стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости и смертности от рака тела матки в 2020 г. Показатели показаны в порядке убывания общемирового (W) стандартизированного по возрасту показателя заболеваемости, а самые высокие национальные стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости и смертности наложены друг на друга. Источник: GLOBOCAN 2020 [2]
 Fig. 3. Regional age-standardized incidence and mortality rates of uterine cancer in 2020. Rates are shown in descending order from the global age-standardized incidence rate (W), with the highest national age-standardized incidence and mortality rates overlaid. Source: GLOBOCAN 2020 [2]

На рис. 1 представлено ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54), на некоторых территориях мира, включенных в 12-й том монографии МАИР «Рак на пяти континентах» [5]. Максимальный показатель выявлен в Новой Зеландии — $52,5 \text{ ‰}$, минимальный в Уганде — $0,2 \text{ ‰}$. Наиболее типичными уровнями были $15\text{--}20 \text{ ‰}$, куда вошли девять Российских территорий. Как видно из рис. 1 показатели заболеваемости ЗНО ТМ различаются более, чем в 10 раз по регионам мира. Россия занимает верхние планки графика, демонстрируя высокие стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО ТМ (от 15,9 до 22 на 100 000 женщин).

На рис. 2 представлено распределение по возрастным показателям заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54) в некоторых странах. До 30-летнего возраста регистрируются единичные

случаи заболевания. Максимальные уровни выявлены среди 65-летних женщин. Низкие показатели заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54) фиксируются в Индии и Китае.

На рис. 3 приведены показатели заболеваемости и смертности от ЗНО ТМ в различных регионах мира, по данным GLOBOCAN 2020 г. [2].

Если показатели заболеваемости различаются в 10 раз по регионам мира, как это было показано на рис. 1 и рис. 3, то показатели смертности демонстрируют меньшие региональные различия (рис. 3). Самые высокие показатели смертности в регионах мира в 2020 г. наблюдались в Восточной Европе, Микронезии/Полинезии, странах Карибского бассейна и Северной Америке. Показатели заболеваемости увеличились или стабилизировались с конца 1990-х гг. во многих странах по регионам, при этом самый быстрый рост наблюдался в Южной Африке и нескольких странах Азии.

Таблица 1. Заболеваемость женщин ЗНО ТМ за период с 2011 по 2022 гг. [5, 7]

		2011	2015	2019	2020	2021	2022	Прирост / убыль, 2011–2022, %	Прирост / убыль, 2019–2020, %
Россия	Абс.ч.	20821	24422	27151	24063	25482	27908	34,04	-11,37
	Гр.пок.	27,09	31,08	34,52	30,66	32,62	35,56	31,26	-11,18
	Станд. пок.	16,00	17,57	18,75	16,41	17,34	18,75	17,19	-12,48
СЗФО	Абс.ч.	1949	2390	2646	2450	2482	2694	38,22	-7,41
	Гр.пок.	26,41	32,03	35,14	32,57	33,10	35,82	35,63	-7,31
	Станд. пок.	14,42	17,09	18,09	16,62	16,85	17,94	24,41	-8,13

Table 1. Incidence rates of women with MN CU for the period 2011–2022 [5, 7]

		2011	2015	2019	2020	2021	2022	Growth/Decline (2011–2022), %	Growth/Decline (2019–2020), %
Russia	Absolute Cases	20.821	24.422	27.151	24.063	25.482	27.908	34.04	-11.37
	Crude Rate	27.09	31.08	34.52	30.66	32.62	35.56	31.26	-11.18
	Age-Standardized Rate	16.00	17.57	18.75	16.41	17.34	18.75	17.19	-12.48
NWFD	Absolute Cases	1,949	2,390	2,646	2,450	2,482	2,694	38.22	-7.41
	Crude Rate	26.41	32.03	35.14	32.57	33.10	35.82	35.63	-7.31
	Age-Standardized Rate	14.42	17.09	18.09	16.62	16.85	17.94	24.41	-8.13

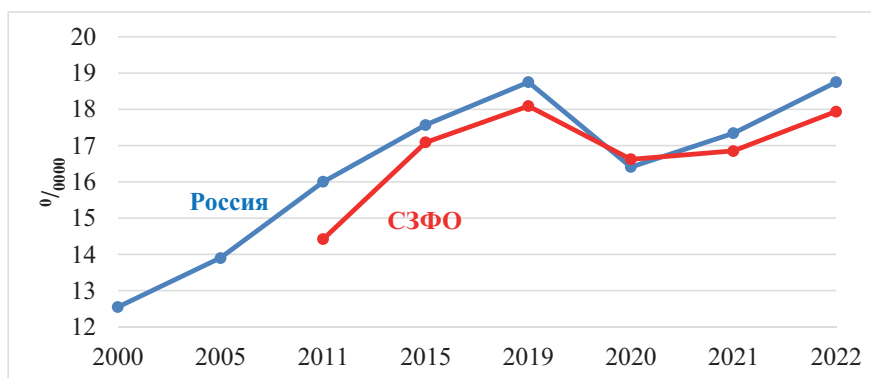


Рис. 4. Динамика заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54). Стандартизованные показатели
Fig. 4. Dynamics of the incidence rate of MN CU in women (C54). Age-standardized rates

По данным GLOBOCAN в 2022 г., в мире ЗНО ТМ заболели 420 242 женщины, а умерли от этого заболевания 97 704 женщины [1]. В России в 2022 г. ЗНО ТМ заболели 27 908 женщин, в СЗФО РФ — 2 694 женщины [5]. Ежегодно в России погибает более 6 800 женщин, заболевших ЗНО ТМ (С54). В 2022 г. — 6 814 женщины [9]. При сравнении показателей заболеваемости женщин РТМ в России, СЗФО в 2020 г. обнаруживается, что эти показатели совпадают с аналогичными в некоторых странах мира (рис. 3, рис. 4 с табл.). В России стандартизованный показатель заболеваемости в 2020 г. составил 16,41, в СЗФО РФ — 16,62, в Северной Европе — 16,4.

В России и СЗФО РФ наблюдается существенный рост заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54). В России в грубых показателях отмечен рост за 11 лет на 31,3 %, в СЗФО РФ — на 35,63 %, в стандартизованных показателях — (нивелирующих изменения возрастного состава населения) соответственно на 18,75 % и 17,94 % (табл. 1, рис. 4). Пандемия коронавирусной инфекции больным РТМ нанесла существенный урон, уменьшив заболеваемость на 11,37 % (табл. 1). В России более 3 000 больных не смогли получить необходимую помощь [9]. Более наглядно это падение можно увидеть на графике (рис. 4). В последующие годы ситуация с первичной регистрацией больных стала улучшаться.

На рис. 5 с табл. представлена динамика заболеваемости ЗНО ТМ (С54) в России по всем возрастам за период с 2000 по 2022 гг. После 30-летнего возраста везде отмечен рост заболеваемости, наивысший > 60 % в возрастной группе 65–69 лет.

С 2011 по 2022 гг. смертность возросла в грубых показателях на 2,72 %, в стандартизованных снизилась на 12,5 % (табл. 2). Весь прирост смертности связан с увеличением в структуре населения России удельного веса женщин старших возрастных групп. Те же тенденции выявлены для женщин в СЗФО РФ. Уровни смертности женского населения в России и СЗФО РФ в 2022 г. практически совпадают (3,8 ‰, 3,7 ‰), (рис. 6, табл. 2).

Качество учета больных ЗНО ТМ (С54)

За период с 2011 по 2022 гг. ИДУ уменьшился по России с 0,31 до 0,24 или на 22,58 %, по СЗФО РФ с 0,36 до 0,26 или на 27,78 %, что свидетельствует об улучшении учета больных ЗНО ТМ.

Погодичная летальность и наблюдаемая выживаемость больных ЗНО ТМ

В табл. 3 представлены расчеты погодичной летальности больных ЗНО ТМ (С54) по СЗФО РФ, собранных в 4 пятилетние когорты. Первая группа больных (6 885 женщин), лечившихся в период с 2000 по 2004 гг. была прослежена на протяжении 15 лет. Ученные больные на первом году наблюдения погибли в количестве



Рис. 5 с табл. Повозрастная динамика заболеваемости ЗНО ТМ (С54) среди женского населения России по возрастным группам. 2000 и 2022 гг. [9, 10, 11]

Fig. 5 with table. Age-specific incidence trends of MN CU (C54) in the female population of Russia by age group. 2000 and 2022 [9, 10, 11]

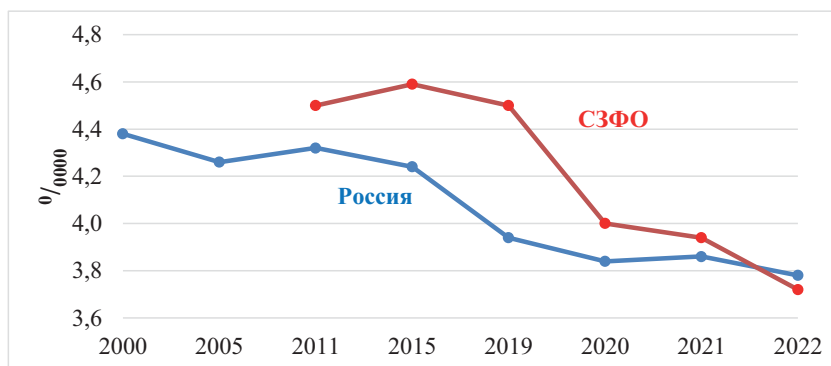


Рис. 6. Динамика смертности женщин от ЗНО ТМ (С54). Стандартизованные показатели [9, 10, 11]
Fig. 6. Mortality dynamics for women from MN CU (C54). Age-standardized rates [9, 10, 11]

Таблица 2. Смертность женщин от ЗНО ТМ за период с 2011 по 2022 гг. [9, 10, 11]

		2011	2015	2019	2020	2021	2022	Прирост/Убыль, 2011-2022, %
Россия	Абс.ч.	6494	6847	6820	6668	6734	6814	4,93
	Гр.пок.	8,45	8,71	8,67	8,50	8,62	8,68	2,72
	Станд.пок.	4,32	4,24	3,94	3,84	3,86	3,78	-12,50
СЗФО	Абс.ч.	696	761	798	709	717	692	-0,57
	Гр.пок.	9,43	10,20	10,60	9,43	9,56	9,20	-2,44
	Станд.пок.	4,50	4,59	4,50	4,00	3,94	3,72	-17,33

Table 2. Mortality rates in women with MN CU for the period 2011-2022 [9, 10, 11]

		2011	2015	2019	2020	2021	2022	Growth/Decline (2011-2022), %
Russia	Absolute Cases	6.494	6.847	6.820	6.668	6.734	6.814	4.93
	Crude Rate	8.45	8.71	8.67	8.50	8.62	8.68	2.72
	Age-Standardized Rate	4.32	4.24	3.94	3.84	3.86	3.78	-12.50
NWFD	Absolute Cases	696	761	798	709	717	692	-0.57
	Crude Rate	9.43	10.20	10.60	9.43	9.56	9.20	-2.44
	Age-Standardized Rate	4.50	4.59	4.50	4.00	3.94	3.72	-17.33

1 314 или 16,8 %. Оставшиеся в живых 5 571 женщин на втором году наблюдения потеряли еще 10 % состоявших на учете, к 2010 г. осталось в живых 3 628 женщин (52,7 %), к 2015 г. — 2 613 (38 %), летальность женщин этой группы составила 3,7 %. Отмечено и несколько всплесков летальности. В первой когорте на 14-м г. наблюдения, во второй — на 10-м.

В табл. 4 представлена динамика наблюдаемой выживаемости больных ЗНО ТМ (С54) в СЗФО РФ за периоды их лечения с 2000–2004 по 2015–2019 гг. Для исследования нами было отобрано из БД ПРР 38 172 наблюдения, объединенных для надежности в 4 пятилетние когорты (2000–2004, 2005–2009, 2010–2014, 2015–2019 гг.). За рассмотренные периоды времени однолетняя наблюдаемая выживаемость возросла с 83,2 до 86,4 % или на 2,8 %, пятилетняя выживаемость возросла с 64,0 до 66,2 % или на 1,8 %. Относительная однолетняя выживаемость была на 1–2 % выше, пятилетняя — на 5–7 %.

На рис. 7 с табл. (см. приложение, online) представлена динамика выживаемости 38 172 больных ЗНО ТМ в СЗФО РФ с 2000 по 2019 гг. сгруппированных в 4 пятилетние когорты с учетом стадии заболевания.

Прежде всего, оценено распределение больных по стадиям заболевания. Больные, отнесенные к I стадии заболевания, составили в первый период наблюдения 45,2 %, в четвертый 61,8 % (увеличение на 16,6 %). Частота II стадии снизилась с 24,6 % до 14,5 % (на 10,1 %), а III стадии в разные периоды колебалась с 10,8 % до 12,1 %, IV стадии — с 6,5 % до 7,9 %. В два раза уменьшилось число больных без уточнения стадии — с 11,5 % до 5,7 %, что свидетельствует, с одной стороны, об улучшении учета больных, с другой — о более ранней диагностике ЗНО ТМ.

Однолетняя выживаемость больных с I стадией оставалась стабильной — выше 96 % (96,2 %, 96,7 %, 96,6 %, 96,6 %), со II — не-

**Таблица 3. Погодичная летальность больных ЗНО ТМ в СЗФО РФ больных РТМ (С54).
БД ПРР СЗФО РФ**

Период набл.	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
	Абс. число	Летал-ть	Абс. число	Летал-ть	Абс. число	Летал-ть	Абс. число	Летал-ть
1	6885	16,8	8324	15,0	10055	13,5	12908	13,6
2	5571	10,0	6728	9,8	8232	8,7	9353	11,3
3	5004	6,1	6049	6,1	7447	6,7	6430	10,2
4	4687	5,1	5653	4,8	6747	6,0		
5	4436	4,2	5367	3,8	5838	4,5		
6	4232	3,7	5142	3,8				
7	4064	3,6	4927	3,7				
8	3903	3,1	4706	2,8				
9	3761	3,1	4431	3,3				
10	3628	3,6	3915	3,9				
11	3483	3,0						
12	3360	3,3						
13	3224	3,5						
14	3016	4,6						
15	2613	3,7						

**Table 3. Year-to-year mortality of patients with MN CU in the NWFD RF, CU patients (C54).
NWFD DB PCR RF**

Observation period	2000–2004		2005–2009		2010–2014		2015–2019	
	Absolute Number of Deaths	Mortality Rate	Absolute Number of Deaths	Mortality Rate	Absolute Number of Deaths	Mortality Rate	Absolute Number of Deaths	Mortality Rate
1	6.885	16.8	8.324	15.0	10.055	13.5	12.908	13.6
2	5.571	10.0	6.728	9.8	8.232	8.7	9.353	11.3
3	5.004	6.1	6.049	6.1	7.447	6.7	6.430	10.2
4	4.687	5.1	5.653	4.8	6.747	6.0		
5	4.436	4.2	5.367	3.8	5.838	4.5		
6	4.232	3.7	5.142	3.8				
7	4.064	3.6	4.927	3.7				
8	3.903	3.1	4.706	2.8				
9	3.761	3.1	4.431	3.3				
10	3.628	3.6	3.915	3.9				
11	3.483	3.0						
12	3.360	3.3						
13	3.224	3.5						
14	3,016	4.6						
15	2,613	3.7						

сколько снизилась с 91,3 % до 88,4 %; с III стадией отмечено увеличение с 67,1 % до 75 % и с IV стадией — с 23,8 % до 33,4 %. Пятилетняя выживаемость больных с I стадией возросла с 82,5 % до 84,8 %, а со II снизилась с 68,5 % до 64,7 %, и с III — с 37,5 % до 35,6 %, тогда как с IV увеличилась с 5,8 % до 11,8 %.

В табл. 5 представлена наблюдаемая выживаемость больных раком эндометрия в зависимости от гистологических подтипов опухоли. При анализе базы данных ПРР СЗФО РФ обнаружено, что у 8 992 (81,7 %) внесенных в базу больных РТМ

гистологический тип опухоли был обозначен как аденокарцинома БДУ (без дополнительного уточнения), что для рака эндометрия подразумевает гистологический тип — эндометриодный, который был уточнен у 1 404 больных РТМ (12,8). Таким образом, эндометриодный гистологический тип опухоли был выявлен у подавляющего числа пациентов РТМ — 10 396 (94,5 %). В 1,9 % диагностирована светлоклеточная карцинома, в 1,8 % — железисто-плоскоклеточный рак, в 1,2 % — карциносаркома и в 0,6 % — серозная аденокарцинома (табл. 5).

**Таблица 4. Наблюдаемая выживаемость больных ЗНОТМ (C54) в СЗФО РФ.
БД ПРР СЗФО РФ**

СЗФО C54 женщины			БД ПРР 2024	
Год лечения	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Абс. число заболевших	6885	8324	10055	12908
Период наблюдения	1	83,2	85,00	86,5
	2	74,9	76,70	79,0
	3	70,4	72,00	73,7
	4	66,8	68,60	69,3
	5	64,0	66,00	66,2

**Table 4. Observed survival rate of patients with MN CU (C54) in the NWFD RF.
NWFD DB PCR RF**

CU (C54) in women, NWFD			DB PCR, 2024	
Treatment Year	2000–2004	2005–2009	2010–2014	2015–2019
Absolute Number of Cases	6,885	8.324	10.055	12.908
Years of Follow-up	1	83.2	85.00	86.5
	2	74.9	76.70	79.0
	3	70.4	72.00	73.7
	4	66.8	68.60	69.3
	5	64.0	66.00	66.2

**Таблица 5. Гистологическая структура опухоли и наблюдаемая выживаемость больных раком
тела матки (C54) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)**

Гистологический тип	Период диагностики и лечения РТМ 2000–2009 гг.			
	Абс. число	%	Выживаемость	
			1-летняя %	5-летняя %
Эндометриоидная аденокарцинома	10 396	94,5	89,2	70,6
Светлоклеточная аденокарцинома	207	1,9	80,6	52,3
Железисто-плоскоклеточный рак	204	1,8	85,2	61,3
Карциносаркома	129	1,2	62,4	36,5
Папиллярная серозная аденокарцинома	59	0,6	79,7	39,0
Всего	10 995	100	88,6	69,4

**Table 5. Histological structure of the tumor and the observed survival rate of patients
with UTERINE CANCER (C54) in the NWFD RF (NWFD DB PCR RF)**

Histological Type	CU Diagnosis and Treatment Period: 2000–2009			
	Total Cases (Absolute Number)	%	Survival Rate	
			1-Year %	5-Year %
Endometrioid Adenocarcinoma	10,396	94.5	89.2	70.6
Clear Cell Adenocarcinoma	207	1.9	80.6	52.3
Adenosquamous Carcinoma	204	1.8	85.2	61.3
Carcinosarcoma	129	1.2	62.4	36.5
Papillary Serous Adenocarcinoma	59	0.6	79.7	39.0
Total	10,995	100	88.6	69.4

Таблица 6. Гистологическая структура опухоли и наблюдаемая выживаемость больных саркомаами тела матки (C54) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Гистологический тип	период лечения 2000–2009 гг.			
	Абс. число	%	Выживаемость	
			1-летняя %	5-летняя %
Саркома БДУ*	173	23,6	79,8	57,6
Лейомиосаркома	397	54,2	77,2	51,3
Эндометриальная стромальная саркома	163	22,2	63,0	42,2
Всего	733	100	74,6	50,6

Примечание: саркома БДУ — саркома без уточнения гистологического подтипа.

Table 6. Histological structure of the tumor and the observed survival of patients with UTERINE BODY SARCOMAS (C54) in the NWFD RF (NWFD DB PCR RF)

Histological Type	Treatment Period: 2000–2009 гг.			
	Total Cases (Absolute Number)	%	Survival Rate	
			1-Year %	5-Year %
Sarcoma NOS*	173	23.6	79.8	57.6
Leiomyosarcoma	397	54.2	77.2	51.3
Endometrial Stromal Sarcoma	163	22.2	63.0	42.2
Total	733	100	74.6	50.6

Note: * Sarcoma NOS (Not Otherwise Specified) — sarcoma without specification of histological subtype.

Прослеженная однолетняя наблюдаемая выживаемость для эндометриоидного рака составила 89,2 %, пятилетняя — 70,6 %. При светлоклеточном раке однолетняя выживаемость была 80,6 %, пятилетняя — 52,3 %. Наиболее низкие показатели отмечены при карциносаркоме, 62,4 % и 36,5 % соответственно, а также при серозном раке — 79,7 % и 39,0 %. Таким образом, наблюдаемая пятилетняя выживаемость больных РТМ, лечившихся в СЗФО РФ в период 2000–2009 гг., составила 69,4 %.

Кроме того, мы располагаем популяционными данными по выживаемости 733 больных саркомаами тела матки, получавших лечение в период 2000–2009 гг. в СЗФО РФ. Также необходимо отметить, что почти у каждой четвертой больной (23,6 %) указана саркома без дополнительного уточнения (БДУ). Только у 54,2 % больных был определен гистотип — лейомиосаркома, у 22,2 % — эндометриальная стромальная саркома. Однолетняя выживаемость больных саркомаами тела матки составила 74,7 %, пятилетняя — 50,6 %, что закономерно ниже, чем при раке тела матки. В случаях с уточненным подтипом однолетняя выживаемость при лейомиосаркоме составила 77,2 %, пятилетняя — 51,3 %; а при эндометриальной стромальной саркоме — соответственно 63,0 % и 42,2 %.

Обсуждение результатов

Наблюдаемый за последние 10 лет рост заболеваемости РТМ в странах с высоким уровнем

дохода и уровнем дохода выше среднего, по сравнению со странами с низким уровнем дохода [2] связан, прежде всего, с тем, что важными факторами риска РТМ, среди которых существенную роль играют эндокринно-обменные нарушения, в т. ч. ожирение. Согласно концепции Я.В. Бохмана, выдвинутой им еще в 1972 г. [12, 13], большинство случаев РТМ (70–80 %), обозначаемые как карциномы I типа (гормонозависимые), связаны с гормональным дисбалансом и развиваются по эстроген-зависимому пути характеризуются многообразием и глубиной проявлений хронической гиперэстрогении в сочетании с нарушениями жирового и углеводного обмена. При II (автономном) патогенетическом варианте, отмеченном у 30–40 % больных, указанные эндокринно-обменные нарушения менее выражены или отсутствуют. Было подсчитано, что в период с 1980 по 2013 гг. наблюдался глобальный рост избыточного веса/ожирения у женщин, значительный рост использования гормонов в постменопаузе, увеличение количества нерожавших женщин, а также увеличение продолжительности жизни [14].

В России и СЗФО РФ наблюдается существенный рост заболеваемости женщин ЗНО ТМ (C54). В России в грубых показателях отмечен рост за 11 лет на 31,3 %, в СЗФО РФ — на 35,63 %. Наивысший рост заболеваемости наблюдается у женщин в возрастной группе 65–69 лет, поэтому в стандартизованных показателях, нивелирующих изменения возрастного состава населения, рост составляет на 18,75 % и

17,94 % соответственно. При этом показатели заболеваемости РТМ, по данным GLOBOCAN в 2020 г., в Северной Европе России и СЗФО совпадают. В России стандартизованный показатель заболеваемости в 2020 г. составил 16,41, в СЗФО РФ — 16,62, в Северной Европе — 16,4.

В России с 2011 по 2022 гг. смертность возросла в грубых показателях на 2,72 %, в стандартизованных снизилась на 12,5 %, что связано с увеличением в структуре населения России удельного веса женщин старших возрастных групп. Те же тенденции выявлены для женщин в СЗФО РФ. Уровни смертности женского населения в России и СЗФО РФ в 2022 г. составили 3,8 и 3,7‰ соответственно. Снижение смертности женщин от ЗНО ТМ за этот же период времени наблюдалось и в некоторых странах Северной Европы (в Дании — на 4 %) [4].

Гистологически большинство опухолей I типа возникают на фоне гиперпластического эндометрия, демонстрируют эндометриоидную дифференцировку и имеют низкую степень злокачественности [12, 13]. Клинически они в целом характеризуются благоприятным клиническим течением и прогнозом. Карциномы II типа, составляющие около 10–20 % всех случаев РТМ, не связаны с гормональными нарушениями и возникают на фоне атрофического эндометрия, чаще в постменопаузальном возрасте, примерно на 5–10 лет позже, чем опухоли I типа. Обычно это карциномы высокой степени злокачественности неэндометриоидной дифференцировки, чаще серозные, реже светлоклеточные. Карциномы типа II характеризуются агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом [12, 13].

Популяционное исследование, проведенное нами, показало, что прослеженная пятилетняя наблюдаемая выживаемость больных РТМ, лечившихся в СЗФО РФ в период 2000–2009 гг., составила 69,4 %, при эндометриоидном раке — 70,6 %, при светлоклеточном — 52,3 %, при серозном — 39,0 %, при карциносаркоме — 36,5 %. Помимо гистологического типа опухоли на ее прогноз влияет степень дифференцировки. Международная Федерация Гинекологии и Акушерства (FIGO), для обозначения степени дифференцировки карцином эндометрия рекомендует использовать бинарную классификацию, которая рассматривает карциномы 1 и 2 степени как низкой степени риска (low grade) карциномы, а низкодифференцированные карциномы 3 степени дифференцировки, в т. ч. неэндометриоидные карциномы как карциномы высокой степени риска (high-grade) [15]. Такая закономерность обнаруживается при анализе базы данных ПРР СЗФО РФ.

Предполагается, что улучшение лечения РТМ и доступ к медицинской помощи способствуют

не только повышению выживаемости, но и в конечном счете снижению смертности от рака [14, 15, 16]. Как показал анализ базы данных ПРР СЗФО РФ в СЗФО наблюдается снижение смертности от РТМ с 2011 по 2022 гг. с 4,4 ‰ до 3,7 ‰ или на 17,33 %. При этом отмечено повышение наблюдаемой выживаемости больных РТМ, леченных за период 2000–2004 гг. с 64,0 % до 66,2 %, леченных за период 2010–2014 гг.

Если учесть, что относительная выживаемость выше наблюдаемой на 5–7 %, следовательно, она достигала 74–76 %, это сопоставимо с данными EUROCORE-5, опубликованными в 2015 г., где пятилетняя выживаемость составила 76 % для европейских женщин, у которых в 2000–2007 гг. был диагностирован РТМ: в диапазоне от 72,9 % в Восточной Европе до 83,2 % в Северной Европе [3].

Заключение

В России и СЗФО РФ наблюдается рост заболеваемости женщин ЗНО ТМ (С54) аналогичный странам с высоким уровнем дохода и уровнем дохода выше среднего. В России в грубых показателях отмечен рост за 11 лет на 31,3 %, в СЗФО РФ — на 35,63 %. Наивысший рост заболеваемости наблюдается у женщин в возрастной группе 65–69 лет, поэтому в стандартизованных показателях, нивелирующих изменения возрастного состава населения, рост составляет на 18,75 % и 17,94 % соответственно. Обнаружено совпадение стандартизованных показателей заболеваемости в России, СЗФО РФ и в странах Северной Европы в 2020 г. (16,41; 16,62; и 16,4 соответственно).

Как показал анализ базы данных ПРР СЗФО РФ в СЗФО наблюдается снижение смертности от ЗНО ТМ с 2011 по 2022 гг. с 4,4 ‰ до 3,7 ‰, или на 17,33 %. Аналогичная тенденция наблюдается в некоторых странах Северной Европы.

За период с 2011 по 2022 гг. ИДУ уменьшился по России с 0,31 до 0,24 или на 22,58 %, по СЗФО РФ — с 0,36 до 0,26 или на 27,78 %, что свидетельствует об улучшении учета больных ЗНО ТМ.

Отмечено повышение наблюдаемой выживаемости больных ЗНО ТМ, леченных за период 2000–2004 гг. с 64,0 % до 66,2 % леченных за период 2010–2014 гг., что может свидетельствовать об улучшении диагностики и лечения. Установлено различие в выживаемости больных РТМ и СТМ: при РТМ однолетняя выживаемость составила 88,6 %, пятилетняя — 69,4 %, при СТМ — 74,6 % и 50,6 % соответственно. Установлено также различие в выживаемости в зависимости от гистологических типов РТМ

и СТМ. При эндометриоидной аденокарциноме ТМ пятилетняя выживаемость составила 89,2 %, пятилетняя — 70,6 %; при светлоклеточной — 80,6 % и 52,3 %; при железисто-плоскоклеточном раке — 85,2 % и 61,3 %; при карциносаркоме — 64,25 % и 6,5 % соответственно. При лейомиосаркоме однолетняя выживаемость составила 77,2 %, пятилетняя — 51,3 %; при эндометриальной стромальной — 63,0 % и 42,2 % соответственно.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локально-этическим комитетом.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). This research does not require review by a local ethics committee.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Мерабишвили В.М. — разработка дизайна исследования, создание базы данных ракового регистра Северо-Западного федерального округа России, написание текста статьи; Урманчиева А.Ф. — обзор публикаций, научное редактирование статьи; Бахидзе Е.В. — обзор публикаций, написание текста, научное редактирование статьи; Ульрих Е.А. — научное редактирование статьи; Сафронова К.В. — редактирование текста; Беляева А.В., Смирнова О.А., Яковлева М.Г., Трифанов Ю.Н., Колесникова Е.А., Берлев И.В. — обзор публикаций. 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

Merabishvili V.M. — developed study design, created the cancer registry database of the Northwestern Federal District of Russia, drafted the manuscript; Urmancheeva A.F. — reviewed publications, performed scientific editing of the article; Bakhidze E.V. — reviewed the publications, drafted the manuscript, conducted scientific editing of the article; Ulrich E.A. — scientific conducted scientific editing of the article; Safronova K.V. — edited the text; Belyaeva A.V., Smirnova O.A., Yakovleva M.G., Trifanov Yu.N., Kolesnikova E.A., Berlev I.V. — reviewed the publications. 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. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Corpus Uteri Cancer Fact Sheet. Lyon. France: IARC. 2021.-URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/fact-sheets/cancers/24-corpus-uteri-fact-sheet.pdf>.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Koskas M., Amant F., Mirza M.R., Creutzberg C.L. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021; 155 Suppl 1(Suppl 1): 45-60.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>.
4. De Angelis R., Sant M., Coleman M., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23-34.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
5. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XII (IARC CancerBase No. 19). Registry Summary Tables. Ed. by Bray F., Colombet M., Aitken J.F. Lyon. France: IARC. 2023.-URL: <https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary>.
6. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета - важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций ЗНО, независимо от уровня летальности больных. *Вопросы онкологии.* 2019; 65(4): 510-515.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515>. [Merabishvili V.M. the index accuracy - the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2019; 65(4): 510-5.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515>. (In Rus)].
7. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть I. СПб.: КОСТА. 2011; 330. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St. Petersburg: KOSTA. 2011; 330. (In Rus)].
8. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть II. СПб.: КОСТА. 2011; 408. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St. Petersburg: KOSTA. 2011; 408. (In Rus)].
9. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023; илл: 275. [Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2023; 275 (in Rus)].
10. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 252.-ISBN: 978-5-85502-280-3. [Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022; 252.-ISBN: 978-5-85502-280-3. (In Rus)].

11. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2002; 264. [Malignant tumors in Russia in 2000 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissoy, V.V. Starinskii. – Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2002; 264. (In Rus)].
 12. Бокман Я.В. Рак тела матки. - Кишинев: Штиинца. 1972; 218. [Bokhman J.V. Cancer of the uterus. Chisinau: Shtiintsa. 1972; 218. (In Rus)].
 13. Бокман Я.В. Два патогенетических типа рака эндометрия. *Онкогинекология*. 1983; 15(1): 10-17. [Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983; 15(1): 10-17. (In Rus)].
 14. Huang J., Chan W.C., Ngai C.H., et al. Global Health Research Group. Association of Pacific Rim Universities. Global incidence and mortality trends of corpus uteri cancer and associations with gross domestic product, human development index, lifestyle, and metabolic risk factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023; 162(3): 998-1009.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14780>.
 15. Soslow R., Tornos C., Park K., et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019; 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1): 64-S74.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000518>.
 16. Рак эндометрия матки. под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Берштейна Л.М., Урманчевой. Р19 СПб: Эко-Вектор. 2017; 263. [Endometrial cancer of the uterus. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Bershtein L.M., Urmanceeva. R19 St. Petersburg: Eco-Vector. 2017; 263. (In Rus)].
- Поступила в редакцию / Received / 01.11.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 05.11.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Вахтанг Михайлович Мерабишвили / Vakhtang M. Merabishvili / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>.

Адилия Феттеховна Урманчеева / Adiliia F. Urmanceeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2835-2983>.

Елена Вилльевна Бахидзе / Elena V. Bakhidze / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0317-8050>.

Елена Александровна Ульрих / Elena A. Ulrich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2701-8812>.

Кристина Витальевна Сафронова / Kristina V. Safronova / <https://orcid.org/0000-0002-7795-1854>

Анна Валерьевна Беляева / Anna V. Belyaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-2856>.

Ольга Алексеевна Смирнова / Olga A. Smirnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1140-6578>.

Юрий Николаевич Трифанов / Yuri N. Trifanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3530-887X>.

Мария Георгиевна Яковлева / Maria G. Yakovleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1593-6771>.

Екатерина Александровна Колесникова / Ekaterina A. Kolesnikova /

Игорь Викторович Берлев / Igor V. Berlev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>.



© Mohammad T. Selah¹, Ghada A. Mohammad²**Effect of Biosynthesized and commercial selenium nanoparticles on A 498 and CaCo-2 cancer cell lines**¹Nineveh Education Directorate, Mosul, Iraq²Department of Biology/College of Science/University of Mosul, Mosul, Iraq© Мохаммад Т. Селех¹, Гхада А. Мохаммад²**Влияние биосинтезированных и коммерческих наночастиц селена на клеточные линии A-498 и CaCo-2**¹Управление образования Ниневии, Мосул, Ирак²Кафедра биологии, Научный колледж, Университет Мосула, Мосул, Ирак

Introduction. Cancer is a major cause of death worldwide, and there is a need for new treatment approaches. Nanoparticles have been proposed as a potential therapy for cancer due to their unique properties.

Aim. We conduct our study to assess the effect of selenium nanoparticles biosynthesized by *Serratia marcescens* and commercial selenium nanoparticles on the kidney cancer line (A-498) and the colon cancer line (CaCo-2) in comparison with the Hdfn normal cell line.

Material and Methods. This study utilized two types of selenium nanoparticles (SeNPs) — one synthesized by the bacterium *Serratia marcescens* and the other commercially sourced from Nanoshel, USA — to assess the toxic effects on cancer cell lines. The kidney cancer (A-49.8) and colon cancer (CaCO-2) cell lines were cultured alongside a normal fibroblast control (Hdfn) using RPMI-1640 medium enriched with serum and antibiotics. The cytotoxicity of both types of SeNPs was evaluated using the MTT assay. After incubation, cell viability was measured by assessing absorbance at 570 nm, and the IC50 values were calculated to determine the concentration required for 50 % inhibition of cell growth.

Results. The results showed that the biosynthesized Selenium nanoparticles had a higher effect on the A-498 cancer line than on the normal line Hdfn. The highest lethal percentage of cancer cells for biosynthesized nanoparticles was 60.1 %, at a concentration of 400 µg/ml, while the lethal percentage for normal cells was 28.6 %. Commercial selenium nanoparticles showed a higher lethal percentage of 33.3 % for cancer cells and 28.1 % for normal cells at the same concentration. The results on colon CaCo-2 cancer cell line showed that commercial Selenium nanoparticles had a higher effect than biosynthesized ones: the lethal percentage of cancer cells with the concentration 400 µg/ml was 47.1 % vs 38.1 % respectively. Meanwhile, the lethal percentage at Hdfn was 28.1 % and 28.6 % with the same concentration, respectively. The IC50 at A-498 for biosynthesized and commercial SeNPs were 113.3 and 157.5 µg/ml respectively. The IC50 at CaCO2 for biosynthesized and commercial SeNPs were 121.6 and 102.8 µg/ml respectively. ID50 at Hdfn is 213.7 and 164.2 µg/ml respectively.

Введение. Рак является одной из основных причин смертности в мире, что обуславливает необходимость поиска новых подходов к его лечению. Благодаря своим уникальным свойствам, наночастицы рассматриваются для применения в противораковой терапии.

Цель. Мы провели исследование, чтобы оценить влияние биосинтезированных наночастиц селена, полученных с использованием *Serratia marcescens*, и коммерческих наночастиц селена на клеточные линии карциномы почки (A498), и рака толстой кишки (CaCo-2), в сравнении с нормальной клеточной линией Hdfn.

Материалы и методы. В данном исследовании использовались два типа наночастиц селена (SeNPs) — для синтеза одного из них применялись бактерии *Serratia marcescens*, а другой был приобретён у компании Nanoshel, США для оценки токсичности на клеточные линии. Клеточные линии карциномы почки (A-49.8) и рака толстой кишки (CaCO-2) культивировали вместе с нормальной нормальной фибробластной контрольной линией (Hdfn) в среде RPMI-1640, обогащенной сывороткой и антибиотиками. Для оценки цитотоксичности обоих типов SeNPs применялся MTT-анализ. После инкубации жизнеспособность клеток измерялась путем оценки абсорбции при 570 нм, а значения IC50 рассчитывались для определения концентрации, необходимой для 50 % ингибирования роста клеток.

Результаты. Результаты показали, что биосинтезированные наночастицы селена оказывали более сильное воздействие на раковую линию A-498, чем на нормальную линию Hdfn. Наибольший процент летальности раковых клеток для биосинтезированных наночастиц составил 60,1 % при концентрации 400 мкг/мл, в то время как процент летальности для нормальных клеток составил 28,6 %. Коммерческие наночастицы селена показали более высокий процент летального исхода 33,3 % для раковых клеток и 28,1 % для нормальных клеток при той же концентрации. По результатам исследования для клеточной линии рака толстой кишки CaCo-2 коммерческие наночастицы селена показали более высокую эффективность, по сравнению с биосинтезированными. При концентрации 400 мкг/мл летальность раковых клеток составила 47,1 % для коммерческих наночастиц и 38,1 % для биосинтезированных. В то же время летальность нормальных клеток линии Hdfn составила 28,1 % и 28,6 % соответственно при той же концентрации. Значения IC50 для линии A-498 составили

Conclusion. The biosynthesized SeNPs were effective in both A-498 and CaCo-2 but it was more effective on the A-498 kidney cancer line than the commercial SeNPs.

Keywords: A- 498; CaCo-2; selenium nanoparticles; Hdfn; RPMI

For Citation: Mohammad T. Selah, Ghada A. Mohammad. Effect of Biosynthesized and commercial selenium nanoparticles on A-498 and CaCo-2 cancer cell lines. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 85-90.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-85-90

✉ Contact: Mohammad T. Selah, mohammed.23scp31@student.uomosul.edu.iq

Introduction

Selenium nanoparticles have anti-cancer activity. Their effect has been shown on many cancer cell lines including the prostate, breast, neck, uterus, lung, colon, rectum, and liver cancer. Neoplasms is a global health challenge. development of resistance to cancer treatment is a worrying trend. Therefore, researchers seek to understand the mechanisms behind this resistance and develop new techniques to overcome it [1]. Chemotherapy is one of the most common treatments for cancer, but the side effects during treatment are a significant concern [2]. One of the most important challenges facing researchers in the field of cancer is the lack of treatments that target cancer cells without causing collateral damage. Nanotechnology is one of the most promising technologies that has caught the attention of scientists around the world due to its potential use in cancer treatment. Its unique characteristics, such as its tiny size ranging from 1-100 nanometers, make it able to penetrate tumor tissue and destroy cancer cells while sparing healthy cells [3]. Many nanoparticles, such as gold, silver, and others, have been used to treat cancerous diseases, and selenium nanoparticles are among the best treatments used in treatment [4]. Microorganisms play an important role in reducing the oxyanion selenate and selenite to the element selenium, as these microorganisms have the ability to produce nanoparticles of different sizes and shapes and are more stable [3].

Recent studies have focused on the use of selenium nanoparticles bound to other materials for the purpose of delivering the drug to the target organ to treat many types of cancer [5]. Selenium nanoparticles (SeNPs) kill cancer cells by their oxidizing effect inside the cells [4]. They work to stimulate free radicals (ROS) inside the cells, which ultimately leads to the programmed death of cancer cells. Previous studies indicate that SeNPs prevent the growth of cancer cells by stopping cell growth in the S phase [6]. The aim of the study is to assess

113,3 мкг/мл для биосинтезированных SeNPs и 157,5 мкг/мл для коммерческих. Для линии CaCo-2 IC50 составил 121,6 мкг/мл и 102,8 мкг/мл соответственно. Значения IC50 для нормальных клеток Hdfn составили 213,7 мкг/мл и 164,2 мкг/мл соответственно.

Выводы. Биосинтезированные наночастицы селена показали эффективность против линий A-498 и CaCo-2, но оказались более действенными в отношении клеток карциномы почки A-498 по сравнению с коммерческими наночастицами.

Ключевые слова: A-498; CaCo-2; наночастицы селена; Hdfn; RPMI

the effect of selenium nanoparticles biosynthesized by *Serratia marcescens* and commercial selenium nanoparticles on the kidney cancer line (A-498) and the colon cancer line (CaCo-2) in comparison with the Hdfn normal cell line.

Material and methods

Selenium nanoparticles

Two types of SeNPs were used. One of them was synthesized by the bacterium *Serratia marcescens*, which was obtained from a previous study conducted by the Department of Biology at the College of Science at the University of Mosul [7]. The other one was obtained commercially from Nanoshel, USA.

Cell lines

The kidney cancer cell line (A-49.8) and the colon cancer cell line (CaCO-2) were used. A normal cell line (Hdfn), which represents newborn fibroblasts, was used as control. All of the cell lines were provided by Aims research center in Baghdad/Iraq.

Roswell Park Memorial Institute-1640 (RPMI) Medium

The medium was prepared by adding 4-(2-hydroxyethyl)-1 piperazine ethane sulfonic acid (HEPES), (L-glutamine), 10 % Fetal Bovine Serum and some prepared solutions, which are Penicillin (10³IU), Streptomycin (0.001 g), and Sodium Bicarbonate (1 %). All the ingredients were mixed, then sterilized using a filter (0.22 mm) and incubated for 72 hours at 37 °C to ensure it is free of contaminants.

Cultivation

The cells were transferred separately into culture medium (RPMI-1640) with 10 % bovine calf serum, and incubated in 5 % CO₂ at a temperature of 37 °C for 24 hours, then culture medium was discarded, and Phosphate Buffer Saline was used to wash the cells, then the trypsin/EDTA enzyme

was added after that the enzyme was stopped by adding medium again, centrifuge was performed at a speed of 2000 rpm. the sediment containing the cells added it to a new medium containing 10 % of fetal bovine serum. To determine the cell count, a sample of the cell suspension was added to an equal volume of Trypan blue dye. Using a Haemocytometer slide, the number of cells was counted according to the following equation:

$$\text{Total Cell Count/ml} = \text{cell count} \times \text{dilution factor} (\text{sample volume}) \times 10^4.$$

Methyl Thiazolyl Tetrazolium (MTT) Cytotoxicity Assay

In this study, we determined the cytotoxicity of biosynthesized and commercially available SeNPs on two types of cancer cell lines and compared them with a normal cell line, Hdfn, using a standard method. The method followed the manufacturer’s instructions. After preparing the cancer cells, we placed 200 µl of cell suspension at a concentration of 1×10^4 to 1×10^6 cells/cm³ in a standard microtiter plate, one well for each concentration. The cells were incubated in 5 % CO₂ at 37 °C for

24 hours. We then removed the culture medium and added 100 µl serum-free medium to each well. Additionally, we added 100 µl prepared concentrations of biosynthesized SeNPs or commercial SeNP (25, 50, 100, 200 and 400 µg/ml), three wells for each concentration, as well as a control sample, and incubated them in a CO₂ incubator at 37 °C for another 24 hours. After that, 10 µl of MTT solution was added to the wells, and the microtiter plate was incubated for 4 hours at 37 °C in a CO₂ incubator. Then, 100 µl of solubilization solution was added to each well, and the plate was incubated for an additional 5 minutes. The absorbance was read at a wavelength of 570 nm using an ELISA reader.

A statistical analysis was performed to determine the concentration of nanoparticles required for a 50% inhibition of cell growth, or the Inhibitory Concentration 50 (IC₅₀), for each cell line.

The biological activity was calculated using the following equation:

$$\text{Viability (\%)} = \frac{\text{Optical density of sample}}{\text{Optical density of control}} \times 100$$

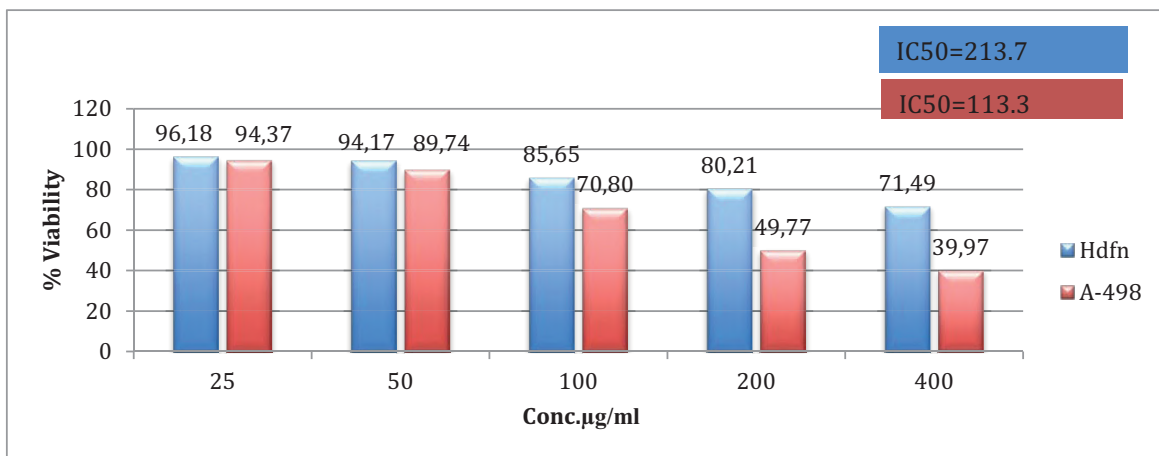


Fig. 1. Percentage of live cells A-498 and Hdfn cell line treated with biosynthesized selenium nanoparticles

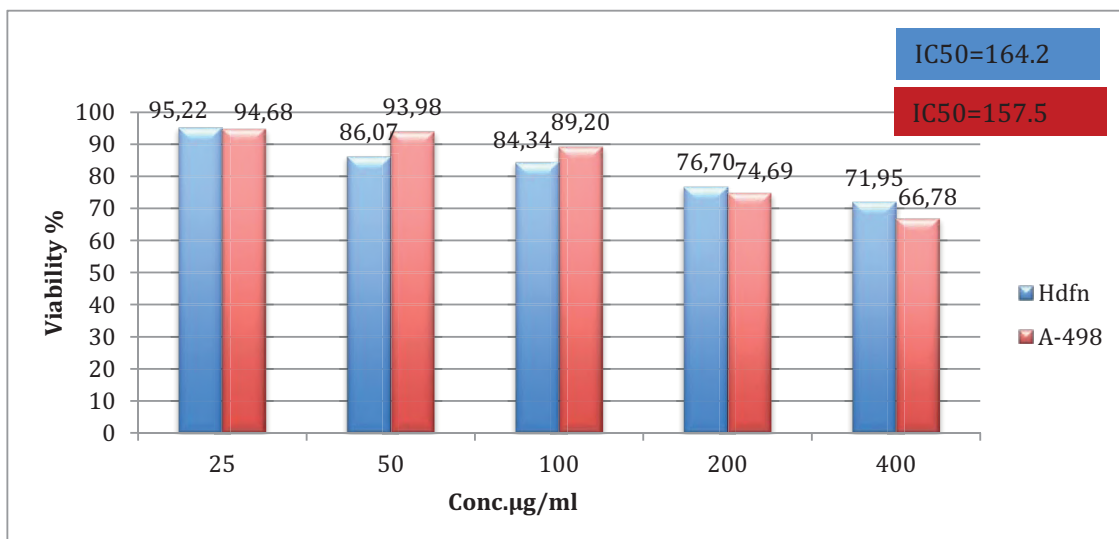


Fig. 2. Percentage of live cells A-498 and Hdfn cell line treated with commercial selenium nanoparticles

Results

The results showed that biosynthesized SeNPs at the first three low concentrations (25, 50, and 100 µg/ml) had approximately similar effects on the percentage of live cells in both normal Hdfn and cancer A-498 cell lines. However, the percentage effect of biosynthesized SeNPs on cancer cell line A-498 was greater than its effect on normal cell line Hdfn at concentrations of 200 and 400 µg/ml. At these concentrations, the percentage of living cancer cells was only 49.7 % and 39.9 % respectively, while the percentage of normal cells Hdfn was 80.2 % and 71.4 %, respectively, as shown in fig. 1.

Meanwhile, the effect of commercial SeNPs on the cancer cell line A-498 and the normal cell line Hdfn was small at the first four concentrations (25, 50, 100, 200 µg/ml), and the percentage of effect increased at the concentration of (400 µg/ml), as the percentage of live cancer cells (66.7 %), while the percentage of live normal cells was (71.9 %), as shown in fig. 2.

Based on the data from Figures 1 and 2, we calculated the lethal percentage for the A-498 cancer cell line and the Hdfn normal cell lines for both biosynthesized and commercial SeNPs. It appears that the biosynthesized SeNPs have a higher lethal percentage of cancer cells than the commercial SeNPs. The highest lethal percentage was 60.1 % at a concentration of 400 µg/ml, while the lethal percentage for the normal Hdfn line was 28.6 %. The lethal percentage for the commercial SeNPs at the same concentration was 33.3 % for the normal Hdfn line.

The biosynthesized SeNPs began to double the lethal percentage of cancer cells compared to normal cells from a concentration of 100 µg/ml. For commercial SeNPs, it was almost equal to the normal cell concentration starting from a concentration of 200 µg/ml, as shown in tab. 1. In addition, the IC50 value in A-498 for biosynthesized and commercial SeNPs were 113.3 and 157.5 µg/ml respectively, while the IC50 value in Hdfn were 213.7 and 164.2 µg/ml respectively. This is a promising result, and we look forward to using the biosynthesized SeNPs in the treatment of kidney cancer.

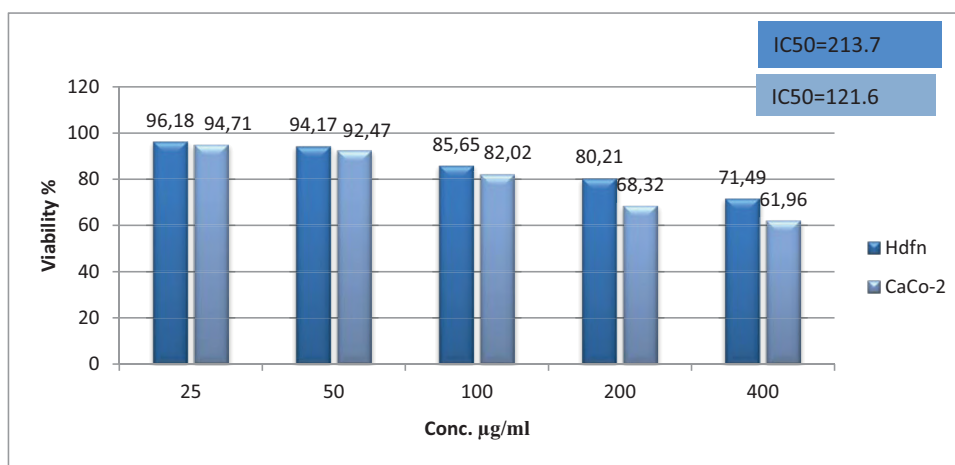


Fig. 3. Percentage of live cells of CaCo-2 and Hdfn cell line treated with biosynthesized selenium nanoparticles

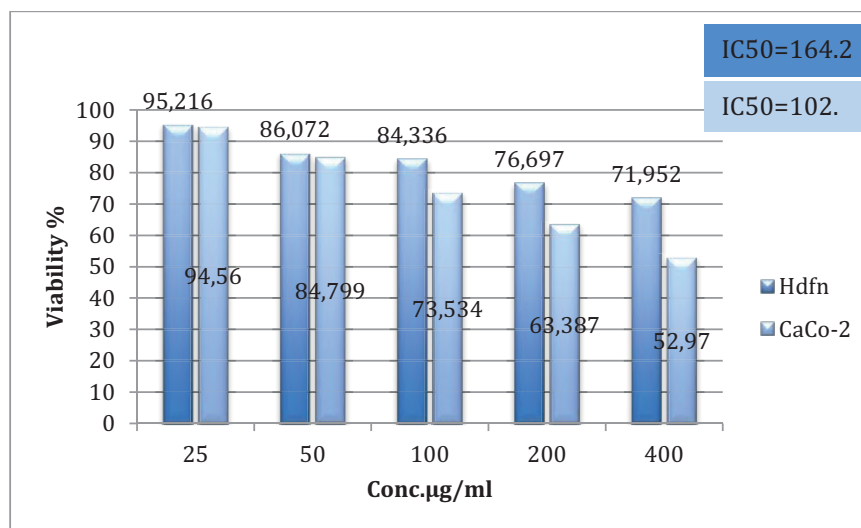


Fig. 4. Percentage of live cells of CaCo-2, Hdfn treated with commercial selenium nanoparticles

Table 1. The cytotoxicity of biosynthesized and commercially available SeNPs tested on the kidney cancer cell line A-498 and a normal cell line Hdfn

SeNPs concentration, µg/ml	Cytotoxicity effect, %			
	commercial SeNPs		biosynthesized SeNPs	
	Hdfn	A-498	Hdfn	A-498
25	4.8	5.4	3.9	5.7
50	14.0	6.1	5.9	10.3
100	15.7	10.9	14.4	29.3
200	23.4	25.4	19.8	50.3
400	28.1	33.3	28.6	60.1

Table 2. The cytotoxicity effect of commercial biosynthetic SeNPs on CaCo-2 kidney cancer line

SeNPs concentration, µg/ml	Cytotoxicity, %			
	SeNPs commercial		SeNPs biosynthesized	
	Hdfn	CaCO-2	Hdfn	CaCO-2
25	4.8	5.5	3.9	5.3
50	14.0	15.3	5.9	7.6
100	15.7	26.5	14.4	18.0
200	23.4	36.7	19.8	31.7
400	28.1	47.1	28.6	38.1

When we tested the efficacy of biosynthesized SeNPs on colon cancer cell line CaCo-2 using the MTT method and compared it with the normal line Hdfn, we found that the effect of SeNPs on cancer cells was greater than on normal cells. The inhibitory effectiveness increased with increasing concentration, and at a concentration of 200 µg/ml, the percentage of live cancer cells was 68.3 %, while the percentage of live normal cells was 80.2 %. When the concentration increased to 400 µg/ml, the percentage of cancer cells decreased to 61.9 %, but the percentage of normal cells remained high at 71.4 %. For the first three concentrations (100, 50, and 25 µg/ml), the effect of biosynthesized SeNPs was similar on both normal and cancer cells, as shown in fig. 3.

While the results of commercial SeNPs showed a higher effect than bio-synthesized SeNPs, at a concentration of 200 µg/ml, the percentage of live cancer cells CaCo-2 was 63.3 % and the percentage of live normal cells was 76.6 %. At a concentration of 400 µg/ml, the percentage of live cancer cells decreased to 52.9 % and the percentage of live normal cells remained at 71.9 %, as shown in fig. 4.

The cytotoxicity of biosynthesized and commercial SeNPs on normal and cancer cell lines is summarised in in tab. 2.

The commercial SeNPs showed a higher effect on the cancer cell line than on the normal lines, and the commercial SeNPs also had a higher lethal percentage compared to their biologically synthesized counterparts. The lethal percentage was 47.1 % at a concentration of 400 µg/ml for the commercial

SeNPs, while it was 28.1 % for the normal Hdfn line. For the biosynthesized SeNPs, the highest lethal percentage was 38.1 %, with a lethal percentage of 28.6 % for the Hdfn normal line at the same concentration. Additionally, the IC50 value in CaCO₂ for the biosynthesized and commercial SeNPs were 121.6 and 102.8 µg/mL, while the IC50 values at Hdfn were 213.7 and 164.2 µg/mL, respectively.

Discussion

The results of our study were in agreement with the study of R.Freshny, where biosynthesized SeNPs by Halophilic Bacteria had an effect on MCF7 breast cancer cells and Ht-29 colon cancer cells at concentration 100 µg/ml [7]. Similar results were obtained by M. Tabibi, who found that SeNPs biosynthesized by *Acintobacter* sp sw30 have an lethal effect on breast cancer cell lines MCF-7 and 4T1 [8]. Another research team found that SeNPs biosynthesized by *Streptomyces griseoruber* showed good cytotoxic activity against HT-29 cell line with 40.5 %, 33 % and 23.7 % of cell viability at 2 µg/ml, 4 µg/ml and 30 µg/ml concentration respectively [9, 10].

Cancer cells have an acidic environment and an imbalance in oxidation and reduction. This leads to the oxidation of SeNPs, which increases the production of free radicals. This, in turn, causes a defect in the mitochondrial membrane, leading to the leakage of mitochondrial proteins. On the other hand, the stress caused by the imbalance also works

to cause defects in the endoplasmic reticulum membrane, leading to the efflux of various proteins. This also stimulates programmed cell death by activating caspases, a group of protease enzymes that are essential for programmed cell death [4, 11–13].

Conclusion

The biosynthesized SeNPs were effective in both A-498 and CaCO₂ but it was more effective on the A-498 kidney cancer line than the commercial SeNPs. However, for the CaCO₂ colon cancer cell line, the commercial SeNPs were more effective than the biosynthesized SeNPs. However, biosynthesized SeNPs are considered preferable from our point of view, as commercial SeNPs are highly toxic.

Acknowledgment

Authors thank staff of Science College, Mosul University, Mosul-Iraq.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Financial support and sponsorship

Self-funded study.

REFERENCES

- Manjunatha C., Preran Rao P., Bhardwaj P., et al. New insight into the synthesis, morphological architectures and biomedical applications of elemental selenium nanostructures. *Biomed Mater.* 2021; 16(2): 022010.-DOI: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/abc026>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33629664>.
- Menon S., Ks S.D., R S., et al. Selenium nanoparticles: A potent chemotherapeutic agent and an elucidation of its mechanism. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2018; 170: 280-292.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.06.006>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29936381>.
- Tran P.A., Webster T.J. Selenium nanoparticles inhibit *Staphylococcus aureus* growth. *Int J Nanomedicine.* 2011; 6: 1553-1558.-DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S21729>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845045>.
- Khurana A., Tekula S., Saifi M.A., et al. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomed Pharmacother.* 2019; 111: 802-812.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.146>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616079>.
- Martinez-Esquivias F., Guzman-Flores J.M., Perez-Larios A., et al. A Review of the Antimicrobial Activity of Selenium Nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol.* 2021; 21(11): 5383-5398.-DOI: <https://doi.org/10.1166/jnn.2021.19471>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33980348>.
- Ali E.N., El-sonbaty S., Salem F. Evaluation of selenium nanoparticles as a potential chemopreventive agent against lung carcinoma. *IJPCBS.* 2013; 2: 38-46.
- Freshney R.I. Culture of animal cells: A manual of basic technique and specialized applications. Ed 6th. *Wiley.* 2011.-URL: <https://books.google.ru/books?id=NdUBKefHCr4C>.-ISBN: 9780470649350.
- Tabibi M., Aghaei S., Amoozegar M.A., et al. Characterization of green synthesized selenium nanoparticles (SeNPs) in two different indigenous halophilic bacteria. *BMC Chem.* 2023; 17(1): 115.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13065-023-01034-w>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37716996>.
- Ranjitha V.R., Ravishankar V.R. Extracellular Synthesis of Selenium Nanoparticles from an Actinomycetes *Streptomyces griseoruber* and Evaluation of its Cytotoxicity on HT-29 Cell Line. *Pharm Nanotechnol.* 2018; 6(1): 61-68.-DOI: <https://doi.org/10.2174/2211738505666171113141010>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141577>.
- Saleh T., Younis O. Histomorphometrical and histochemical study of caecum in adult muscovy ducks (*Cairina moschata*). *Adv Anim Vet.* 2023.
- Wadhvani S.A., Gorain M., Banerjee P., et al. Green synthesis of selenium nanoparticles using *Acinetobacter* sp. SW30: optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells. *Int J Nanomedicine.* 2017; 12: 6841-6855.-DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S139212>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28979122>.
- Hasan A.A., Altaey O.Y., Sultan G.A. Morphological, histological, and histochemical study of the adult golden hamster (*Mesocricetus auratus*) spleen. *Open Vet J.* 2023; 13(3): 253-261.-DOI: <https://doi.org/10.5455/OVJ.2023.v13.i3.1>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37026067>.
- Shakibaie M., Khorramizadeh M.R., Faramarzi M.A., et al. Biosynthesis and recovery of selenium nanoparticles and the effects on matrix metalloproteinase-2 expression. *Bio-technol Appl Biochem.* 2010; 56(1): 7-15.-DOI: <https://doi.org/10.1042/BA20100042>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20408816>.

Received / 07.10.2024

Reviewed / 24.11.2024 /

Accepted for publication / 07.11.2024

Author information / ORCID

Mohammad T. Selah / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2679-4876>.

Ghada A. Mohammad / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1298-3350>.





© Т.И. Николаева^{1, 2}, Э.В. Филиппов¹, А.В. Того³, Е.Д. Цапулина³,
 В.С. Сметанина³, А.П. Соколенко^{3, 4}, Е.Н. Имянитов^{3, 4}, Л.Н. Афанасьева²

Эффективность использования ПЦР- и NGS-тестирования при раке молочной железы у женщин, проживающих в Якутии

¹Государственное бюджетное учреждение РС(Я) «Якутский Республиканский онкологический диспансер», Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Российская Федерация

²Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, г. Якутск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Tatyana I. Nikolaeva^{1, 2}, Eduard V. Filippov¹, Alexandr V. Togo³, Ekaterina D. Tsapulina³,
 Valentina S. Smetanina³, Anna P. Sokolenko^{3, 4}, Evgeny N. Imyanitov^{3, 4}, Lena N. Afanasyeva²

Efficiency of PCR and NGS Testing of Women Breast Cancer in Yakutia

¹State budgetary institution of the Republic of Sakha (Yakutia) Yakut Republican Oncology Center, Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, the Russian Federation

²Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Данные о частоте распространенных наследственных мутаций у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) в Республике Саха (Якутия), где преобладающая часть населения — коренные жители, имеющие тюркско-монгольское (азиатское) происхождение — отсутствуют. Вместе с тем эти данные имеют значение в прогнозе и планировании лечения.

Цель. Выявление распространенных и редких наследственных мутаций у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера с установленным диагнозом рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены женщины с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования молочной железы, состоящие на учете в Якутском республиканском онкологическом диспансере (ЯРОД). Выборка пациенток с РМЖ (n=254) была сформирована без учета семейной истории заболевания. Всем пациенткам проведен скрининг методом ПЦР на наличие частых «славянских» мутаций, ассоциированных с раком молочной железы. Исследования методом NGS (next-generation sequencing) выполнены 138 пациенткам, негативным по результату ПЦР скрининга и давшим согласие на исследование.

Результаты. Методом ПЦР мутации были выявлены у 7,0 % пациенток русской национальности. У пациенток якутской и других национальностей мутации не выявлены. При проведении анализа методом NGS мутации выявлены у 8 % русских пациенток, 10,3 % пациенток-якуток и у одной эвенкийки.

Выводы. Выявление распространенных «славянских» мутаций методом ПЦР эффективно в группе славянских национальностей (русские), но неэффективно для коренных

Introduction. There is an absence of data regarding the frequency of common germline mutations in patients diagnosed with breast cancer (BC) in the Republic of Sakha (Yakutia), where the majority of the population are indigenous people of Turkic-Mongolian (Asian) origin. Yet, these data are of critical importance for the purposes of prognosis and treatment planning.

Aim. To identify common and rare germline mutations in patients from the Yakut Republican Oncology Dispensary with an established BC diagnosis.

Materials and methods. The study included 254 women with a confirmed BC diagnosis registered at the Yakut Republic Oncology Dispensary. Patients were selected at random, with no consideration given to family history of the disease. All patients were screened by PCR for frequent “Slavic” BC-associated mutations. Next-generation sequencing (NGS) testing was performed in 138 patients who had negative PCR screening results and consented to the study.

Results. PCR analysis revealed mutations in 7.0 % of patients of Russian nationality. No mutations were identified in patients from Yakut and other ethnic groups. NGS analysis revealed mutations in 8 % of Russian patients, 10.3 % of Yakut patients and one Evenki woman.

Conclusions. The detection of common ‘Slavic’ mutations by PCR is effective for the Slavic nationalities (like Russians), but not for the indigenous people of Yakutia (Yakuts). The

жителей Якутии (якуты). Результаты данной работы свидетельствуют о необходимости применения NGS для поиска РМЖ-ассоциированных мутаций у женщин якутской и малых коренных национальностей Якутии.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственные мутации, эффект основателя, этносы, якуты

Для цитирования: Николаева Т.И., Филиппов Э.В., Того А.В., Цапулина Е.Д., Сметанина В.С., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н., Афанасьева Л.Н. Эффективность использования ПЦР- и NGS-тестирования при раке молочной железы у женщин, проживающих в Якутии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 91-99.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2161

✉ Контакты: Филиппов Эдуард Васильевич, Edy73@mail.ru

Введение

В последние годы многие авторы отмечают неуклонный глобальный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) среди женщин молодого возраста. По данным ряда исследований, возникновение РМЖ в молодом возрасте в значительной степени обусловлено носительством патогенных мутаций [1, 2]. Ассоциированные с РМЖ и раком яичников гены *BRCA1/2* относятся к группе генов-супрессоров, вовлеченных в процесс гомологичной репарации повреждений ДНК. Патогенные варианты *BRCA1/2* вызывают потерю функции белков, кодируемых этими генами, в результате чего нарушается основной механизм репарации двунитевых разрывов ДНК. Альтернативные пути репарации (BER, NHEJ) не способны полностью исключить накопление большого числа ошибок в первичной структуре ДНК (геномная нестабильность), следствием чего является повышенный риск возникновения некоторых злокачественных новообразований (рака молочной железы, рака яичников, рака простаты, рака поджелудочной железы). Наследственный *BRCA1/2*-ассоциированный РМЖ имеет ряд существенных особенностей по сравнению со спорадическим, которые необходимо учитывать при разработке программ скрининга и лечения. Вероятность возникновения злокачественных новообразований у носителей мутаций в течение жизни может достигать 85–95 %, а средний возраст заболевших носителей мутаций составляет 35–39 лет. Известно, что у женщин славянских национальностей, больных РМЖ, частота мутаций *BRCA1* и *BRCA2* составляет 6–7 %, у женщин азиатского происхождения частота меньше и составляет около 4 % [3, 4].

Тестирование мутаций *BRCA1/2* методом ПЦР включено в клинические рекомендации и является стандартным диагностическим исследованием в лечении наследственного РМЖ [5]. Вместе с тем разработанные тест-системы ПЦР ориентированы на наиболее распространенные герминальные мутации, встречающиеся у европеоидных популяций, к которым относятся

analysis showed that NGS is needed to detect mutations linked to BC in women from the Yakut and other indigenous communities in Yakutia.

Keywords: breast cancer, germline mutations, founder effect, ethnic groups, Yakuts

For Citation: Tatyana I. Nikolaeva, Eduard V. Filippov, Alexandr V. Togo, Ekaterina D. Tsapulina, Valentina S. Smetanina, Anna P. Sokolenko, Evgeny N. Imyaninov, Lena N. Afanasyeva. Efficiency of PCR and NGS testing of women breast cancer in Yakutia. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 91-99. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2161

в том числе и славянские. Однако на данный момент отсутствуют сведения о мутациях, которые увеличивают риск развития наследственных форм РМЖ, для монголоидных популяций (бурятов, эвенков, якутов, алтайцев, тувинцев, хакасов и др.) коренного населения Российской Федерации [6, 7].

Проводимые с 1996 г. многочисленные исследования мутаций *BRCA1/2* у российских пациентов позволили определить наиболее часто встречающиеся мутации с эффектом основателя. Была создана диагностическая панель для первичного генетического скрининга пациентов, включающая 8 мутаций: *BRCA1* с.5266dup (5382inC), с.181T>G (300T>G), с.68_69del (185delAG), с.4035delA (4153delA), с.1961del (2080delA), с.3700_3704del (3819del5), с.3755_3758del (3875del4), *BRCA2* с.5946del (6174delT) [8, 9, 10].

Известно также, что у российских пациенток с раком молочной железы распространены патогенные варианты *NBS1* 657del5 (0,7 %) и *CHEK2* 1100delC (2 %) [11, 12].

Данные о встречаемости распространенных наследственных мутаций у больных с РМЖ в Республике Саха (Якутия), где преобладающая часть населения (47,1 %) — коренные жители — «саха (якуты)» [13], имеющие тюркско-монгольское (азиатское) происхождение с высокой генетической гомогенностью [14], отсутствуют. Вместе с тем эти данные имеют значение для определения показаний к таргетной терапии, прогноза и планирования лечения, а также для накопления новых сведений о спектре и частоте этноспецифических мутаций. Целью исследования являлось выявление распространенных и редких наследственных мутаций у пациентов Якутского республиканского онкологического диспансера (ЯРОД) с установленным диагнозом рака молочной железы.

Материалы и методы

В исследование включены 254 женщины с диагнозом злокачественное новообразование (ЗНО) молочной железы, проходившие лечение в

Якутском республиканском онкологическом диспансере в период с 2020 по 2023 гг. Критериями включения являлись подтвержденный диагноз злокачественного новообразования молочной железы и наличие информации об этническом происхождении пациентки (европеоидное (русские, украинцы, белорусы) или монголоидное (якуты, эвенки, буряты, эвены, киргизы, китайцы, татары) происхождение). Выборка пациенток была сформирована без учета семейной истории заболевания. Возраст манифестации заболевания варьировал от 22 до 85 лет. Средний возраст больных составлял $51,0 \pm 11,1$ года. В этнической структуре исследованных женщин основные группы составили русские (50,7 %) и якуты (42,1 %) (рис. 1). Пациенты других национальностей встречались единично ($n=18$ (7,1 %)). Тестирование мутаций, ассоциированных с РМЖ, осуществлялось методом ПЦР ($n=254$) и методом таргетного высокопроизводительного секвенирования (NGS, next-generation sequencing) ($n=138$).

ПЦР-исследования проводили в молекулярно-биологической лаборатории Якутского республиканского онкологического диспансера. ДНК выделяли из цельной периферической крови с ЭДТА с использованием наборов реагентов QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколом. Амплификацию ДНК проводили на приборах CFX96 (BioRad, США) методом ПЦР в реальном времени и детекцией кривых плавления с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» для распространенных при наследственном раке молочной железы и яичников мутаций: *BRCA1* (185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAG, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA), *BRCA2* (6174delT), *NBS1* (657del5), *CHEK2* (1100delC).

Исследование методом NGS проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выполнен анализ полной кодирующей последовательности генов *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53*, а также отдельных патогенных вариантов генов *CHEK2* (IVS2+1G>A, del5395) и *BLM* (c.1642C>T).

Выявленные варианты генов были обозначены согласно номенклатуре, представленной в рекомендациях Human Genome Variation Society (HGVS) [15]. Для интерпретации обнаруженных вариантов использовали базы данных dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), а также рекомендации ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG).

Статистический анализ проводился с использованием среды R-Studio и статистического пакета Jamovi. Сравнение частот в разных группах выполняли при помощи двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», протокол № 2 от 17.02.2020.

Результаты

Исследование распространенных мутаций методом ПЦР

Всего за период с 2020 по 2023 гг. анализ частых «славянских» мутаций методом ПЦР

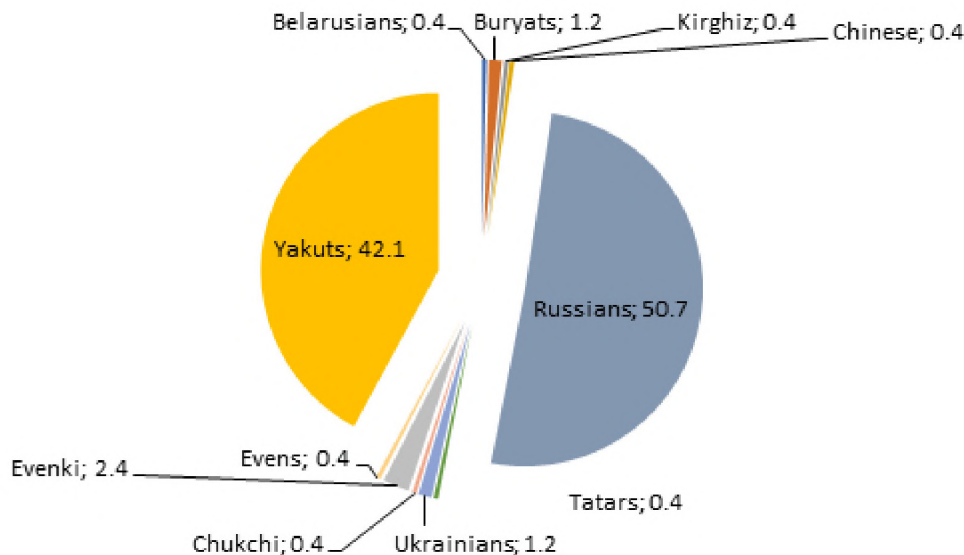


Рис. 1. Этнический состав пациенток, обследованных методом ПЦР, (%)
Fig. 1. Ethnicity of patients tested by PCR (%)

выполнен 254 пациенткам с диагнозом ЗНО молочной железы. По результатам тестирования мутации были выявлены в 9 случаях (табл. 1). Таким образом, общая частота распространенных наследственных мутаций у пациенток ГБУ РС(Я) ЯРОД с диагнозом ЗНО молочной железы составила 3,5 %, что в 2 раза ниже средней частоты в российской популяции (7 %) и варьирующей в зависимости от региона исследований в диапазоне от 5 до 10 % [16, 17].

Необходимо отметить, что все женщины с выявленными мутациями относились к этнической группе «русские»; в группе «якуты» и у

пациентов других национальностей мутации не выявлены. Дальнейший групповой анализ в зависимости от этнической принадлежности показал, что частота мутаций в группе «русские» составила 7,0 %; выборка статистически значима (русские/якуты: $\chi^2=7,76$; $p < 0,01$). Большая часть (7/9) выявленных мутаций обнаружена в гене *BRCA1*. Их частота в группе «русские» составила 5,5 %. В 2 случаях (1,6 %) выявлена мутация 185delAG, в 1 случае (0,8 %) — 4153delA, в 4 случаях (3,1 %) — 5382insC. Таким образом, мутация *BRCA1* 5382insC (с.5266dupC) является наиболее распространенной в изучаемой группе;

Таблица 1. Частота мутаций, выявленных методом ПЦР, в группах по этнической принадлежности

Группа	Количество мутаций, n (%)										
	Всего мутаций	<i>BRCA1</i>						<i>BRCA2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>NBS1</i>	
		185delAG	4153delA	5382insC	3819del5	3875del4	300T>G	2080delA	6174delT	1100delC	657del5
Всего (n=254)	9 (3,5)	2 (0,8)	1 (0,4)	4 (1,6)	-	-	-	-	-	1 (0,4)	1 (0,4)
Русские (n=129)	9 (7,0)	2 (1,6)	1 (0,8)	4 (3,1)	-	-	-	-	-	1 (0,8)	1 (0,8)
Якуты (n=107)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Другие (n=18)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 1. Frequency of common mutations detected by PCR in groups by ethnicity

Group	Number of mutations, n (%)										
	Total mutations	<i>BRCA1</i>						<i>BRCA2</i>	<i>CHEK2</i>	<i>NBS1</i>	
		185delAG	4153delA	5382insC	3819del5	3875del4	300T>G	2080delA	6174delT	1100delC	657del5
Total (n=254)	9 (3.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.6)	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.4)
Russians (n=129)	9 (7.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (3.1)	-	-	-	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)
Yakuts (n=107)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Other (n=18)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

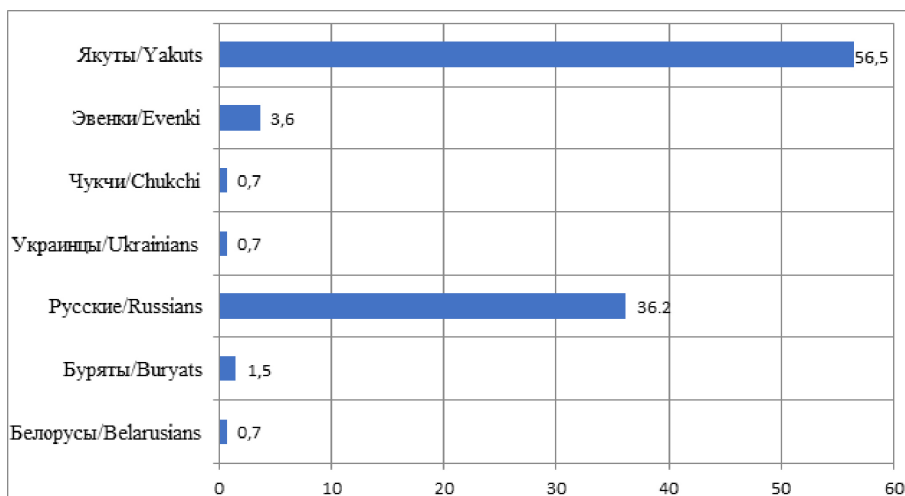


Рис. 2. Этническая структура группы, обследованной методом NGS на наличие редких мутаций (%)
Fig. 2. Ethnic structure of the group screened for rare mutations by NGS (%)

Таблица 2. Частота редких мутаций, выявленных методом NGS, в группах по национальности

Этническая группа	Количество обследованных (n)	Частота мутаций (%)
Якуты	78	8 (10,3)
Русские	50	4 (8)
Эвенки	5	1 (20)
Буряты	2	0 (0)
Белорусы	1	0 (0)
Украинцы	1	0 (0)
Чукчи	1	0 (0)
Всего	138	13 (9,4)

Table 2. Frequency of rare mutations identified by NGS in different ethnic groups

Ethnic group	Number of patients. (n)	Mutation frequency (%)
Yakuts	78	8 (10.3)
Russians	50	4 (8)
Evenki	5	1 (20)
Buryats	2	0 (0)
Belarusians	1	0 (0)
Ukrainians	1	0 (0)
Chukchi	1	0 (0)
Total	138	13 (9.4)

ее доля составляет 44,4 %. Этот патогенный вариант является наиболее распространенной мутацией с «эффектом основателя» у российских пациентов. Считается, что она возникла 1500–1800 лет назад, вероятно, на северо-западной территории России [18].

Также у пациенток русской национальности выявлено по одной мутации (0,8 %) в генах *NBS1* (657del5) и *CHEK2* (1100delC). Мутации *BRCA2* не обнаружены.

Все выявленные мутации характерны для славянских популяций, и в работах многих авторов отмечается, что особенностью российской популяции является значительное преобладание мутаций гена *BRCA1* в целом [16, 19]. Таким образом, полученные частоты распространенных мутаций исследованных генов у русских пациентов сопоставимы с результатами скрининговых исследований по тестированию «фаундерных» мутаций у российских пациентов с РМЖ.

Исследование редких мутаций методом таргетного секвенирования (NGS)

Образцы крови части пациенток, у которых не удалось выявить распространенные мутации методом ПЦР, были направлены на исследование редких мутаций методом NGS.

За период с 2020 по 2023 гг. анализ редких мутаций методом NGS был выполнен 138 пациенткам с диагнозом ЗНО молочной железы, которые дали согласие на участие в дальнейшем исследовании. Средний возраст больных

составил $51,1 \pm 10,8$ года. На рис. 2 приведена этническая структура группы, обследованной методом NGS. Основную часть выборки составили якутки (56,5 %) и русские (36,2 %). Эвенки составили 3,6 %, бурятки — 1,5 % и по одной пациентке (0,7 %) — чукчанка, украинка и белоруска.

Обнаружено 12 различных патогенных вариантов в 6 генах у 13 пациенток с общей частотой 9,4 % (13/138), (табл. 2, 3). Это более чем в 2 раза выше, чем было определено методом ПЦР (3,5 %, 9/254). Учитывая, что образцы с выявленными методом ПЦР распространенными мутациями были отсеяны ранее, ожидаемая частота мутаций, которые могут быть выявлены с использованием NGS, выше предположительно в 3 раза.

Таким образом, расширенное тестирование методом NGS позволило выявить у пациенток с РМЖ мутации, не диагностируемые методом ПЦР. У пациенток русской национальности мутации были выявлены в 4 (8,0 %) случаях, в группе якутских пациенток — в 8 случаях (10,3 %), различия статистически не значимы (русские/якуты: $p=0,840$). Также в одном случае (0,7 %) мутация была выявлена у эвенкийки (*BRCA2* с.8414T>G). У пациенток других национальностей мутации не обнаружены.

Выявленные методом NGS мутации приведены в табл. 3. В 5 из 13 случаев (38,5 %) мутации были локализованы в гене *BRCA1* и являлись патогенными по данным ClinVar.

Таблица 3. Мутации, выявленные методом NGS

Ген	Белок (HGVS)	Положение в кДНК	Ссылка Отчет по SNP (rs)	Число пациентов	Патогенность по критериям ACMG	Этническая группа
<i>BRCA1</i>	p.Gln895Ter	c.2683C>T	rs397508997	2	патоген.	Якуты
<i>BRCA1</i>	p.Arg1726LysfsTer3	c.5177_5180delGAAA	rs80357867	1	патоген.	Русские
<i>BRCA1</i>	p.Gly1077AlafsTer8	c.3228_3229delAG	rs80357635	1	патоген.	Якуты
<i>BRCA1</i>	p.Cys39Ser	c.115T>A	rs80357164	1	патоген.	Якуты
<i>BRCA2</i>	p.Gln2157Ter	c.6469C>T	rs397507859	1	патоген.	Русские
<i>BRCA2</i>	p.Leu2805Ter	c.8414T>G	-	1	патоген.	Эвенки
<i>BRCA2</i>	p.Arg2336His	c.7007G>A	rs28897743	1	патоген.	Якуты
<i>RAD51C</i>	p.Phe32fs	c.93delG	rs730881942	1	патоген.	Якуты
<i>ATM</i>	p.Glu632AspfsTer17	c.1896delA	-	1	вероятно, патоген.	Якуты
<i>ATM</i>	p.Phe2799fs	c.8395_8404delTTTCAGTGCC	rs786202800	1	вероятно, патоген.	Русские
<i>TP53</i>	p.Gln167Ter	c.499C>T	rs1555526097	1	вероятно, патоген.	Русские
<i>PALB2</i>	p.330_331del	c.988_993del	-	1	вариант неясной клинической значимости	Якуты

Table 3. Mutations detected by NGS

Gene	Protein (HGVS)	cDNA position	Reference SNP Report (rs)	Number of patients	ACMG pathogenicity	Ethnic group
<i>BRCA1</i>	p.Gln895Ter	c.2683C>T	rs397508997	2	pathogenic	Yakuts
<i>BRCA1</i>	p.Arg1726LysfsTer3	c.5177_5180delGAAA	rs80357867	1	pathogenic	Russians
<i>BRCA1</i>	p.Gly1077AlafsTer8	c.3228_3229delAG	rs80357635	1	pathogenic	Yakuts
<i>BRCA1</i>	p.Cys39Ser	c.115T>A	rs80357164	1	pathogenic	Yakuts
<i>BRCA2</i>	p.Gln2157Ter	c.6469C>T	rs397507859	1	pathogenic	Russians
<i>BRCA2</i>	p.Leu2805Ter	c.8414T>G	-	1	pathogenic	Evenki
<i>BRCA2</i>	p.Arg2336His	c.7007G>A	rs28897743	1	pathogenic	Yakuts
<i>RAD51C</i>	p.Phe32fs	c.93delG	rs730881942	1	pathogenic	Yakuts
<i>ATM</i>	p.Glu632AspfsTer17	c.1896delA	-	1	probably pathogenic	Yakuts
<i>ATM</i>	p.Phe2799fs	c.8395_8404delTTTCAGTGCC	rs786202800	1	probably pathogenic	Russians
<i>TP53</i>	p.Gln167Ter	c.499C>T	rs1555526097	1	probably pathogenic	Russians
<i>PALB2</i>	p.330_331del	c.988_993del	-	1	VUS	Yakuts

У двух пациенток якутской национальности выявлен повторяющийся патогенный вариант *BRCA1* c.2683C>T (p.Q895*, ClinVar ID: 54644). Эта мутация расположена в экзоне 9 и приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. Ранее она была описана у испанских пациенток с личным и семейным анамнезом рака молочной железы и яичников [20]. В нашем исследовании пациентки с этой мутацией оказались родственницами (тетя и племянница).

В гене *BRCA2* обнаружено 3 (23,1 %) уникальные мутации. 2 мутации (c.6469C>T у русской пациентки, c.7007G>A у якутки) являются известными патогенными вариантами. Мутация *BRCA2* c.8414T>G, обнаруженная у эвенки, приводит к образованию преждевременного стоп-кодона и ранее не описана.

В гене *ATM* были выявлены 2 мутации: делеция c.1895_1895delA — новый вариант с неопределенным клиническим значением, отсутствующий в базах данных, у пациентки якутской национальности и, вероятно, патогенная делеция со сдвигом рамки считывания c.8395_8404delTTTCAGTGCC у русской пациентки. Обнаружено 2 случая носительства патогенных/вероятно патогенных вариантов *RAD51C* (c.93delG) и *TP53* (p.Gln167Ter), а также 1 случай с вариантом неясной клинической значимости *PALB2* (c.988_993del) (табл. 3).

Обсуждение

В данной работе представлены результаты двухэтапного анализа наследственных РМЖ-

ассоциированных мутаций у пациенток с РМЖ русской и якутской национальностей, которые проходили лечение в ГБУ РС(Я) ЯРОД. Методом ПЦР были проанализированы 8 наиболее распространенных в Российской Федерации мутаций. У пациенток якутской национальности эти мутации обнаружены не были. Отсутствие распространенных мутаций в группе «якуты» создает вопрос о достаточности сформированной выборки пациентов. Тем не менее, выборка пациентов ($n=107$) в группе «якуты» статистически значима, уровень межгрупповой сопряженности русские/якуты: $p=0,005$. Это позволяет предположить наличие иных «этнических» мутаций, не включенных в используемые наборы ПЦР и являющихся редкими у российских пациентов в целом. К аналогичному предположению пришли в своей работе авторы [12], проведя скрининг у больных РМЖ ($n=60$) и контрольной группы ($n=120$) из Республики Саха (Якутия) на наличие мутаций *BRCA1* 5382insC, 4153delA, C61G, мутаций *CHEK2* IVS2+1G>A, *CHEK2* del ex9-10, 1100delC и *NBS1* 657del5. Данные мутации также не были обнаружены в изученной выборке.

Второй этап исследования заключался в анализе полной кодирующей последовательности генов *ATM*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*, *TP53*. Примечательно, что в группе, проанализированной методом NGS, не было обнаружено повторяющихся мутаций, позволяющих предполагать эффект основателя у якутов. Основываясь на анализе публикаций и собственных данных, нам представляется целесообразным следующий возможный алгоритм ДНК-диагностики наследственных мутаций у пациенток с установленным диагнозом РМЖ в Якутском республиканском онкологическом диспансере. Данный алгоритм предполагает разделение образцов на 2 параллельных потока (этапа) исследований. Первый поток (этап) — ПЦР-диагностика пациенток славянских групп национальностей. Второй поток (этап) — NGS-диагностика пациенток азиатской группы национальностей: якуты, эвены, эвенки и малые коренные народности монголоидной расы (юкагиры, долганы и др.), а также пациенток славянских групп национальностей, у которых не были выявлены мутации методом ПЦР. При затруднении выбора группы (например, смешанные этносы) образцы также целесообразно направлять на исследование методом NGS, позволяющее выявлять как редкие, так и распространенные мутации. Такой подход позволит исключить значительную часть неинформативных ПЦР-исследований и ускорит диагностику наследственных РМЖ.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что используемые тест-системы для диагностики распространенных мутаций на основе ПЦР эффективны в группе русских пациенток с РМЖ. Частота мутаций в этой группе составила 7 %, что сопоставимо с частотой у славянских пациентов в других исследованиях. Наиболее часто встречающаяся из выявляемых мутаций (44,4 %) — *BRCA1* c.5266dupC (5382inC).

В группе «якуты» у пациенток ГБУ РС(Я) ЯРОД с РМЖ тест-системы для диагностики «славянских» повторяющихся мутаций неэффективны и мутаций не выявляют.

Расширенная диагностика с использованием NGS-тестирования позволила обнаружить уникальные мутации, не выявленные методом ПЦР, у 8 % русских женщин, 10,3 % якуток и у одной эвенки. Преобладающее количество — 61,5 % (8/13) из выявленных методом NGS мутаций патогенны и имеют клиническое значение для назначения терапии.

Необходимо продолжение исследований с использованием метода NGS при РМЖ для поиска повторяющихся мутаций и новых молекулярных маркеров во всех этнических группах в Якутии, в том числе «мутаций основателя» у якутов и малых коренных народностей Севера.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю признательность сотрудникам лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, сотрудникам и пациентам ГБУ РС(Я) Якутского республиканского онкологического диспансера, принявшим активное деятельное участие и оказав неоценимую помощь, благодаря которой и было выполнено исследование.

Acknowledgements

The authors would like to express their sincere gratitude to the staff of the Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Centre, and the staff and patients of the Yakut Republican Oncology Centre, who participated actively in the study and provided invaluable assistance, thus enabling its completion.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», протокол № 2 от 17.02.2020. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of

the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the Yakut Republican Oncology Centre, Republic of Sakha (Yakutia). Protocol No 2 dated 17.02.2020. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Данная работа поддержана грантом РФФ 21–75-30015.

Financing

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No 21–75-30015).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. 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 the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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. Автомонов Д.Е., Пароконная А.А., Любченко Л.Н., et al. Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного рака молочной железы у женщин молодого возраста. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2012; (3-4): 54-57.-DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-54-57. [Avtomonov D.E., Parokonnaya A.A., Lyubchenko L.N., et al. Anamnesis peculiarities of BRCA1-associated breast cancer in young women. *Tumors of Female Reproductive System*. 2012; (3-4): 54-57.-DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-54-57 (In Rus)].
2. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L., Carvalho S., et al. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021; 384(5): 428-439.-DOI: 10.1056/NEJMoa1913948.
3. Kang P.C., Phuah S.Y., Sivanandan K., et al. Recurrent mutation testing of BRCA1 and BRCA2 in Asian breast cancer patients identify carriers in those with presumed low risk by family history. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 144(3): 635-42.-DOI: 10.1007/s10549-014-2894-x.
4. Kwong A., Shin V.Y., Ho J.C., et al. Comprehensive spectrum of BRCA1 and BRCA2 deleterious mutations in breast cancer in Asian countries. *J Med Genet*. 2016; 53(1): 15-23.-DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103132.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Злокачественные новообразования бронхов и легкого». 2022.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4 (20.05.2024). [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines: Malignant Neoplasms of the Bronchi and Lungs. 2022.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4. (20.05.2024) (In Rus)].
6. Гервас П.А., Молоков А.Ю., Панферова Е.В., et al. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2019; 18(2): 102-108.-DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108. [Gervas P.A., Molokov A.Yu., Panpherova E.V., et al. Ethnic aspects of hereditary breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(2): 102-108.-DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-102-108 (In Rus)].
7. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы: *Практическая онкология*. 2010; 11(4): 258-266. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya Onkologiya = Practical Oncology*. 2010; 11(4): 258-266. (In Rus)].
8. Карпухин А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.А., Поспехова Н.И. Наследственная предрасположенность к раку молочной железы. *Медицинская генетика*. 2002; 1(6): 254-261. [Karpuhin A.V., Loginova A.N., Homich E.V., Pospehova N.I. Hereditary predisposition to breast cancer. *Medical Genetics*. 2002; 1(6): 254-261 (In Rus)].
9. Чердынцева Н.В., Писарева Л.Ф., Панферова Е.В., et al. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(11-12): 72-79. [Cherdyntseva N.V., Pisareva L.F., Ivanova A.A., et al. Ethnic aspects of hereditary breast cancer in the region of Siberia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014; 69 (11-12): 72-79 (In Rus)].
10. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017; 317(23): 2402-16.-DOI: 10.1001/jama.2017.7112.
11. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*. 2009; 7(1): 5.-DOI: 10.1186/1897-4287-7-5.
12. Фарахудинова А.Р., Федорова С.А., Николаева Т.И., et al. Анализ мутаций в генах BRCA1, CHEK2, NBS1 у больных раком молочной железы из РС (Я). *Якутский медицинский журнал*. 2009; 2(29): 91-93. [Farahutdinova A.R., Fedorova S.A., Nikolaeva T.I., et al. Analysis of mutations in the BRCA1, CHEK2, NBS1 genes in patients with breast cancer from Republic of Sakha (Yakutia). *Yakut Medical Journal*. 2009; 2(29): 91-93. (In Rus)].
13. Итоги Всероссийской переписи населения-2020. Том 5 Национальный состав и владение языками.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami. [Federal State Statistics Service of Russia. Results of the All-Russian Population Census 2020. Volume 5: National Composition and Language Proficiency. 2020.-URL: https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom5_Nacionalnyj_sostav_i_vladenie_yazykami (In Rus)].
14. Khar'kov V.N., Stepanov V.A., Medvedev O.F., et al. [The origin of Yakuts: analysis of Y-chromosome haplotypes]. *Mol Biol (Mosk)*. 2008; 42(2): 226-37 (In Rus).
15. Den Dunnen J., Dalgleish R., Maglott D., et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016; 37(6): 564-569.-DOI: 10.1002/humu.22981.
16. Sokolenko A., Sokolova T., Ni V., et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and

- ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184(1): 229-235.-DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8.
17. Строганова А.М., Поспехова Н.И., Головина Д.А., et al. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах BRCA1/2 у больных с различными типами злокачественных новообразований. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022; 6(6): 297-308.-DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308. [Stroganova A.M., Pospekhova N.I., Golovina D.A., et al. Review of the results of mass screening for the BRCA1/2 gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms. *Russian Medical Inquiry.* 2022; 6(6): 297-308.-DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308 (In Rus)].
18. Hamel N., Feng B., Foretova L., et al. On the origin and diffusion of BRCA1 c.5266dupC (5382insC) in European populations. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19(3): 300-306.-DOI: 10.1038/ejhg.2010.203.
19. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И., et al. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клинической медицины.* 2019; 47(1): 54-65.-DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-002. [Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I., et al. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019; 47(1): 54-65.-DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-002 (In Rus)].
20. Llorc G., Muñoz C.Y., Tuser M.P., et al. Low frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Spain. *Hum Mutat.* 2002; 19(3): 307.- DOI: 10.1002/humu.9014.

Поступила в редакцию / Received / 30.08.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Татьяна Ивановна Николаева / Tatyana I. Nikolaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1099-573X>.

Эдуард Васильевич Филиппов / Eduard V. Filippov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0269-8943>.

Александр Викторович Того / Alexandr V. Togo / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-8364>.

Екатерина Дмитриевна Цапулина / Ekaterina D. Tsapulina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8729-6672>.

Валентина Сергеевна Сметанина / Valentina S. Smetanina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8757-9979>.

Анна Петровна Соколенко / Anna P. Sokolenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

Лена Николаевна Афанасьева / Lena N. Afanasyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-5125>.



© М.Н. Тихоновская¹, А.С. Шевчук^{1,2}, Р.И. Князев^{1,3},
А.А. Румянцев¹, К.В. Афанасьева¹

Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация³Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация© Maria N. Tikhonovskaya¹, Alexey S. Shevchuk^{1,2}, Rostislav I. Knyazev^{1,3}, Alexey A. Rumyantsev¹,
Kristina V. Afanasyeva¹

Systematic Lymphadenectomy in Early-Stage Ovarian Cancer: Retrospective Study in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

¹Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation³Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Тазовая и парааортальная лимфаденэктомия является обязательным этапом хирургического стадирования при раннем раке яичников. Выявление метастатически пораженных лимфатических узлов потенциально может изменить план лечения пациенток. Однако терапевтическая роль забрюшинной лимфаденэктомии окончательно не определена, при этом выполнение данной процедуры сопряжено с повышенным риском развития интра- и послеоперационных осложнений.

Цель. Оценить частоту поражения лимфатических узлов при раннем раке яичников, влияние лимфаденэктомии на изменение плана лечения пациенток, проанализировать осложнения лечения и выживаемость больных.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ результатов лечения больных раком яичников с клинической I–IIA стадией, которым с 2018 по 2023 г. в отделении онкогинекологии выполнено хирургическое стадирование, включая тазовую и парааортальную лимфаденэктомию. Первичной конечной точкой исследования была частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах при раннем раке яичников.

Результаты. В исследование включено 99 пациенток. В результате хирургического стадирования выявлены опухолевые клетки в перитонеальной жидкости у 12,1 % пациенток, в неизменной брюшине таза и латеральных каналов — у 4 %, в маточных трубах — у 4 %, в большом сальнике — у 5,1 %, в контрлатеральном яичнике — у 2 % больных. Частота выявления метастазов в лимфатических узлах составила 7,1 %. 31,3 % пациенток рестадированы в сторону увеличения стадии заболевания, в результате план

Introduction. Surgical staging, including pelvic and para-aortic lymphadenectomy, is recommended for patients with early-stage ovarian cancer. Detection of lymph node metastasis may change the treatment plan. However, the therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy is still under debate, and this procedure may increase the risk of intra- and postoperative complications.

Aim. To determine the rate of lymph node metastasis in patients with early-stage ovarian cancer. To estimate the impact of lymphadenectomy on treatment planning and recurrence-free survival.

Materials and Methods. We retrospectively analyzed the outcomes of ovarian cancer patients with clinical stage I–IIA who underwent surgical staging, including pelvic and para-aortic lymphadenectomy, in the Department of Onco-Gynecology from 2018 to 2023. The primary endpoint of the study was the incidence of detection of lymph node metastases in early-stage ovarian cancer.

Results. The study included a total of 99 female patients. According to surgical staging, tumor cells were found in cytology — 12.1 %, pelvic and paracolic gutters — 4 %, fallopian tubes — 4 %, omentum — 5.1 %, contralateral ovary — 2 %. The rate of lymph node metastases was 7.1 %. Upstaging occurred in 31.3 % of patients. In 99 patients, 11.1 % had their treatment plan changed due to metastases found during surgical staging. The detection of lymph node metastases did not influence the change in treatment plan with regard to the

лечения был изменен у 11,1 % больных. Выявление метастазов в лимфатических узлах не повлияло на изменение плана лечения в отношении назначения стандартной адъювантной химиотерапии в исследуемой группе. Только у одной больной с положительным HRD-статусом метастазы в парааортальных лимфатических узлах явились поводом для назначения поддерживающей терапии PARP-ингибиторами. Общая частота интраоперационных осложнений составила 3 %, послеоперационных — 38,4 %. У 6,1 % пациенток отмечены послеоперационные осложнения тяжелой степени. Прослеженность пациенток составила 96 % при среднем периоде наблюдения 32,1 мес. Безрецидивная выживаемость составила 93,7 %, все прослеженные пациентки на момент анализа живы.

Выводы. В изучаемой группе больных клинически ранним раком яичников метастазы в забрюшинных лимфатических узлах в результате выполнения тазовой и парааортальной лимфаденэктомии выявлены в 7,1 % наблюдений. Это не оказало существенного влияния на тактику адъювантной терапии. Для оценки терапевтической роли забрюшинной лимфаденэктомии при раннем раке яичников необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Ключевые слова: ранний рак яичников, хирургическое стадирование, забрюшинная лимфаденэктомия

Для цитирования: Тихоновская М.Н., Шевчук А.С., Князев Р.И., Румянцев А.А., Афанасьева К.В. Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (1): 100-108. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108

✉ Контакты: Мария Николаевна Тихоновская, gommary03@mail.ru

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает первое место в структуре смертности пациенток с онкогинекологической патологией. В большинстве наблюдений заболевание диагностируется на его III–IV стадиях, в то время как ранний РЯ является редкой клинической ситуацией — лишь у 25–30 % пациенток выявляют I–II стадии заболевания [1, 2]. Частота поражения тазовых и парааортальных лимфатических узлов при раннем РЯ, по данным различных авторов, варьирует в диапазоне 6,1–29,6 %, составляя в среднем 14,2 % [3, 4]. Выявление метастатически пораженных лимфатических узлов увеличивает стадию заболевания, что потенциально может изменить план послеоперационного лечения пациенток. Согласно действующим клиническим рекомендациям тазовая и парааортальная лимфаденэктомия является обязательным этапом хирургического стадирования, который может быть выполнен как лапаротомным, так и лапароскопическим доступом [5, 6]. С 2018 г. в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина всем пациенткам с ранним РЯ выполняется тазовая и парааортальная лимфаденэктомия как этап хирургического стадирования. Целью данного исследования стала оценка частоты поражения лимфатических узлов

administration of standard adjuvant chemotherapy in the study group. PARP-i maintenance was only indicated in one patient with HRD-positive metastases in para-aortic lymph nodes. The overall rate of intraoperative complications was 3 %, postoperative complications — 38.4 %, major postoperative complications — 6.1 %.

After a median follow-up of 32.1 months (96 % of patients), progression-free survival was 93.3 % and all patients followed were alive at the time of analysis.

Conclusion. The rate of retroperitoneal lymph node metastases in patients with early-stage ovarian cancer was 7.1 %, detected after pelvic and para-aortic lymphadenectomy. This did not affect the adjuvant treatment plan. Prospective randomized trials are required to assess the therapeutic role of lymphadenectomy in early-stage ovarian cancer.

Keywords: early-stage ovarian cancer, surgery staging, lymphadenectomy

For citation: Maria N. Tikhonovskaya, Alexey S. Shevchuk, Rostislav I. Knyazev, Alexey A. Rumyantsev, Kristina V. Afanasyeva. Systematic lymphadenectomy in early-stage ovarian cancer: retrospective study in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(1): 100-108. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108

при раннем РЯ и ее влияния на изменение плана лечения пациенток, а также анализ осложнений и выживаемости больных.

Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения больных с ранним РЯ, которым с 2018 по 2023 г. в отделении онкогинекологии выполнена тазовая и парааортальная лимфаденэктомия как этап хирургического стадирования. Критерием включения явилась клинически I–IIА стадия заболевания, установленная на основании данных предоперационного обследования, а также данных интраоперационной ревизии, согласно которым отсутствовали признаки метастатического поражения брюшины, регионарных лимфатических узлов и отдаленного метастазирования. Хирургические вмешательства выполняли на первом этапе лечения или повторно, с целью рестадирования. Операции носили как радикальный, так и органосохраняющий характер. В анализ включены следующие морфологические типы РЯ: серозный рак, эндометриоидный, муцинозный, светлоклеточный и смешанные формы. Критериями исключения были признаки метастатического поражения лимфатических узлов, наличия метастазов за пределами таза, а также выявление

диссеминации по брюшине по данным предоперационного обследования или интраоперационной ревизии.

В плане предоперационного обследования с целью оценки распространенности опухолевого процесса пациенткам выполняли КТ органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, а также МРТ или КТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.

Процедуры хирургического стадирования проводили согласно клиническим рекомендациям: тщательная ревизия брюшной полости, цитологическое исследование перитонеальной жидкости или смывов с брюшины, оментэктомия, множественная биопсия брюшины, тазовая, парааортальная лимфаденэктомия, а также экстирпация матки с придатками или аднексэктомия с биопсией контрлатерального яичника в случае органосохраняющего лечения. В послеоперационном периоде пациенткам назначали адъювантную лекарственную терапию в зависимости от морфологического типа опухоли и стадии заболевания согласно действующим клиническим рекомендациям.

Уровень лимфаденэктомии определяли в соответствии с классификацией Querleu–Morrow (2008). Степень тяжести послеоперационных осложнений оценивали в соответствии с классификацией Clavien–Dindo (2009). Для стадирования лимфедемы использовали градацию Международного общества лимфологов (ISL, 2020).

Первичной конечной точкой исследования была частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах при раннем РЯ.

Статистический анализ проводили с использованием пакета «Описательная статистика» программы Microsoft Excel. Выживаемость оценивали с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 26 по методу Каплана–Майера.

Результаты

С 2018 по 2023 гг. в отделении онкогинекологии 99 пациенткам с диагнозом РЯ клинически I–IIA стадии была выполнена забрюшинная лимфаденэктомия в рамках хирургического стадирования. Из них органосохраняющее лечение проведено 11 (11,1 %) женщинам, остальным 88 (88,9 %) выполнены радикальные операции.

Общая характеристика больных представлена в табл. 1 (см. приложение, online). Возраст пациенток варьировал в пределах 19–75 лет (медиана 47,7 года). Лапаротомным доступом операции выполнены у 84 (84,8 %) пациенток, лапароскопическим — у 15 (15,2 %). При выполнении лапароскопической лимфаденэктомии

не было ни одной конверсии. Лимфаденэктомия IV уровня проведена 75 (75,7 %) пациенткам, III уровня — 18 (18,2 %), II — 6 (6,1 %) больным. Среднее количество удаленных тазовых лимфатических узлов: справа — 11 (6–25), слева — 10 (5–19), парааортальных — 15 (7–29). Средняя продолжительность операции составила 195 мин. (110–345 мин.), время операции не отличалось в группе лапароскопии в сравнении с открытыми операциями. Средняя кровопотеря составила 200 мл (50–800 мл). При операциях, выполненных лапаротомным доступом, средний объем кровопотери был в два раза выше в сравнении с лапароскопическими операциями (220 и 110 мл).

Общая частота интраоперационных осложнений составила 3 % (n = 3). При выполнении операции лапароскопическим доступом у одной пациентки была повреждена наружная подвздошная вена. У двух пациенток, оперированных лапаротомным доступом, произошло ранение нижней полой вены в области впадения мелких притоков. Дефекты устранены без привлечения смежных специалистов, при лапароскопической операции необходимости в конверсии не возникло. На этапе ушивания вены кровопотеря составила 100 и 200 мл при открытых операциях, при лапароскопии — не более 50 мл.

Послеоперационные осложнения развились у 38 (38,4 %) пациенток и в большинстве наблюдений характеризовались легким или даже бессимптомным течением (табл. 2, см. приложение, online). Среди них — лимфостаз нижних конечностей I стадии (19,2 %, n = 19) и бессимптомные лимфоциты (5,1 %, n = 5). Консервативная терапия для купирования развившихся симптомов потребовалась 8 (8,1 %) пациенткам: 7 (7,1 %) женщин нуждались в курсах реабилитационной терапии по поводу лимфостаза нижних конечностей II стадии, 1 проводилась консервативная коррекция хилореи. Осложнения тяжелой степени (III и IVA по классификации Clavien–Dindo, 2009), требующие хирургического вмешательства, отмечены у 6 (6,1 %) пациенток. Лимфовенозное шунтирование по поводу лимфостаза нижних конечностей III стадии было выполнено 1 (1 %) пациентке, марсупиализация гигантской лимфатической кисты — 1 (1 %), перевязка лимфатических протоков по поводу тяжелой хилореи, не купируемой консервативно, — 1 (1 %) больной. В поздние сроки после операции (через 4 и 12 мес.) у 2 (2 %) пациенток развилась спаечная кишечная непроходимость, по поводу чего выполнены хирургические вмешательства, при этом признаков рецидива онкологического заболевания обнаружено не было. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоз эмболия ветвей легочной

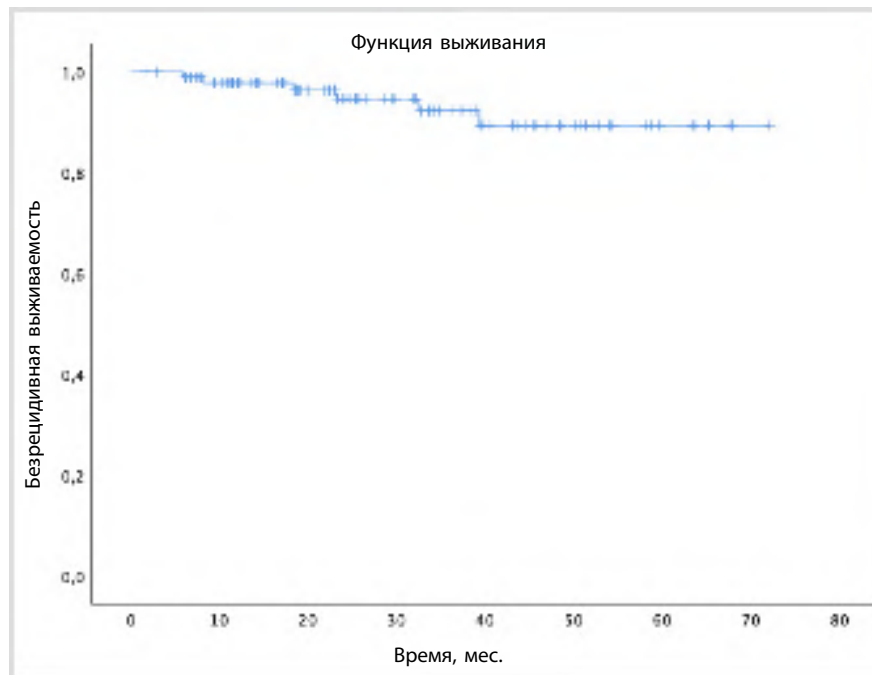
артерии развилась у 1 (1 %) больной, что потребовало установки кава-фильтра. Летальных исходов после операций не было.

По результатам цитологического и гистологического исследований послеоперационного материала опухолевые клетки чаще всего выявляли в перитонеальной жидкости — 12,1 %. Частота поражения неизменной брюшины таза и латеральных каналов составила 4 %, маточных труб — 4 %, большого сальника — 5,1 %, контрлатерального яичника — 2 %. Ни у одной пациентки не выявлены опухолевые клетки в биоптатах неизменной брюшины латеральных каналов и куполов диафрагмы (табл. 3, см. приложение, online).

Метастазы в лимфатических узлах обнаружены у 7 (7,1 %) пациенток, из них изолированные метастазы выявлены у 4 (57 %) больных, у 2 в сочетании с поражением брюшины таза, у одной в сочетании с метастазами в большом сальнике (табл. 4, см. приложение, online). У 5 пациенток метастазы были выявлены только в парааортальных лимфатических узлах, у 1 — только в тазовых на стороне поражения, у 1 пациентки — как в тазовых, так и в парааортальных. Среди пациенток с метастазами в лимфатических узлах у 6 (85,7 %) из 7 первичная опухоль яичника соответствовала *high grade* аденокарциноме: у 4 — серозный гистотип, у 1 — эндометриоидный, у 1 — светлоклеточный. В одном наблюдении у пациентки с клинически ПА стадией заболевания выявлены метастазы серозной карциномы *low grade* в парааортальных лимфатических узлах.

По результатам стадирующих операций 31,3 % (n = 31) пациенток рестадированы в сторону увеличения стадии заболевания. Из них у 15 (48,4 %) больных стадия изменена в рамках I, у 5 (16,1 %) — с I на II, у 11 (35,5 %) — с I на III. С учетом морфологической формы заболевания, исходной распространенности опухолевого процесса и результатов стадирующей операции план лечения был изменен у 11 (11,1 %) пациенток. При этом выявление метастазов в лимфатических узлах по результатам исследования не повлияло на изменение плана лечения в отношении назначения стандартной адъювантной химиотерапии ни у одной больной. Этим пациенткам вне зависимости от статуса лимфатических узлов уже была показана химиотерапия на основании морфологической формы опухоли и выявления метастазов другой локализации. Среди пациенток с метастазами в лимфатических узлах только у одной больной с *high grade* серозной аденокарциномой выявлен положительный HRD-статус. III стадия заболевания установлена у нее только благодаря выполненной лимфаденэктомии, что позволило назначить ей поддерживающую терапию PARP-ингибиторами (блокаторы поли-АДФ-рибоза-полимеразы).

На момент анализа получены данные о развитии рецидива заболевания у 6 (6,3 %) пациенток (табл. 5, см. приложение, online). У 5 (83,3 %) из 6 больных морфологический тип первичной опухоли яичников соответствовал серозной *high grade* аденокарциноме, у 1 (16,7 %) — светлоклеточному раку. Все женщины первично были прооперированы лапаротомным доступом, ни



Безрецидивная выживаемость
Recurrence-free survival

у одной из них не были выявлены метастазы в лимфатических узлах, в послеоперационном периоде все больные получали адъювантную химиотерапию в режиме паклитаксел + карбоплатин. В пределах малого таза рецидивы были локализованы у 2 (33,3 %) пациенток: у 1 — в виде солидного метастаза, у 1 — в виде диссеминации по брюшине. У 2 других больных (33,3 %) прогрессирование заболевания проявилось в виде поражения парааортальных лимфатических узлов в области почечных сосудов и шейных лимфатических узлов. Рецидивы заболевания с метастатическим поражением легких развились у 2 (33,3 %) пациенток.

Все рецидивы выявлены в первые 3 года после завершения лечения. Медиана времени до прогрессирования составила 17,7 мес. У 5 из 6 пациенток (83,3 %) рецидивы заболевания развились через год и более после окончания первичного лечения (12–33 мес.), у одной пациентки прогрессирование выявлено через 2 мес. после завершения адъювантной химиотерапии.

На момент анализа прослежено 96 % пациенток при медиане наблюдения 32,1 мес. (2–72 мес.). Безрецидивная выживаемость составила 93,7 % (рисунок), все прослеженные пациентки на момент анализа живы.

Обсуждение

Забрюшинная лимфаденэктомия является самым сложным этапом хирургического стадирования с точки зрения технического исполнения, а также развития последствий для пациентки. При этом терапевтическая и прогностическая роль забрюшинной лимфаденэктомии при раннем раке яичников до конца не определена.

В 2010 г. опубликованы отдаленные результаты рандомизированного исследования ACTION, в котором авторы сравнивали эффективность наблюдения и адъювантной химиотерапии при ранних стадиях РЯ [7, 8]. Дополнительно авторы оценивали влияние неоптимального хирургического стадирования на прогноз заболевания. В исследование включены 448 больных РЯ IC–IIA стадий, из них оптимально стадирована 151 пациентка, неоптимально — 295, у 2 пациенток полнота хирургического стадирования была неизвестна. Медиана наблюдения составила 10,1 года. Среди пациенток в группе наблюдения было показано достоверное улучшение как общей, так и безрецидивной выживаемости при оптимальном стадировании в сравнении с неоптимальным. При этом среди пациенток в группе химиотерапии различия общей выживаемости оказались незначительными и недостоверными (85 против 80 %, $p = 0,52$). Это свидетельствует, с одной стороны, о необходимости проведения

химиотерапии всем недостадированным пациенткам, с другой стороны — о возможном отказе от повторной рестадирующей операции, так как в случае проведения химиотерапии данные общей выживаемости сопоставимы. Различия безрецидивной выживаемости в группе химиотерапии были более существенными, но статистически незначимыми (78 и 65 %, $p = 0,09$). При многофакторном анализе показано, что оптимальное хирургическое стадирование, наряду со степенью дифференцировки опухоли, у пациенток с ранним РЯ достоверно значимо ассоциировано с улучшением специфической выживаемости. Авторы делают вывод, что объем хирургического стадирования раннего РЯ является независимым прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости. Однако следует отметить, что сравнение групп пациенток оптимального и неоптимального стадирования исходно не входило в задачи данного исследования и пациентки не были рандомизированы по этому параметру, а роль забрюшинной лимфаденэктомии как этапа хирургического стадирования в этом исследовании отдельно не изучалась.

В 2006 г. А. Maggioni и соавт. опубликовали результаты единственного рандомизированного исследования, задачей которого была оценка роли тазовой и парааортальной лимфаденэктомии при первичном хирургическом лечении больных ранним РЯ [9]. В исследование включено 268 пациенток с клинически I–II стадиями заболевания. Пациентки были рандомизированы в две группы: в первой группе ($n = 138$) выполняли тазовую и парааортальную лимфаденэктомию (системную лимфаденэктомию), второй группе ($n = 130$) проводили только биопсию лимфатических узлов. Частота поражения лимфатических узлов в группе лимфаденэктомии коррелировала со степенью дифференцировки опухоли и гистологическим типом: метастазы в лимфоузлах выявлены у 31 % пациенток с низкодифференцированными опухолями G3 и лишь у 11 % пациенток с умеренно- и высокодифференцированными опухолями. При серозных низкодифференцированных опухолях частота поражения лимфоузлов составила 33 %, при других гистотипах — 10 %. В нашем исследовании 5 из 7 пациенток с метастазами в лимфатических узлах (71,4 %) — с серозными опухолями *high grade*, что подтверждает данные о высокой частоте лимфогенного метастазирования именно при этом гистологическом типе.

В исследовании А. Maggioni и соавт. частота поражения лимфатических узлов в группе системной лимфаденэктомии составила 22 % ($n = 30$), что заметно выше, чем по нашим данным. Такие различия, на наш взгляд, могут быть

обусловлены неоднородностью групп больных, а именно значительно большей долей пациенток со II стадией заболевания (30 и 6,1 %). Мы целенаправленно не включали в анализ больных с клинической ПВ стадией в связи с наличием опухолевой диссеминации по брюшине малого таза. Согласно рекомендациям NCCN лечение больных с ПВ стадией должно проводиться по принципам циторедуктивной хирургии [10]. Кроме этого, стадия II была включена в рандомизированное исследование LION, целью которого было оценить роль лимфаденэктомии при распространенном раке яичников. В этом исследовании не было продемонстрировано преимущество выполнения лимфаденэктомии при распространенном раке яичников [11]. Однако в российских рекомендациях лимфаденэктомия в рамках хирургического стадирования рекомендована всем больным с II стадией заболевания и продолжает выполняться в нашей клинике [5].

В исследовании A. Maggioni с соавт. также был проведен сравнительный анализ хирургических параметров в обеих группах. Выполнение системной лимфаденэктомии достоверно увеличивало время операции со 150 до 240 мин., объем кровопотери — с 300 до 600 мл, а также частоту трансфузии крови — с 21,8 до 35,5 %. Средний койко-день в исследуемых группах составил 7 и 6 дней. Такие данные свидетельствуют о высокой травматичности и технической сложности этапа лимфаденэктомии. Однако авторами не отмечено достоверных различий в частоте интраоперационных осложнений. В нашем исследовании средняя продолжительность операции при выполнении тазовой и параортальной лимфаденэктомии составила 200 мин. и была несколько ниже, чем в исследовании A. Maggioni и соавт. (240 мин.), при этом объем средней кровопотери оказался более чем в три раза ниже (200 и 600 мл соответственно). Минимальная кровопотеря при выполнении лимфаденэктомии в нашем исследовании составила 50 мл, а в исследовании A. Maggioni и соавт. — 400 мл, и среди этих больных 35,5 % нуждались в переливании компонентов крови. К сожалению, в исследовании не представлен подробный анализ интраоперационных осложнений, но, возможно, такие различия частично обусловлены высокой долей пациенток с ПВ стадией заболевания, которым выполняли тазовую перитонэктомию, в связи чем операции были травматичнее. Помимо этого, на наш взгляд, важную роль играет хирургическая техника и соблюдение принципов прецизионной хирургии.

Средний период наблюдения в исследовании A. Maggioni и соавт. длился 87,8 мес. Частота рецидивов составила 22 % в группе лимфаденэктомии и 30 % в контрольной группе. При

сравнении кривых безрецидивной выживаемости продемонстрировано увеличение трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости на 6,2 и 7,0 % соответственно ($p = 0,17$). При сравнении кривых общей выживаемости показано увеличение трех- и пятилетней выживаемости на 1,8 и 2,9 % соответственно ($p = 0,5$). Медианы выживаемости в обеих группах не достигнуты. Различия оказались статистически недостоверными, что прежде всего обусловлено недостаточной мощностью исследования. Авторы делают выводы, что системная лимфаденэктомия оказывает положительный эффект на клиническое течение раннего рака яичников, однако, ввиду недостаточной мощности исследования, нельзя однозначно исключить терапевтическую роль системной лимфаденэктомии.

В крупном популяционном анализе A. Chen и соавт. в 2020 г. оценена роль лимфаденэктомии при распространенном и раннем РЯ [12]. При раннем РЯ лимфаденэктомия выполнена 3459 пациенткам, у 1086 пациенток лимфатические узлы не были удалены. Анализ показал, что выполнение лимфаденэктомии не улучшало общую выживаемость пациенток ($p = 0,123$). При этом авторы продемонстрировали, что пациентки с выявленными метастазами в лимфатических узлах и рестадирированные до III стадии заболевания имели худший прогноз. Таким образом, лимфаденэктомия позволила выявить пациенток с высоким риском прогрессирования.

В 2020 г. N. Bizzardi и соавт. представили результаты крупного ретроспективного мультицентрового исследования, задачей которого была оценка терапевтической роли забрюшинной лимфаденэктомии при раннем РЯ [13]. В исследование включено 639 больных ранним РЯ: IA стадия заболевания G2–3 и IB–IIIA1 стадии G1–3. Критериями исключения были муцинозный рак и G1 РЯ IA стадии. Таким образом, все пациентки после первичного хирургического лечения получали химиотерапию. Больные были разделены на три группы: 360 (56,3 %) пациенткам выполнена забрюшинная лимфаденэктомия, 150 (23,5 %) — биопсия лимфатических узлов, 129 (20,2 %) лимфаденэктомия не проводилась. В исследовании достоверно показано, что в группе лимфаденэктомии частота тяжелых послеоперационных осложнений была выше и составила 6,4, 1,3 и 1,6 % соответственно ($p < 0,008$). При этом частота интраоперационных осложнений не отличалась в трех группах. Различия в частоте выявления метастазов в группе лимфаденэктомии и группе биопсии лимфатических узлов достоверно не отличались — 12,8 и 8,0 % соответственно ($p = 0,129$). Время до начала химиотерапии оказалось достоверно ниже в группе пациенток, которым лимфаденэктомия

не выполнялась. При среднем периоде наблюдения 63 мес. (5–342 мес.) рецидив развился у 147 (23 %) пациенток. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе лимфаденэктомии, биопсии и без лимфаденэктомии составила 79,7, 76,5 и 68,3 % соответственно. При анализе летней безрецидивной выживаемости были получены более значимые различия: 74,2, 67,6 и 54,2 %. Частота рецидивов не отличалась в группах лимфаденэктомии и биопсии лимфоузлов. При оценке общей выживаемости различия между тремя группами выявлены не были. Авторы исследования делают выводы, что выполнение системной лимфаденэктомии улучшает безрецидивную выживаемость, однако влечет за собой увеличение частоты послеоперационных осложнений. При этом выполнение лимфаденэктомии, по данным исследователей, не влияет на общую выживаемость. Еще раз следует обратить внимание, что представленное исследование является ретроспективным и рандомизация пациенток не проводилась.

В 2018 г. группой отечественных исследователей представлены результаты анализа роли лимфаденэктомии в лечении раннего и распространенного РЯ, где медиана наблюдения составила 8 лет. В рамках этого исследования Городнова Т.В. и соавт. ретроспективно оценили результаты лечения 62 пациенток с ранним РЯ (I–II стадии), которым в период с 2000 по 2014 гг. в НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова выполнено хирургическое лечение без рутинной лимфаденэктомии. Частота рецидивов на момент анализа составила 48 % (n = 30). Медиана до прогрессирования составила 18,5 мес. При анализе структуры рецидивов показано, что изолированные метастазы в регионарных лимфатических узлах развились у 5 (8 %) из 62 пациенток. Следует отметить, что все эти пациентки относились к высокому риску и получали адъювантную химиотерапию после операции. Авторы указывают на важную терапевтическую составляющую удаления забрюшинных лимфоузлов при раннем РЯ [14].

К сожалению, в нашем исследовании короткий период наблюдения пока не позволяет достоверно оценить безрецидивную и общую выживаемость. Предположительно, невыполнение лимфаденэктомии приводит к снижению безрецидивной выживаемости за счет реализации метастазов в неудаленных лимфатических узлах, однако на общую выживаемость, по имеющимся данным, это не влияет.

Основной задачей нашего исследования была оценка влияния лимфаденэктомии на изменение тактики первичного лечения пациенток с ранним РЯ. Лишь 1 из 7 больных с выявленными метастазами в лимфатических узлах была

назначена поддерживающая терапия PARP-ингибиторами — это единственная из 99 пациенток (1,01 %), которым была выполнена системная лимфаденэктомия. Именно благодаря лимфаденэктомии у нее была установлена III стадия заболевания, начиная с которой, согласно российским клиническим рекомендациям, показана поддерживающая терапия. Таким образом, по данным нашего анализа, вероятность объективного преимущества лимфаденэктомии в отношении адъювантного лечения составила 1 %.

Отдельно следует обратить внимание на группу пациенток с высокодифференцированными опухолями. По данным крупного метаанализа, опубликованного V. Lago и соавт. в 2016 г., частота выявления лимфогенных метастазов у пациенток с *low grade* аденокарциномой ранних стадий очень мала и составляет 2,9 % (8 из 273 пациенток) [15]. Основываясь на этих данных, согласно консенсусу ESMO-ESGO-ESP при высокодифференцированном раке яичников ранних стадий выполнение рутинной системной лимфаденэктомии не является обязательным [16]. В ретроспективном исследовании J. Chen и соавт. в 2021 г. на примере 196 пациенток достоверно показано, что выполнение лимфаденэктомии не улучшает безрецидивную и общую выживаемость у пациенток с *low grade* муцинозным и эндометриоидным РЯ, однако улучшает безрецидивную выживаемость у пациенток с *low grade* серозным РЯ ранних стадий, не влияя при этом на общую выживаемость [17]. В нашем исследовании метастаз в парааортальном лимфатическом узле выявлен у одной из 32 (3,1 %) пациенток с высокодифференцированными опухолями. По данным метаанализа R. Montero-Macias и соавт., опубликованного в 2024 г., выполнение лимфаденэктомии у пациенток с серозной *low grade* карциномой не улучшает безрецидивную выживаемость [18].

Перспективным представляется внедрение методики биопсии сторожевых лимфатических узлов при раннем РЯ как альтернативы системной лимфаденэктомии, однако данные по ее эффективности ограничены [19].

Заключение

Анализ собственных результатов и данных литературы демонстрирует, что терапевтическая роль забрюшинной лимфаденэктомии при раннем РЯ в настоящее время не определена. Изменение плана послеоперационного лечения в нашем исследовании потребовалось лишь у 1 из 99 больных (1 %). Большинство данных демонстрируют отсутствие влияния лимфаденэктомии на общую выживаемость. Тем не менее, остается нерешенным вопрос относительно возможно-

сти отказа от выполнения технически сложной хирургической процедуры, сохранив качество жизни пациенток, без негативного влияния на продолжительность жизни.

Для ответа на этот вопрос необходимо проведение дальнейших исследований с достаточной мощностью. Ввиду низкой частоты встречаемости раннего рака яичников, необходимо объединение данных нескольких клинических центров нашей страны и организация крупного многоцентрового проспективного рандомизированного исследования.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Тихоновская М.Н. — идея исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций, ведение и хирургическое лечение пациенток;

Шевчук А.С. — идея исследования, хирургическое лечение пациенток, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;

Князев Р.И. — непосредственное хирургическое лечение пациенток, критический пересмотр рукописи;

Румянцев А.А. — критический пересмотр рукописи, проведение лекарственной противоопухолевой терапии.

Афанасьева К.В. — сбор и первичная обработка материала, непосредственное хирургическое лечение пациенток. 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

Maria N. Tikhonovskaya developed the study idea, reviewed the publications related to the topic of the article, collected and performed the initial data processing, statistical analysis and data interpretation, drafted the article and prepared illustrations, managed the patients and performed the surgical treatment.

Alexey S. Shevchuk developed the study concept, performed the surgical treatment, critically reviewed the manuscript, and approved the final version for publication.

Rostislav I. Knyazev performed the surgical treatment, critically reviewed the manuscript.

Alexey A. Rumyantsev critically reviewed the manuscript, administered chemotherapy.

Kristina V. Afanasyeva collected and performed the initial data processing, managed the patients and performed the surgical treatment.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation 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: a cancer journal for clinicians. 2024; 74(3): 229-263.-DOI: 10.3322/caac.21834.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751/>.
2. Жордания К.И., Калининцева Е.В., Моисеев А.А. Рак яичников: эпидемиология, морфология и гистогенез. *Онкогинекология*. 2017; 3: 26-32.-URL: https://www.osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017_3/03_17_26.pdf. [Zjordania K.I., Kalinicheva E.V., Moiseev A.A. Ovarian cancer: epidemiology, morphology and histogenesis. *Oncogynecology*. 2017; 3: 26-32.-URL: https://www.osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017_3/03_17_26.pdf (in Rus)].
3. Powless C.A., Aletti G.D., BakkumGamez J.N., et al. Risk factors for lymph-node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2011; 122(3): 536-540.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.05.001.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636114/>.
4. Kleppe M., Wang T., Van Gorp T., et al. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol*. 2011; 123(3): 610-614.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.09.013.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21982047/>.
5. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины. Клинические рекомендации. 2020.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf. [Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Clinical recommendations. 2020.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf (In Rus)].
6. Шевчук А.С., Новикова Е.Г., Каприн А.Д. Лапароскопическая хирургия в лечении раннего рака яичников: эффективность и безопасность. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2017; 15 (1): 49-55.-URL: https://acu-gin-journal.ru/ru/journals_acu/16.html?SSr=460134da7901ffff27c_07e80a11012e3a-6cfb. [Shevchuk A.S., Novikova E.G., Kaprin A.D. Laparoscopic surgery in early stage ovarian cancer: safety and efficacy. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 15 (1): 49-55.-URL: https://acu-gin-journal.ru/ru/journals_acu/16.html?SSr=460134da7901ffff27c_07e80a11012e3a-6cfb (In Rus)].
7. Trimbos J.B., Vergote I., Bolis G., et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Nat Cancer Inst*. 2003; 95(2): 113-125.-DOI: 10.1093/jnci/95.2.113.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12529344/>.
8. Trimbos B., Timmers P., Pecorelli S., et al. Surgical staging and treatment of early ovarian cancer: long-term analysis

- from a randomized trial. *J Nat Cancer Inst.* 2010; 102(13): 982-987.-DOI: 10.1093/jnci/djq149.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20445161/>.
9. Maggioni A., Benedetti Panici P., Dell'Anna T., et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006; 95(6): 699-704.-DOI: 10.1038/sj.bjc.6603323.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940979/>.
 10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.-URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453> (20.09.2024).
 11. Harter P., Schouli J., Lorusso D., et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med.* 2019; 380(9): 822-832.-DOI: 10.1056/NEJMoa1808424.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811909/>.
 12. Cheng A., Lang J. Survival analysis of lymph node resection in ovarian cancer: a population-based study. *Front Oncol.* 2020; 10: 355.-DOI: 10.3389/fonc.2020.00355.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266140/>.
 13. Bizzarri N., du Bois A., Fruscio R., et al. Is there any therapeutic role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in apparent early-stage epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2021; 160(1): 56-63.-DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.10.028.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168305/>.
 14. Городнова Т.В., Гусейнов К.Д., Бондарев Н.Э., et al. Роль лимфаденэктомии в лечении эпителиального рака яичников. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(1): 102-109.-DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-1-102-109.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/809?articlesBySameAuthorPage=1>. [Gorodnova T.V., Guseynov K.D., Bondarev N.E., et al. The role of lymphadenectomy in ovarian cancer treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(1): 102-109.-DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-1-102-109.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/809?articlesBySameAuthorPage=1> (In Rus)].
 15. Lago V., Minig L., Fotopoulou C., Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26(8): 1407-1414.-DOI: 10.1097/IGC.0000000000000787.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465900/>.
 16. Ledermann J.A., Matias-Guiu X., Amant F., et al. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Annals of Oncol.* 2024; 35(3): 248-266.-DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.015.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38307807/>.
 17. Chen J., Yin J., Li Y., et al. Systematic lymph node dissection may be abolished in patients with apparent early-stage low-grade mucinous and endometrioid epithelial ovarian cancer. *Front in Oncol.* 2021; 11: 705-720.-DOI: 10.3389/fonc.2021.705720.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34552868/>.
 18. Montero-Macias R., Segura-Sampedro J.J., Rigolet P., et al. The role of systematic lymphadenectomy in low-grade serous ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers.* 2024; 16(5): 955. DOI: 10.3390/cancers16050955.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38473315/>.
 19. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С. Исследование сторожевых лимфатических узлов при раннем раке яичников: первый опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Тазовая хирургия и онкология.* 2022; 12(3): 19-25.-DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-19-25.-URL: <https://www.onco-surgery.info/jour/article/view/549>. [Tikhonovskaya M.N., Shevchuk A.S. Sentinel lymph node detection in early stage ovarian cancer: the primary experience in N.N. Blokhin NMRCO. *Pelvic Surgery And Oncocology.* 2022; 12(3): 19-25.-DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-3-19-25.-URL: <https://www.onco-surgery.info/jour/article/view/549> (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 02.10.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Мария Николаевна Тихоновская / Maria N. Tikhonovskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3349-0854>, eLibrary SPIN-code: 9778-4953.

Алексей Сергеевич Шевчук / Alexey S. Shevchuk / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9259-4525>, eLibrary SPIN-code: 9125-1811.

Ростислав Игоревич Князев / Rostislav I. Knyazev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>, eLibrary SPIN-code: 2512-6000.

Алексей Александрович Румянцев / Alexey A. Rumyantsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, eLibrary SPIN-code: 9536-3474.

Кристина Владимировна Афанасьева / Kristina V. Afanasyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7421-5288>, eLibrary SPIN-code: 1902-9723.





© Ж.В. Брянцева, И.А. Акулова, С.Н. Новиков, П.В. Криворотко,
 Т.Т. Табагуа, А.С. Емельянов, А.О. Горина, Т.С. Яганова, Д.Г. Ульрих

Промежуточные результаты исследования деэскалации адъювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы с поражением от одного до трех подмышечных лимфатических узлов

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

© Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Arina O. Gorina, Tatyana S. Yaganova, Daria G. Ulrikh

Interim Results of the De-Escalation of Adjuvant Radiotherapy in Patients with Early Breast Cancer Involving One to Three Axillary Lymph Nodes

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Существуют разные точки зрения относительно целесообразности рутинного облучения надподключичных лимфатических узлов (НПЛУ) при проведении адъювантной лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока у пациенток с ранним раком молочной железы (РМЖ).

Цель. Изучить возможность безопасного отказа от облучения НПЛУ у больных ранним РМЖ с поражением 1–3 подмышечных лимфатических узлов (ЛУ) или 1–2 сигнальных ЛУ и отсутствием дополнительных факторов риска.

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное исследование за период с февраля 2022 по октябрь 2024 г. включена 121 абольная ранним РМЖ. При принятии решения об объеме послеоперационной лучевой терапии все пациентки были разделены на две группы. В контрольной группе послеоперационная лучевая терапия проводилась в стандартном объеме — облучение оставшихся тканей молочной железы или мягких тканей передней грудной с подмышечными ЛУ I, II, III уровней и надключичными ЛУ; в исследуемой группе из объема облучения исключались подмышечные лимфоузлы III уровня и надключичные лимфоузлы.

Результаты. На момент проведения промежуточного анализа в исследование была включена 121 больная. У 52 женщин время наблюдения превысило 24 мес. В этой группе выполнен сравнительный анализ показателей локорегионарного контроля у 44 пациенток исследуемой группы (без облучения НПЛУ) и 8 больных контрольной группы, которым послеоперационная лучевая терапия проводилась в стандартном объеме. Двухлетняя выживаемость без признаков локорегионарного рецидива, в том числе в ipsilateralной над-подключичной области, в обеих группах составила 100 %. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 97,7 % в исследуемой группе и 100 % контрольной группе ($p > 0,2$). У 1 пациентки в исследуемой группе установлена генерализация процесса с поражением костей.

Заключение. Деэскалация лучевой терапии у больных ранним РМЖ с поражением не более 3 подмышечных лимфоузлов в первые 2 года наблюдения не приводит к снижению показателей безрецидивной выживаемости и не увеличивает риск возникновения рецидива РМЖ в надподключичной области.

Introduction. There are differing opinions regarding the appropriateness of routine irradiation of supraclavicular lymph nodes (LNs) during adjuvant radiotherapy (RT) to areas of regional lymph drainage in patients with early breast cancer (BC).

Aim. To evaluate the possibility of safely avoiding adjuvant radiotherapy in patients with early BC and limited axillary LNs (1–3 metastatic nodes) or 1–2 signaling LNs involvement and no additional risk factors.

Materials and methods. A prospective randomized trial from February 2022 to October 2024 included 121 patients with early BC. All patients were randomized in 2 groups to determine the volume of postoperative radiotherapy. In the control group, postoperative RT was performed in the standard volume — irradiation of the remaining breast tissue or anterior chest soft tissue with axillary level I, II, III LNs and supraclavicular LNs. In the study group, axillary level III LNs and supraclavicular LNs were excluded from the RT volume.

Results. At the time of the interim analysis, 121 patients were enrolled in the study. In 52 women follow-up exceeded 24 months. In this group, the comparative analysis of loco-regional control parameters was performed in 44 patients of the study group (without irradiation of supraclavicular LNs) and 8 patients of the control group who received postoperative standard volume radiotherapy. Two-year survival without evidence of loco-regional recurrence, including in the ipsilateral supra-subclavicular region, was 100 % in both groups. The two-year relapse-free survival rate was 97.7 % in the study group and 100 % in the control group ($p > 0.2$). One woman in the study group had generalized BC with bone lesions.

Conclusion. De-escalation of adjuvant RT in patients with early BC with lesions of no more than 3 axillary LNs in the first two years of follow-up does not decrease RFS and does not increase the risk of BC recurrence in the supraclavicular region.

Ключевые слова: ранний рак молочной железы, лучевая терапия, регионарный рецидив

Для цитирования: Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н., Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Горина А.О., Яганова Т.С., Ульрих Д.Г. Промежуточные результаты исследования протокола деэскалации адьювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы с поражением от одного до трех подмышечных лимфатических узлов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 109-116. -DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-109-116

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

Keywords: early breast cancer, radiotherapy, regional recurrence

For Citation: Zhanna V. Bryantseva, Irina A. Akulova, Sergey N. Novikov, Petr V. Krivorotko, Tengiz T. Tabagua, Alexander S. Emelyanov, Arina O. Gorina, Tatyana S. Yaganova, Daria G. Ulrikh. Interim results of the de-escalation of adjuvant radiotherapy in patients with early breast cancer involving one to three axillary lymph nodes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71 (1): 109-116. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-109-116

Введение

Лучевая терапия является важным компонентом локорегионарного лечения больных раком молочной железы (РМЖ), обеспечивая достоверное снижение риска локальных и регионарных рецидивов. Более того, в метаанализе группы по изучению рака молочной железы (EBSTCG) было убедительно показано, что даже у пациенток с ограниченным объемом поражения регионарных лимфоузлов (РЛУ) (от 1 до 3) послеоперационное облучение грудной стенки оставшихся тканей молочной железы и РЛУ приводит к достоверному увеличению показателей безрецидивной и общей выживаемости [1]. Вместе с тем вопрос об оптимальном объеме регионарной радиотерапии остается открытым. Обращает на себя внимание то, что в больших проспективных многоцентровых исследованиях MA.20 и в исследовании EORTC 22922–10925 уменьшение объема облучения РЛУ не привело к снижению долгосрочной выживаемости [2, 3]. В частности, высказываются различные точки зрения по вопросу о целесообразности рутинного облучения над-подключичных лимфатических узлов (НПЛУ) при проведении лучевой терапии на зоны регионарного лимфооттока. Выполненный нами анализ путей лимфооттока и локализации сигнальных лимфатических узлов (ЛУ) у больных ранним РМЖ указывает на редкие случаи накопления радиокolloидов (маркера сигнальных ЛУ) в над-подключичной области [4]. Ретроспективный анализ клинических данных подтверждает достаточно низкую частоту (не более 2–6 %) возникновения регионарных рецидивов вне аксиллярной области у больных без массивного поражения подмышечных ЛУ [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Viani и соавт. определили, что значимыми факторами риска, связанными с повышением риска возникновения рецидива в НПЛУ, оказались размер опухоли, число пораженных подмышечных ЛУ, экстракапсулярное распространение опухоли, агрессивный (нелюминальный) биологический подтип РМЖ, наличие лимфоваскулярной инвазии и низкая степень дифференцировки опухоли [11]. При отсутствии указанных факторов риска вероятность возникновения рецидивов РМЖ в над-подключичной

области оценивается как незначительная [6, 12]. Вместе с тем почти все существующие клинические рекомендации указывают на целесообразность облучения 1–2 уровней подмышечных и НПЛУ у всех больных $T_{1-2}N_1$ РМЖ [13, 14].

В 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было инициировано проспективное исследование II фазы (одобрение локального этического комитета №1/352 от 20.12.2021), в котором предполагается изучить возможность безопасного отказа от облучения НПЛУ у больных с ограниченным поражением подмышечных ЛУ (не более 3) при отсутствии дополнительных неблагоприятных факторов риска: трижды негативного подтипа РМЖ, молодого возраста (менее 45 лет), первичной опухоли не более 5 см в диаметре.

Для решения вопроса о возможности безопасного продолжения исследования нами проведен предварительный анализ показателей двухлетней безрецидивной выживаемости у больных, включенных в протокол. Эти данные и легли в основу представляемой работы.

Материалы и методы

В 2022 г. нами было инициировано проспективное одноцентровое рандомизированное исследование II фазы, которое ставит перед собой задачу оптимизации послеоперационной лучевой терапии больных ранним ($pT_{1-2}N_1$) РМЖ. Планируется изучить безопасность отказа от облучения НПЛУ у пациенток с метастатическим поражением 1–3 подмышечных ЛУ или больных с позитивными сигнальными ЛУ (не более 2), которым не выполнялась лимфодиссекция.

В исследование включались женщины старше 44 лет с любым подтипом инвазивного протокового РМЖ ($pT_{1-2}N_1$), за исключением трижды негативного РМЖ, после мастэктомии/органосохраняющей операции с биопсией сигнальных ЛУ или лимфодиссекцией. По результатам патоморфологического исследования операционного материала основным критерием включения в исследование было наличие поражения 1–2 сигнальных ЛУ или метастазы в 1–3 подмышечных ЛУ, выявленные после выполнения ограниченной подмышечной лимфодиссекции

(удаление не менее 7 ЛУ). Как уже указывалось выше, в протокол включались пациентки с люминальными (экспрессия рецепторов эстрогена (ER) и/или прогестерона (PR) $\geq 1\%$) и HER2-положительными (+++ по результатам иммуногистохимического исследования или ++ и положительной реакцией гибридизации *in situ* (FISH) подтипами РМЖ.

Основными критериями исключения из протокола были: трижды негативный подтип опухоли, поражение 4 и более регионарных или 3 сигнальных ЛУ и размер опухоли более 5 см.

В соответствии с клиническими рекомендациями все больные с люминальным подтипом РМЖ получали эндокринную терапию (одновременно и/или после лучевой терапии), а больные с HER2-положительными подтипами — таргетную терапию (одновременно и/или после лучевой терапии). Пациентки, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия, в исследование не включались, назначение неoadъювантной гормонотерапии считалось допустимым.

За период с 02 февраля 2022 г. по 15 октября 2024 г. в протокол была включена 121 больная. Во всех случаях выполнялась рандомизация методом конвертов в соотношении 1 к 4 — на каждую женщину, получившую послеоперационную лучевую терапию в стандартном объеме, приходилось 4 пациентки, которым облучение над-подключичных ЛУ не проводилось. Распределение больных в исследовании представлено на CONSORT-диаграмме (рис. 1).

В контрольной группе послеоперационная лучевая терапия проводилась в стандартном объеме — облучение оставшихся тканей мо-

лочной железы (после органосохраняющего лечения) или мягких тканей передней грудной стенки (после мастэктомии) с подмышечными ЛУ I, II, III уровней и надключичными ЛУ (рис. 2, а, б, в). При планировании объемов облучения в исследуемой группе из объема облучения исключались подмышечные ЛУ III уровня и надключичные ЛУ (рис. 3, а, б, в). Оконтуривание всех указанных структур выполнялось согласно рекомендациям ESTRO от 2015 года [15].

Лучевая терапия осуществлялась 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 грудной стенки с захватом не более 1–2 см легочной паренхимы, верхняя (краниальная) граница поля располагалась на 1 см ниже головки плечевой кости. При невозможности адекватного покрытия мишени и сохранения допустимых нагрузок на окружающие нормальные ткани применялась моделированная по интенсивности лучевая терапия. При поражении левой молочной железы облучение проводилось при синхронизации с дыханием — на задержке вдоха. Адъювантная дистанционная лучевая терапия начиналась в срок от 1 до 7 мес. (медиана — 2 мес. [1; 3]) после выполнения хирургического этапа лечения. Облучение осуществлялось в режиме умеренного гипофракционирования дозы: 15–16 фракций с разовой дозой 2,66–2,7 Гр до суммарной эквивалентной очаговой дозы 48–50 Гр.



Рис. 1. CONSORT-диаграмма / CONSORT-diagram. ЛТ — лучевая терапия (radiotherapy); НПЛУ — над-подключичные лимфатические узлы (supraclavicular and axillary level III lymph nodes); РР — регионарный рецидив (regional recurrence)

Статистический анализ. Для сравнения категориальных переменных использовался критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Все тесты были двусторонними и P значения менее 0,05 считались значимыми. Все расчеты проводились в программе SPSS, версия 26.0.

При проведении промежуточного анализа в качестве первичной конечной точки нами оценивалась двухлетняя выживаемость без рецидива в ипсилатеральной над-подключичной области

(ВБРНПО), которая определялась как время от момента окончания лучевой терапии до времени морфологически подтвержденного рецидива в ипсилатеральных НПЛЮ. В качестве вторичной конечной точки оценивалась двухлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ), которая определялась как время от момента окончания лучевой терапии до времени любого морфологически подтвержденного рецидива или прогрессирования заболевания, а также смерти больной от РМЖ.

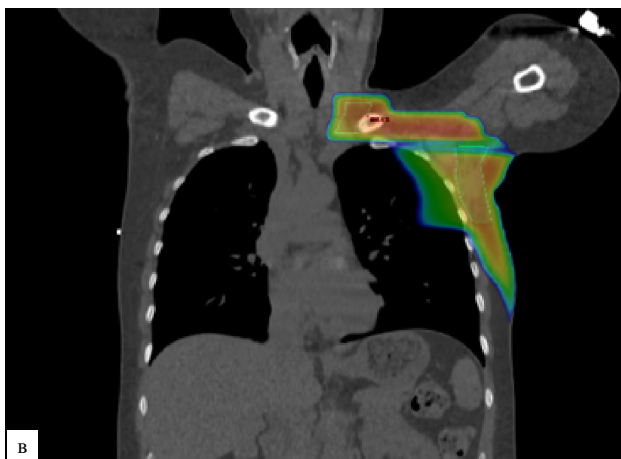
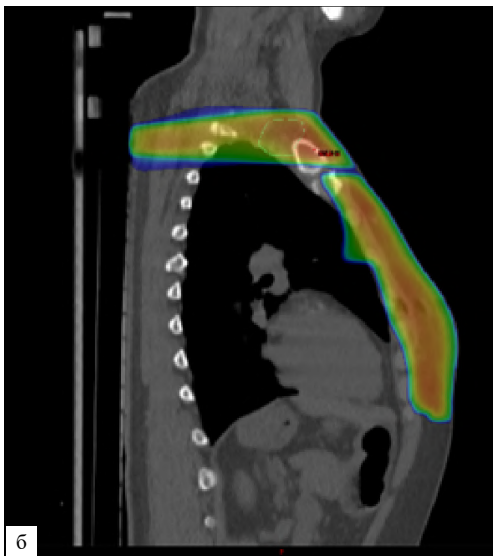
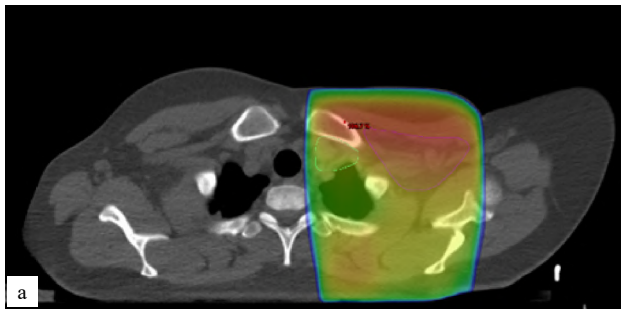


Рис. 2 (а, б, в). Дозиметрический план лучевой терапии молочной железы, надключичных и подмышечных лимфатических узлов I, II, III уровней. а — аксиальная проекция; б — сагиттальная проекция; в — фронтальная проекция
Fig. 2 (а, б, в). Dosimetric plan of breast RT, supraclavicular and axillary lymph nodes of levels I, II, III. а — axial plane; б — sagittal plane; в — frontal plane

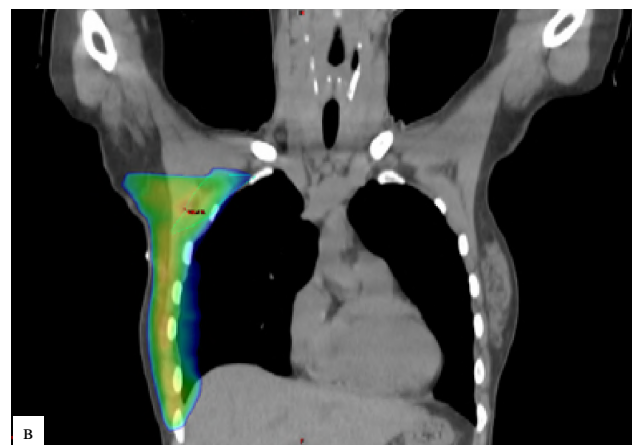
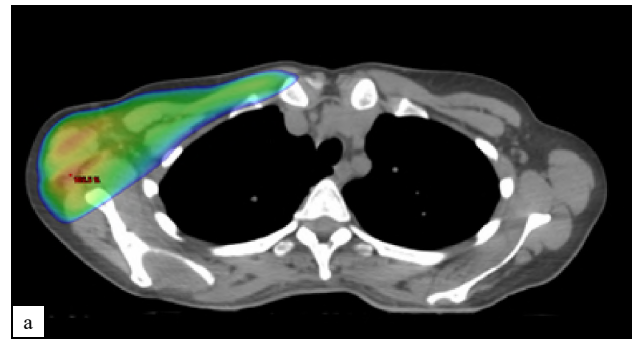


Рис. 3 (а, б, в). Дозиметрический план лучевой терапии молочной железы и подмышечных лимфатических узлов I, II уровней. а — аксиальная проекция; б — сагиттальная проекция; в — фронтальная проекция
Fig. 3 (а, б, в). Dosimetric plan for the breast RT, axillary lymph nodes of levels I, II. а — axial plane; б — sagittal plane; в — frontal plane

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациенток

		Исследуемая группа 44 пациентки	Контрольная группа 8 пациенток
Возраст (медиана)		57	52
Операция	ОСО	25	6
	МЭ	19	2
Grade	G1	12	2
	G2	28	3
	G3	2	0
	Неизвестно	2	3
Биологический подтип	Люм А	32	4
	Люм В	10	4
	Люм В HER2+	2	0
Клиническая стадия	IB	2	0
	IIA	26	6
	IIIB	16	2
pT	pT1	28	6
	pT2	16	2
pN (кол-во метастатических лимфоузлов)	1	30	7
	2	11	1
	3	3	0
Объем операции на подмышечной области	БСЛУ	40	7
	АЛД	4	1
Экстранодальное распространение	Нет	42	8
	Да	2	0
Лимфоваскулярная инвазия	Нет	42	8
	Да	2	0
Адьювантная химиотерапия	Нет	35	4
	Да	9	4

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the patients

		Study group 44 patients	Control group 8 patients
Age (median)		57	52
Surgery	OPS	25	6
	Mastectomy	19	2
Grade	G1	12	2
	G2	28	3
	G3	2	0
	Unknown	2	3
Biological subtype	Luminal A	32	4
	Luminal B	10	4
	Luminal B HER2+	2	0
Clinical stage	IB	2	0
	IIA	26	6
	IIIB	16	2
pT	pT1	28	6
	pT2	16	2
pN (number of metastatic lymph nodes)	1	30	7
	2	11	1
	3	3	0
Axillary surgery volume	SLNB	40	7
	ALND	4	1
Extranodal spread	No	42	8
	Yes	2	0
Lymphovascular invasion	No	42	8
	Yes	2	0
Adjuvant chemotherapy	No	35	4
	Yes	9	4

Результаты

С 02 февраля 2022 по 15 октября 2024 г. в исследование была включена 121 больная РМЖ. Из них у 52 женщин время наблюдения после завершения лучевого лечения превысило 24 мес.: в исследуемой группе — у 44 (медиана наблюдения — 26 мес. [24; 28,7]), в контрольной — у 8 пациенток (медиана наблюдения — 24,5 мес. [24; 25]). В указанных группах в дальнейшем проводился анализ показателей двухлетней ВБРНПО и ВБР. Подробные клинические, морфологические и демографические характеристики больных обеих групп представлены в табл. 1.

В группе пациенток, которым не проводилось облучение над-подключичных ЛУ, медиана возраста больных составила 57 [49,7; 64] лет, органосохраняющие операции в этой группе выполнены в 25, мастэктомия — в 19 случаях. У большинства женщин диагностирована ПА патоморфологическая стадия РМЖ (59,1 %), поражение только одного ЛУ установлено в 68,2 % наблюдений, люминальный А подтип выявлялся в 72,7 % случаев, чаще всего (63,6 %) определялась умеренная (G2) степень дифференцировки РМЖ.

Контрольная группа была относительно немногочисленна — представлена 8 женщинами в возрасте от 44 до 68 лет (медиана — 52 года [47,2; 63]). В этой группе также чаще выполнялись органосохраняющие вмешательства (75 %), поражение одного подмышечного ЛУ определялось в 87,5 % случаев, степень дифференцировки опухоли не превышала G2, отмечалась равная частота люминального А (50 %) и люминального В (50 %) подтипов РМЖ.

Двухлетние показатели локорегионарного контроля и выживаемость без рецидива в ипсилатеральной над-подключичной области в обеих группах составила 100 %. Двухлетняя безрецидивная выживаемость также достоверно не отличалась и составила 97,7 в исследуемой и 100 % контрольной группе ($p > 0,2$). Рецидив РМЖ с метастатическим поражением скелета установлен на первом году наблюдения у 1 пациентки исследуемой группы с люминальным А подтипом РМЖ и поражением 1 сигнального ЛУ.

Обсуждение

Основной задачей проведенного анализа была оценка безопасности отказа от облучения НПЛУ у включенных в исследование больных РМЖ, в первую очередь — определение частоты ранних рецидивов в над-подключичной области. В течение первых двух лет наблюдения безрецидивная выживаемость у пациенток исследуемой группы составила 96 %, показатели локорегио-

нарного контроля — 100 %. Данные результаты свидетельствуют о возможности и оправданности продолжения исследования и включения в протокол новых больных ранним РМЖ с поражением не более 3 подмышечных ЛУ.

Безусловно, существенным ограничением проведенного анализа является короткое время исследования — медиана наблюдения составила 26 мес. Вместе с тем в работе Reddy SG и соавт. [16] было показано, что половина случаев рецидивов в надключичную ипсилатеральную область возникали в течение первых 24 мес. после окончания лечения (у 2 пациенток из 4). По данным R. Jagsi и соавт. [17], около четверти локорегионарных рецидивов, в том числе в надключичной области, манифестировали также в течение первых 12 мес. наблюдения.

Важным фактором, связанным с риском возникновения регионарных рецидивов, в том числе рецидивов в НПЛУ, является размер первичной опухоли. Kimiko Hirata и соавт. [12] установили, что пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных РМЖ с размером новообразования от 2 см и более ($\geq pT_2$) составила 94,7 % и оказалась существенно ниже, чем у пациенток с первичной опухолью размером до 2 см (pT_1) — 100,0 %. В проанализированной нами группе больных у 34 (65,4 %) женщин опухоль молочной железы не превышала 2 см и только у 3 (5,8 %) пациенток размер опухоли превышал 3 см.

Кроме того, ощутимый эффект на снижение риска возникновения регионарных метастазов должна оказывать выбранная нами методика проведения послеоперационной лучевой терапии. Как было показано ранее, использование так называемых «высоких тангенциальных полей» не только позволяет эффективно облучать подмышечные ЛУ I–II уровней, но в ряде случаев обеспечивает подведение тумороцидных доз к ЛУ III уровня, что несомненно снижает риск возникновения рецидивов в НПЛУ [18]. На возможность профилактического облучения ЛУ I–II уровней при использовании «высоких тангенциальных полей» указывают и другие авторы [19, 20, 21].

Заключение

Выполненный промежуточный анализ указывает на то, что у больных РМЖ при поражении 1–3 подмышечных ЛУ или 1–2 сигнальных ЛУ и отсутствии дополнительных факторов риска (трижды негативного РМЖ, G3, молодого возраста) отказ от облучения НПЛУ в первые 2 года наблюдения не приводит к снижению показателей безрецидивной выживаемости и не увеличивает риск возникновения рецидива РМЖ в над-подключичной области.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 1/352 от 20.12.2021. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The research protocol was reviewed and approved by the local ethics committee of the NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of the MoH of Russia. Protocol No. 1/352, dated 20.12.2021. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки. Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Брянцева Ж.В. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Акулова И.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных. Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи.

Криворотко П.В. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи.

Табагуа Т.Т. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Емельянов А.С. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Горина А.О. — обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных.

Яганова Т.С. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных.

Ульрих Д.Г. — обзор публикаций по теме статьи, 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

Bryantseva Z.V. — developed the study design, reviewed publications on the topic of the article, acquired data for analysis, analyzed the acquired data, performed statistical analysis of the data, and drafted the manuscript.

Akulova I.A. — collected the data for analysis, analyzed the data collected, and performed statistical analysis.

Novikov S.N. — developed the study design, analyzed the data obtained, drafted the manuscript, and edited the article. Krivorotko P.V. — developed the study design, obtained the data for analysis, analyzed the data obtained, and edited the article.

Tabagua T.T. — reviewed the publications on the topic of the article and performed statistical analyses.

Emelyanov A.S. — analyzed the data and performed statistical processing.

Gorina A.O. — reviewed the publications on the topic of the article and performed statistical analyses.

Yaganova T.S. — collected the data for analysis, analyzed the data, and performed statistical analysis.

Ulrikh D.G. — reviewed the literature on the topic of the article and performed statistical analyses.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, including appropriate checking and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet*. 2011; 378: 1707-16.-DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2.
2. Poortmans P.M., Collette S., Kirkove C., et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 317-27.-DOI: 10.1056/NEJMoa1415369.
3. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R., et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 307-16.-DOI: 10.1056/NEJMoa1415340.
4. Novikov S.N., Krzhivitskii P.I., Melnik Y.S., et al. Atlas of sentinel lymph nodes in early breast cancer using single-photon emission computed tomography: implication for lymphatic contouring. *Radiat Oncol J*. 2021; 39(1): 8-14. DOI: 10.3857/roj.2020.00871.
5. Fortin A., Dagnault A., Blondeau L., et al. The impact of the number of excited axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 33-9.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.014.
6. Hirata K., Yoshimura M., Inoue M., et al. Regional recurrence in breast cancer patients with one to three positive axillary lymph nodes treated with breast-conserving surgery and whole breast irradiation. *J Radiat Res*. 2017; 58(1): 79-85.-DOI: 10.1093/jrr/trw071.
7. Park S.H., Kim J.C. Regional nodal irradiation in pT1–2N1 breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and whole breast irradiation. *Radiat Oncol J*. 2020; 38(1): 44-51.-DOI: 10.3857/roj.2019.00647.
8. Livi L., Scotti V., Saieva C., et al. Outcome after conservative surgery and breast irradiation in 5,717 patients with breast cancer: implications for supraclavicular nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 76(4): 978-83.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.001.
9. Jin R., Hu X., Luo J. Clinical characteristics and prognostic analysis of ipsilateral supraclavicular lymph node metastases in breast cancer patients: a retrospective study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(9): 3526-3534.

11. Gondo N., Sawaki M., Hattori M., et al. Utility of regional nodal irradiation in Japanese patients with breast cancer with 1–3 positive nodes after breast-conserving surgery and axillary lymph-node dissection. *Mol Clin Oncol.* 2020; 13(1): 48-53.-DOI: 10.3892/mco.2020.2046.
 12. Viani G.A., Godoi da Silva L.B., Viana B.S. Patients with N1 breast cancer: Who could benefit from supraclavicular fossa radiotherapy? *Breast.* 2014.-DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.001.
 13. Hirata K., Yoshimura M., Inoue M., et al. Regional recurrence in breast cancer patients with one to three positive axillary lymph nodes treated with breast-conserving surgery and whole breast irradiation. *J Radiat Res.* 2017; 58(1): 79-85.-DOI: 10.1093/jrr/rrw071.
 14. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Пак молочной железы».-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Breast cancer”.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/379_4 (In Rus)]
 15. NCCN Guidelines Breast Cancer Version 6.2024.-URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
 16. Offersen B.V., Boersma L.J., Kirkove C., et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early-stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2015; 114(1): 3-10.-DOI: 10.1016/j.radonc.2014.11.030.
 17. Reddy S.G., Kiel K.D. Supraclavicular nodal failure in patients with one to three positive axillary lymph nodes treated with breast conserving surgery and breast irradiation, without supraclavicular node radiation. *Breast J.* 2007; 13(1): 12-18.-DOI: 10.1111/j.1524-4741.2006.00357.x.
 18. Jagsi R., Barlow W.E., Woodward W.A., et al. Radiotherapy Use and incidence of locoregional recurrence in patients with favorable-risk, node-positive breast cancer enrolled in the SWOG S1007 Trial. *JAMA Oncol.* 2023; 9(8): 1083-1089.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.1984.
 19. Novikov S., Krzhivitskii P., Kanaev S., et al. SPECT-CT localization of axillary sentinel lymph nodes for radiotherapy of early breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2019; 24(6): 688-694.-DOI: 10.1016/j.rpor.2019.10.003.
 20. Schlembach P.J., Buchholz T.A., Ross M.I. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 671–678.-DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01684-4.
 21. Belkacemi Y., Bigorie V., Pan Q. Breast radiotherapy (RT) using tangential fields (TgF): a prospective evaluation of the dose distribution in the sentinel lymph node (SLN) area as determined intraoperatively by clip placement. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 3758-3765.-DOI: 10.1245/s10434-014-3966-1.
 22. Wadasaki K., Nishibuchi I. Relationship between sentinel lymph nodes and postoperative tangential fields in early breast cancer, evaluated using SPECT/CT. *J Radiat Res.* 2015; 56: 835-840.-DOI: 10.1093/jrr/rrv035.
- Поступила в редакцию / Received / 27.11.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Жанна Викторовна Брянцева / Zhanna V. Bryantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.
 Ирина Александровна Акулова / Irina A. Akulova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>.
 Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.
 Александр Сергеевич Емельянов / Alexander S. Emelyanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0528-9937>.
 Арина Олеговна Горина / Arina O. Gorina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9921-9642>.
 Татьяна Сергеевна Яганова / Tatyana S. Yaganova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3711-8881>.
 Дарья Глебовна Ульрих / Daria G. Ulrikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>.





© А.А. Медведева^{1,3}, В.И. Чернов^{1,3}, Р.В. Зельчан^{1,3}, А.Н. Рыбина^{1,3},
 О.Д. Брагина^{1,3}, О.С. Зebbеева²

Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© Anna A. Medvedeva^{1,3}, Vladimir I. Chernov^{1,3}, Roman V. Zelchan^{1,3}, Anastasia N. Rybina^{1,3},
 Olga D. Bragina^{1,3}, Olga S. Zebzeeva²

Safety of Use, Pharmacokinetics and Dosimetric Characteristics of the Radiopharmaceutical [^{99m}Tc]Tc- HYNIC-PSMA

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, the Russian Federation

³Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

Введение. В последние годы наблюдается значительный интерес к созданию радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), меченых ^{99m}Tc, на основе низкомолекулярных ингибиторов ПСМА для визуализации опухолей предстательной железы.

Цель. Оценка безопасности применения, фармакокинетики и дозиметрических характеристик РФЛП [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА.

Материалы и методы. В исследование включено 10 больных раком предстательной железы (РПЖ) T₁₋₄N₀₋₃M₀₋₁ стадий. Радиофармацевтический лекарственный препарат [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА вводился внутривенно болюсно в дозе 649,6 ± 70,7 МБк. Больные находились под динамическим наблюдением в течение 48 ч. после введения РФЛП с контролем лабораторных и клинических данных. Радионуклидное исследование проводилось на гамма-камере Symbia Intevo Bold (Siemens) в режиме Wholebody через 2, 4, 6 и 24 ч. после введения РФЛП, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ) выполнялась через 2 ч. после введения индикатора. По данным постпроцессинговой обработки анализировался уровень аккумуляции РФЛП в основных органах. Поглощенные дозы вычислялись программой OLINDA/EXM 1.1.

Результаты. Было показано, что [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА хорошо переносится пациентами, не было обнаружено патологически значимых изменений клинических лабораторных анализов. Период полувыведения РФЛП из плазмы крови составил 2,7 ч. Дозиметрические исследования показали, что основными критическими органами при использовании изучаемого РФЛП являются почки. Эффективная доза облучения пациентов при однократном внутривенном введении РФЛП составила 0,004 ± 0,0005 мЗв/МБк, а эквивалентная эффективная доза — 0,00748 ± 0,00014 мЗв/МБк. Показано, что ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА

Introduction. In recent years, there has been considerable interest in the development of ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceuticals based on small-molecule PSMA inhibitors for prostate tumor imaging.

Aim. Evaluation of the safety, pharmacokinetics and dosimetric characteristics of the radiopharmaceutical [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA.

Materials and methods. The study included 10 patients with prostate cancer (PC) stages T₁₋₄N₀₋₃M₀₋₁. The radiopharmaceutical [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA was administered intravenously as a bolus at a dose of 649.6 ± 70.7 MBq. Patients were dynamically followed for 48 hours after radiopharmaceutical administration, with laboratory and clinical data checked. The radionuclide study was performed on a Symbia Intevo Bold gamma camera (Siemens) in whole-body mode 2, 4, 6 and 24 hours after radiopharmaceutical administration, and single-photon emission computed tomography combined with CT (SPECT/CT) 2 hours after radiopharmaceutical administration. Based on the post-processing data, the level of radiopharmaceutical accumulation in the main organs was analyzed. Absorbed doses were calculated using the OLINDA/EXM 1.1 program.

Results. It was shown that [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA was well tolerated by the patients and no pathologically significant changes in clinical laboratory tests were detected. The half-life of the radiopharmaceutical in the blood was 2.7 hours. Dosimetric studies showed that the kidneys were the main critical organs. The effective radiation dose to patients for a single intravenous administration of the radiopharmaceutical was 0.004 ± 0.0005 mSv/MBq, the equivalent effective dose was 0.00748 ± 0.00014 mSv/MBq. It was shown that SPECT/CT with [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA allows visualization of PSMA-positive prostate tumors, regional and distant metastases of prostate cancer.

позволяет визуализировать ПСМА-позитивные опухоли предстательной железы, регионарные и отдаленные метастазы РПЖ.

Заключение. Полученные данные демонстрируют схожесть фармакокинетических параметров и дозовых нагрузок [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА с другими РФЛП на основе ПСМА-лигандов для ОФЭКТ-визуализации. Для оценки диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА необходимо проведение дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика; рак предстательной железы; ^{99m}Tc , ПСМА; фармакокинетика; дозиметрия

Для цитирования: Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Брагина О.Д., Зебзеева О.С. Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 117-127.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2175



Введение

Рост интереса к радионуклидной диагностике с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в последние десятилетия связан как с большей доступностью аппаратуры для ОФЭКТ/КТ, по сравнению с ПЭТ/КТ, так и со значительными ее техническими усовершенствованиями, в т. ч. и внедрением современного программного обеспечения с возможностью количественного анализа. Относительно меньшие финансовые затраты на ОФЭКТ/КТ диагностику, отработанная логистика работы с генераторами $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, оптимальные физические свойства ^{99m}Tc , позволяющие, в т. ч., максимально просто осуществлять приготовление радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в условиях клиники с помощью готовых наборов — все это делает этот метод более доступным для потребителя [1].

Эти факторы являются стимулом для значительного прогресса в создании РФЛП, меченых ^{99m}Tc [2, 3, 4, 5, 6]. Данная тенденция коснулась также и РФЛП на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) [7, 8, 9]. Учитывая тот факт, что злокачественные опухоли предстательной железы как первичные, так и метастатические, часто сопровождаются гиперэкспрессией ПСМА, в настоящее время этот рецептор считается важной мишенью для визуализации и терапии рака предстательной железы (РПЖ) с помощью специфичных к нему молекул [8, 10, 22]. Наибольший интерес относительно разработок подобных РФЛП представляют низкомолекулярные ингибиторы ПСМА. Результаты опубликованных исследований говорят о том, что эти РФЛП характеризуются быстрым элиминированием из крови, интенсивным проникновением в опухоль, быстрой экскрецией с мочой, обеспечивая таким образом

Conclusion. The data obtained demonstrate that the pharmacokinetic parameters and dose loads of [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA are similar to other PSMA ligand-based radiopharmaceuticals for SPECT imaging. Further clinical studies are needed to evaluate the diagnostic efficacy of SPECT/CT with [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA.

Keywords: radionuclide diagnostics; prostate cancer; ^{99m}Tc ; PSMA; pharmacokinetics; dosimetry

For Citation: Anna A. Medvedeva, Vladimir I. Chernov, Roman V. Zelchan, Anastasia N. Rybina, Olga D. Bragina, Olga S. Zebzeeva. Safety of use, pharmacokinetics and dosimetric characteristics of the radiopharmaceutical [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 117-127. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2175

высокую контрастность ОФЭКТ-изображений и демонстрируя значимый диагностический потенциал, особенно при высоких концентрациях ПСА [11]. Наиболее изученными сегодня являются соединения на основе производных мочевины, для которых характерна зависимость свойств РФЛП (аффинность, фармакокинетика, фармакодинамика) от структуры соединения и химической природы каждого фрагмента — ПСМА-связывающего мотива, линкера и хелатора [7, 12].

Многочисленными исследованиями показано, что выбор хелатора является важным фармакокинетическим фактором при разработке меченых ^{99m}Tc радиофармацевтических препаратов, нацеленных на ПСМА. Использование в качестве хелатора HYNIC (6-гидразиноникотиновая кислота) дает возможность относительно простого синтеза РФЛП с высокой радиохимической чистотой без необходимости дальнейшей очистки, что крайне удобно в клинических условиях [13]. Одним из РФЛП на основе ингибитора ПСМА, где используется данный хелатор, является ^{99m}Tc -EDDA/HYNICLys(Nal)-Urea-Glu ([^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA) [14]. Первые исследования показали его высокую стабильность в крови, активное поглощение опухолью и быструю элиминацию из крови через почки [14, 15]. Полученные результаты продемонстрировали достаточно высокое соотношение опухоль/фон, по сравнению с другими лигандами ПСМА, меченными ^{99m}Tc [16, 17]. Были также проведены исследования по сравнению диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA-11 [18]. Так, например, было показано, что на ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA визуализировались все лимфатические узлы (ЛУ) размером более 10 мм и только 28 % ЛУ размером менее 10 мм. При сравнении полуколичественных

данных ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA-11 статистически значимых различий накопления РФЛП в ЛУ выявлено не было [19].

В Томском политехническом университете совместно с НИИ онкологии Томского НИМЦ был разработан аналог ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-iPSMA — ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA. Были проведены его доклинические исследования, полученные результаты позволили перейти к первой фазе клинических исследований. Целью данной работы была оценка фармакокинетики ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA, безопасности и переносимости его применения, расчет дозиметрических показателей, а также изучение возможности его использования для ОФЭКТ-визуализации ПСМА-позитивных злокачественных опухолей предстательной железы.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ и одобрено локальным биоэтическим комитетом (протокол № 17 от 21 июля 2023 г.). В исследование было включено 10 больных раком предстательной железы $\text{T}_{1-4}\text{N}_{0-3}\text{M}_{0-1}$, подписавших информированное согласие. Критериями включения являлись следующие: морфологически верифицированный диагноз РПЖ, нормальные гематологические, почечные и печеночные показатели, удовлетворительное общее состояние пациента с оценкой по системе ECOG - 0–1 балл с возможностью пройти весь объем запланированных диагностических исследований. Критерии исключения: вторая локализация опухолевого процесса, подтвержденная ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, наличие эпицисто- или нефростомы.

Всем пациентам было выполнено стандартное клиничко-инструментальное обследование, включающее измерение уровня простат-специфического антигена (ПСА), биопсию простаты с гистологическим исследованием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, по показаниям — МРТ брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, остеосцинтиграфию.

Радиофармацевтический лекарственный препарат ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA готовился в асептических условиях непосредственно перед введением. Радиохимическая чистота РФЛП составляла 98–99 %, введение пациентам осуществлялось внутривенно болюсно в дозе $649,6 \pm 70,7$ МБк.

Больные находились под динамическим наблюдением в течение 48 ч. после введения РФЛП. До введения ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA и в течение времени наблюдения пациентам про-

водили измерение частоты сердечных сокращений, температуры тела, артериального давления (АД), ЭКГ. Лабораторное исследование общего, биохимического анализа крови, общего анализа мочи выполнялось также до введения РФЛП, через 48 ч. и 7 дней после инъекции.

Радионуклидное исследование проводилось на гамма-камере Symbia Intevo Bold (Siemens) в режиме Wholebody через 2, 4, 6 и 24 ч. после внутривенного введения РФЛП со скоростью сканирования 12 см/мин, матрицей 1024×256 пикселей. Для регистрации изображений использовали низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения. Мультимодальное исследование в объеме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ) для оценки первоначальной функциональной пригодности РФЛП выполнялось только на одной временной точке — 2 ч. после введения индикатора. Для сбора изображений с помощью ОФЭКТ использовались следующие параметры: 60 проекций по 20 с. каждая, матрица — 256×256 пикселей.

Полученные данные подвергались постпроцессинговой обработке с использованием специализированного пакета программ Syngo_via (Siemens). Анализировался уровень аккумуляции РФЛП в основных органах и тканях путем обведения «зоны интереса» (region of interest, ROI) на планарных изображениях в передней и задней проекциях (для каждой области интереса вычислялось среднее геометрическое количество импульсов через 2, 4, 6 и 24 ч.). Биораспределение ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA определяли в процентах — накопление РФЛП в «зонах интереса» к общему счету в обеих проекциях. Для проведения квантификации использовался наполненный водой фантом с известной активностью ^{99m}Tc (в сочетании с поправкой Чанга). Для оценки кинетики крови область интереса располагалась над сердцем. Данные аппроксимировали одной экспоненциальной функцией, а время пребывания рассчитывалось с помощью Prism 8 (GraphPad Software, LLC). Поглощенные дозы вычислялись программой OLINDA/EXM 1.1 с использованием фантома взрослого мужчины. Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (StatSoft). Нормальность распределения данных оценивалась с использованием критерия Шапиро – Уилка, статистические данные представлены как средние значения со стандартными отклонениями.

Результаты

После однократного внутривенного болюсного введения ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA измерение температуры тела, частоты сердечных сокраще-

ний и артериального давления, анализ данных ЭКГ не показали каких-либо значимых отклонений от нормы при динамическом наблюдении в определенные промежутки времени. Также не было обнаружено патологически значимых изменений клинических лабораторных анализов, не зафиксировано жалоб на самочувствие, каких-либо побочных реакций у обследуемых пациентов.

Выполненные исследования по изучению фармакокинетических характеристик $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ показали, что после однократного внутривенного введения РФЛП достаточно

быстро покидает кровеносное русло, его период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови по данным непрямой радиометрии составил 2,7 ч. (рис. 1).

Фармакокинетические параметры определялись исходя из уровня аккумуляции РФЛП в основных органах и тканях на планарных изображениях через 2, 4, 6 и 24 ч. (рис. 2). При анализе биологического распределения были выявлены органы и ткани с наиболее интенсивным накоплением $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ в выбранных временных точках после введения РФЛП (табл. 1, 2).

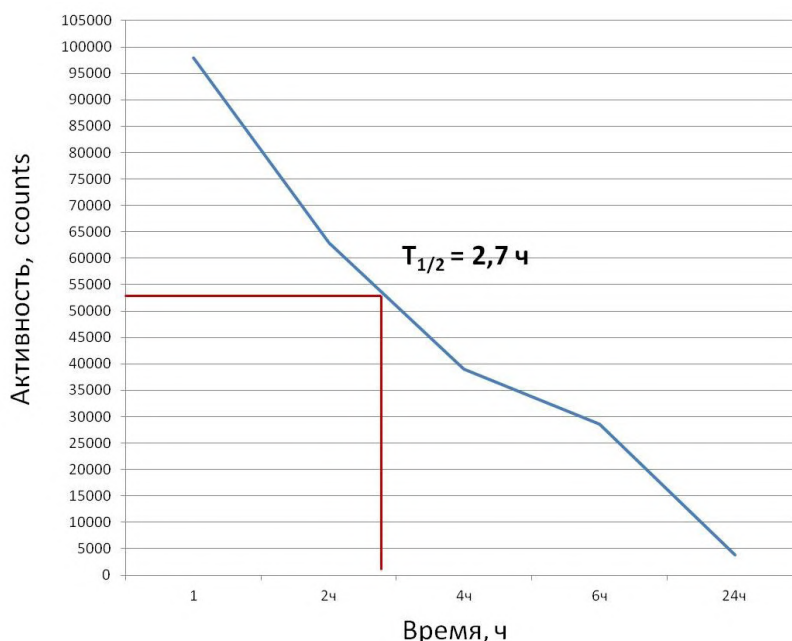


Рис. 1. Динамика выведения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ из плазмы крови пациентов. Результаты получены на основании радиометрии проекции сердца, по данным планарного исследования

Fig. 1. Dynamics of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ elimination from the blood plasma of patients. The results were obtained based on radiometry of the projection of the heart.

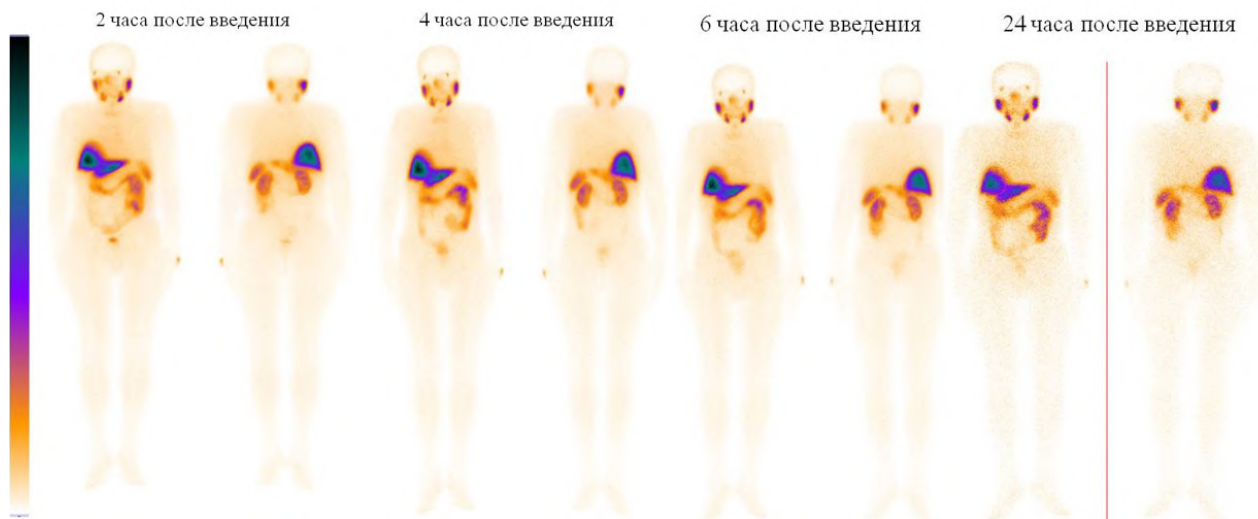


Рис. 2. Планарная сцинтиграфия (передняя и задняя проекции) больного раком предстательной железы через 2, 4, 6 и 24 ч. после инъекции $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$

Fig. 2. Planar scintigraphy (anterior and posterior projections) of a patient with prostate cancer 2, 4, 6 and 24 hours after injection of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$

Таблица 1. Накопление ^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA в органах с наибольшим захватом, по данным планарной сцинтиграфии (число импульсов/орган)

Органы	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа
Почки	140177 ± 51502	113462 ± 46481	88805 ± 34227	10373 ± 987
Печень	739234 ± 349545	574184 ± 256871	401959 ± 186403	19969 ± 5768
Поджелудочная железа	52348 ± 24857	31969 ± 7917	24106 ± 5982	2199 ± 1402
Селезенка	124013 ± 114103	106567 ± 98612	66838 ± 43871	5704 ± 2301
Нисходящий отдел толстой кишки	61955,75 ± 25842	43780,75 ± 20243	26019 ± 11659	3283 ± 1012
Тонкий кишечник	75248,5 ± 11290	60760,75 ± 14815	43198 ± 22339	4891 ± 2228
Мочевой пузырь	62694 ± 35894	34944 ± 13438	20324 ± 8406	6395 ± 3059
Слюнные железы	29908,25 ± 16795	22983,5 ± 12959	16124,25 ± 8933	3230 ± 1114
Все тело	3984557 ± 3991256	2990762 ± 279968	2239909 ± 222957	251027 ± 101255

Table 1. Accumulation of ^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA in highest uptake organs by planar scintigraphy (number of counts/organ)

Organs	2 hours	4 hours	6 hours	24 hours
Kidneys	140,177 ± 51,502	113,462 ± 46,481	88,805 ± 34,227	10,373 ± 987
Liver	739,234 ± 349,545	574,184 ± 256,871	401,959 ± 186,403	19,969 ± 5,768
Pancreas	52,348 ± 24,857	31,969 ± 7,917	24,106 ± 5,982	2,199 ± 1,402
Spleen	124,013 ± 114,103	106,567 ± 98,612	66,838 ± 43,871	5,704 ± 2,301
Descending colon	61,955.75 ± 25,842	43,780.75 ± 20,243	26,019 ± 11,659	3,283 ± 1,012
Small intestine	75,248.5 ± 11,290	60,760.75 ± 14,815	43,198 ± 22,339	4,891 ± 2,228
Bladder	62,694 ± 35,894	34,944 ± 13,438	20,324 ± 8,406	6,395 ± 3,059
Salivary glands	29,908.25 ± 16,795	22,983.5 ± 12,959	16,124.25 ± 8,933	3,230 ± 1,114
Whole body	3,984,557 ± 3,991,256	2,990,762 ± 279,968	2,239,909 ± 222,957	251,027 ± 101,255

Таблица 2. Накопление ^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA в органах с наибольшим захватом, по данным планарной сцинтиграфии (%ИД/орган)

Органы	2 часа	4 часа	6 часов	24 часа
Почки	3,8 ± 1,2	3,7 ± 1,4	3,1 ± 0,7	2,1 ± 0,8
Печень	20 ± 1,5	19,2 ± 2,1	7,9 ± 3,1	0,54 ± 0,2
Поджелудочная железа	1,4 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,04 ± 0,02
Селезенка	3,4 ± 1,6	3,6 ± 1,8	3,0 ± 1,2	0,16 ± 0,05
Нисходящий отдел толстой кишки	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,2 ± 0,2	0,2 ± 0,08
Тонкий кишечник	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,3	1,8 ± 0,4	0,2 ± 0,08
Мочевой пузырь	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,9	1,6 ± 0,8	0,16 ± 0,3
Слюнные железы	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,08 ± 0,02

Примечание: %ИД/орган — процент от введенной дозы на орган.

Table 2. Accumulation of ^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA in organs with the highest uptake according to planar scintigraphy (%ID/organ)

Organs	2 hours	4 hours	6 hours	24 hours
Kidneys	3.8 ± 1.2	3.7 ± 1.4	3.1 ± 0.7	2.1 ± 0.8
Liver	20 ± 1.5	19.2 ± 2.1	7.9 ± 3.1	0.54 ± 0.2
Pancreas	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.5	0.04 ± 0.02
Spleen	3.4 ± 1.6	3.6 ± 1.8	3.0 ± 1.2	0.16 ± 0.05
Descending colon	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.2 ± 0.2	0.2 ± 0.08
Small intestine	1.9 ± 0.4	2.0 ± 0.3	1.8 ± 0.4	0.2 ± 0.08
Bladder	1.7 ± 0.8	1.7 ± 0.9	1.6 ± 0.8	0.16 ± 0.3
Salivary glands	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.08 ± 0.02

Note: %ID/organ — percentage of dose administered per organ.

Полученные результаты показали, что наиболее интенсивно [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA накапливался в печени, почках и селезенке. Относительно высокое накопление РФЛП в указанных органах обусловлено физиологическими особенностями распределения (за счет наличия высокой экспрессии рецепторов ПСМА). Достаточно умеренное накопление препарата было выявлено в поджелудочной железе, нисходящем отделе толстой кишки, тонком кишечнике. Определяется физиологическая аккумуляция исследуемого РФЛП в слюнных железах. Анализ данных демонстрирует, что [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA элиминируется из организма в основном через почки. Несмотря на относительно высокий уровень накопления РФЛП в печени гепатобилиарная система вносит минимальный вклад в его элиминацию.

На основании полученных данных о физиологическом распределении исследуемого РФЛП в организме пациентов были рассчитаны дозовые нагрузки и определены основные критические органы (табл. 3). Расчет поглощенных доз показал, что наибольшая абсорбционная доза

зафиксирована в почках ($0,0968 \pm 0,0027$ мГр/МБк), которые и являются основными критическими органами при использовании [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA у больных РПЖ. Умеренная поглощенная доза определялась в печени, желчном пузыре, желудке, поджелудочной железе, селезенке и стенке мочевого пузыря. Минимальные поглощенные дозы при внутривенном введении [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA у пациентов отмечаются в головном мозге, восходящем отделе толстой кишки, яичках. Эффективная доза облучения пациентов при однократном внутривенном введении РФЛП составила $0,004 \pm 0,0005$ мЗв/МБк, а эквивалентная эффективная доза — $0,00748 \pm 0,00014$ мЗв/МБк.

У 4 пациентов из обследованных в анамнезе было проведено радикальное лечение первичной опухоли в объеме либо простатэктомии (n = 2), либо дистанционной лучевой терапии (n = 2), по результатам динамического наблюдения данных за рецидив заболевания, продолженный рост опухоли получено не было, накопления [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA в ложе предстательной железы (ПЖ) также не наблюдалось. У 6 пациентов

Таблица 3. Поглощенные дозы радиации в органах и тканях после инъекции [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA у больных раком предстательной железы

Органы и ткани	Поглощенная доза (мГр/МБк)
Головной мозг	$0,000111 \pm 0,00001$
Щитовидная железа	$0,000367 \pm 0,000018$
Тимус	$0,000331 \pm 0,00002$
Сердце	$0,000858 \pm 0,00022$
Молочные железы	$0,000289 \pm 0,00011$
Легкие	$0,000710 \pm 0,00011$
Надпочечники	$0,00559 \pm 0,00002$
Желудок	$0,00217 \pm 0,00006$
Желчный пузырь	$0,00334 \pm 0,00012$
Восходящий отдел толстой кишки	$0,000665 \pm 0,000013$
Тонкая кишка	$0,00195 \pm 0,00004$
Нисходящий отдел толстой кишки	$0,00185 \pm 0,00014$
Печень	$0,00272 \pm 0,00015$
Поджелудочная железа	$0,00394 \pm 0,00018$
Почки	$0,0968 \pm 0,0027$
Селезенка	$0,00516 \pm 0,00022$
Мышцы	$0,000921 \pm 0,000001$
Красный костный мозг	$0,00148 \pm 0,00002$
Кожа	$0,000403 \pm 0,000011$
Семенники	$0,000198 \pm 0,000002$
Стенка мочевого пузыря	$0,00373 \pm 0,00031$
Предстательная железа	$0,000749 \pm 0,000017$
Все тело	$0,00140 \pm 0,00025$
Эффективная эквивалентная доза (мЗв/МБк)	$0,00748 \pm 0,00014$
Эффективная доза (мЗв/МБк)	$0,004 \pm 0,0005$

Table 3. Absorbed radiation doses in organs and tissues after injection of [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA in patients with prostate cancer

Organs and Tissues	Absorbed Dose (mGy/MBq)
Brain	0.000111 ± 0.00001
Thyroid gland	0.000367 ± 0.000018
Thymus	0.000331 ± 0.00002
Heart	0.000858 ± 0.00022
Mammary glands	0.000289 ± 0.00011
Lungs	0.000710 ± 0.00011
Adrenal glands	0.00559 ± 0.00002
Stomach	0.00217 ± 0.00006
Gallbladder	0.00334 ± 0.00012
Ascending colon	0.000665 ± 0.000013
Small intestine	0.00195 ± 0.00004
Descending colon	0.00185 ± 0.00014
Liver	0.00272 ± 0.00015
Pancreas	0.00394 ± 0.00018
Kidneys	0.0968 ± 0.0027
Spleen	0.00516 ± 0.00022
Muscles	0.000921 ± 0.000001
Red bone marrow	0.00148 ± 0.00002
Skin	0.000403 ± 0.000011
Testes	0.000198 ± 0.000002
Urinary bladder wall	0.00373 ± 0.00031
Prostate gland	0.000749 ± 0.000017
Whole body	0.00140 ± 0.00025
Effective Equivalent Dose (mSv/MBq)	0.00748 ± 0.00014
Effective Dose (mSv/MBq)	0.004 ± 0.0005

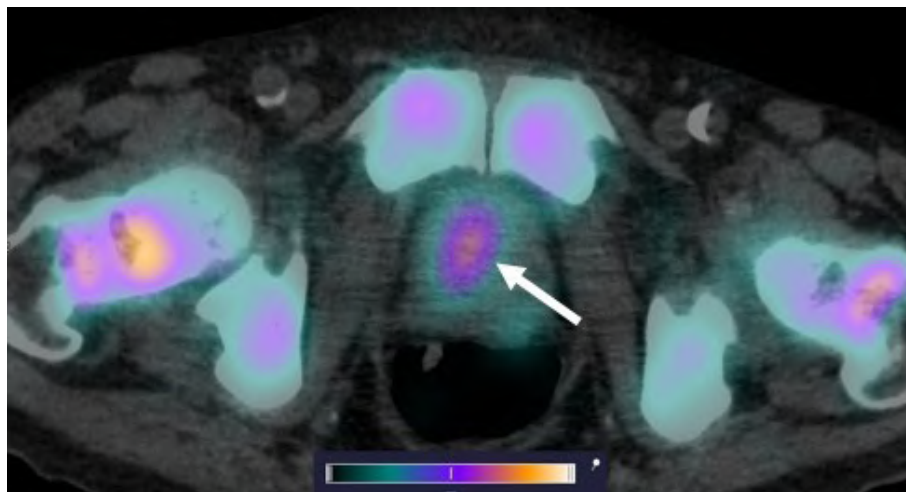


Рис. 3. ОФЭКТ/КТ изображение больного раком предстательной железы через 2 ч. после инъекции [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA. На ОФЭКТ-КТ-изображении стрелкой отмечено накопление РФЛП в предстательной железе (SUV_{max} 10,68). В костных структурах на уровне сканирования также визуализируется накопление РФЛП

Fig. 3. SPECT/CT image of a prostate cancer patient 2 hours after injection of [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA. Accumulation of radiopharmaceutical in the prostate is indicated by the arrow (SUV_{max} 10.68). Accumulation of radiopharmaceutical is also visualized in bone structures at the scanning level

ПЖ не была удалена, у одного из этих пациентов начата антиандрогенная терапия, еще у одного пациента диагностировано прогрессирование заболевания после 2 линии терапии — у всех больных отмечалось очаговое накопление РФЛП в предстательной железе (рис. 3). Для количественной оценки интенсивности накопления индикатора использовался показатель стандартизированного уровня накопления (SUV, the standardized uptake value). Средние значения SUVmax в проекции предстательной железы составили $6,575 \pm 2,307$.

У 4 пациентов, вошедших в исследование, по данным референсных методов исследования, было выявлено метастатическое поражение костных структур, у 2 пациентов — поражение ЛУ. Накопление $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ в патологических участках отмечалось у 3 больных с костными метастазами (SUVmax по всем костным очагам $28,57 \pm 16,09$) и у одного пациента с поражением ЛУ (SUVmax $15,32 \pm 8,11$). Примеры накопления $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$ в ПСМА-позитивных костных и лимфогенных метастазах представлены на рис. 4, 5.

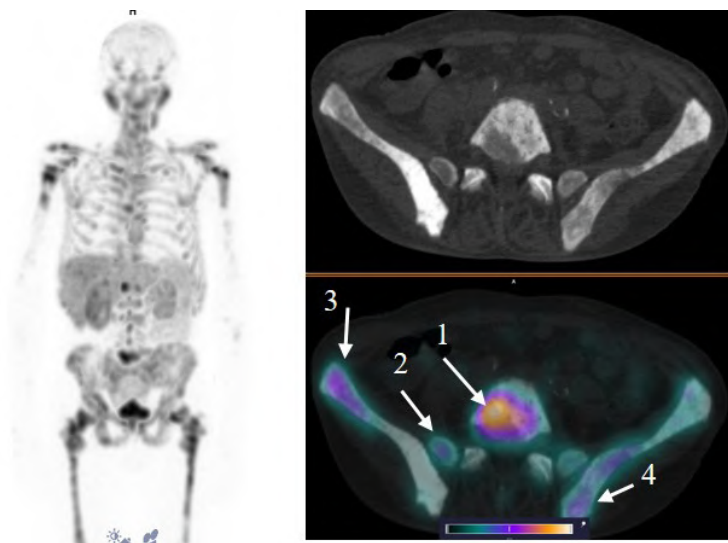


Рис. 4. MIP-реконструкция, КТ и совмещенное ОФЭКТ/КТ изображение больного кастрат-резистентным раком предстательной железы с множественными метастазами в кости через 2 ч. после инъекции $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$. На ОФЭКТ-КТ-изображении стрелкой отмечено накопление РФЛП в патологических очагах: L5 (1) SUVmax 22,8; боковые массы крестца справа (2) SUVmax 9,7; подвздошная кость справа (3) SUVmax 13,4; подвздошная кость слева (4) SUVmax 10,4

Fig. 4. MIP reconstruction, CT and SPECT/CT image of a patient with castrate-resistant prostate cancer with multiple bone metastases 2 hours after injection of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$. Accumulation of radiopharmaceutical in the pathological areas is indicated by the arrow on the SPECT-CT image: L5 (1) SUVmax 22.8; lateral masses of the sacrum on the right (2) SUVmax 9.7; ilium on the right (3) SUVmax 13.4; ilium on the left (4) SUVmax 10.4

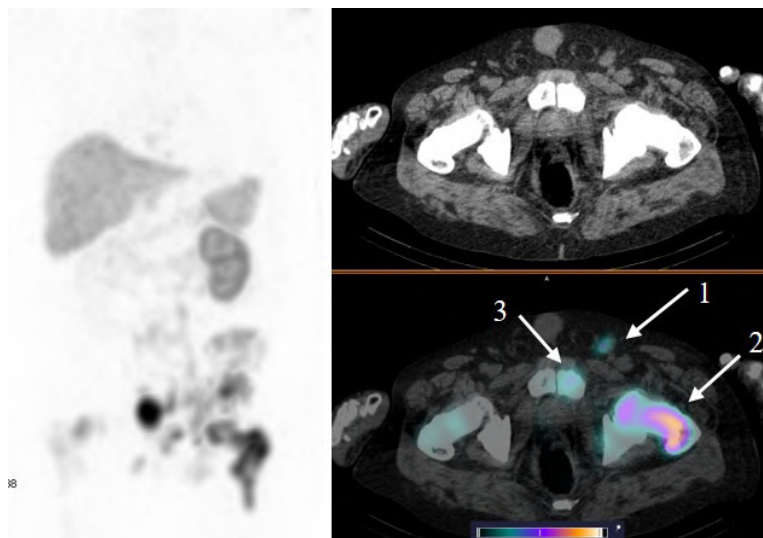


Рис. 5. MIP-реконструкция, КТ и совмещенное ОФЭКТ/КТ изображение больного раком предстательной железы с множественными метастазами в кости и лимфатические узлы малого таза через 2 ч. после инъекции $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$. На ОФЭКТ-КТ-изображении стрелкой отмечено накопление РФЛП в паховом лимфатическом узле слева (1) SUVmax 22; бедренной кости слева (2) SUVmax 53; лонной кости слева (3) SUVmax 22,8

Fig. 5. MIP reconstruction, CT and SPECT/CT image of a patient with prostate cancer with multiple metastases to bones and pelvic lymph nodes 2 hours after injection of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HYNIC-PSMA}$. Accumulation of radiopharmaceutical in the pathological areas is indicated by the arrow on the SPECT-CT image: inguinal lymph node on the left (1) SUVmax 22; femur on the left (2) SUVmax 53; pubic bone on the left (3) SUVmax 22.8

Обсуждение

Несмотря на широкую доступность изотопов для ПЭТ-диагностики ^{99m}Tc остается радионуклидом выбора для разработки диагностических радиофармпрепаратов в большинстве развивающихся стран. Многочисленные исследования показывают, что этот радионуклид характеризуется оптимальной химической структурой для включения в биологические таргетные агенты [1]. Публикации, касающиеся ингибиторов ПСМА, меченных ^{99m}Tc , содержащих в своей структуре карбонильную систему в качестве хелатора для связывания радионуклида, были выпущены более десяти лет назад [20, 21]. Однако указанные препараты отличались неоптимальными диагностическими характеристиками, в частности медленной фармакокинетикой, высоким поглощением печенью и медленным выведением из желудочно-кишечного тракта, что явилось причиной поиска возможностей улучшения биораспределения и фармакокинетики подобных РФЛП. К настоящему времени для включения этого радионуклида в биотаргетные препараты доступен ряд хорошо известных хелатирующих агентов и многочисленными исследованиями показано, что изменение хелатора может приводить к значительным изменениям в паттерне биораспределения РФЛП [22, 23, 24]. Одним из наиболее эффективных бифункциональных хелаторов для связывания ^{99m}Tc с ингибиторами ПСМА на сегодняшний день считается HYNIC [12, 13, 14, 25, 26].

В данной работе представлены результаты первой фазы клинических исследований радиофармацевтического лекарственного препарата [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA, который является аналогом [^{99m}Tc]Tc-EDDA/HYNIC-iPSMA. Анализ полученных результатов показал, что [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных эффектов после однократного применения. Как и большинство низкомолекулярных ингибиторов ПСМА, меченных ^{99m}Tc , изучаемый РФЛП выводится почками, что, в какой-то мере, может ограничивать адекватную оценку местно-распространенного процесса у больных РПЖ. Фармакодинамика [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA характеризуется относительно быстрой элиминацией из кровяного русла — период полувыведения РФЛП из плазмы крови, по данным исследования, составил 2,7 ч. Дозиметрические исследования показали, что основными критическими органами при использовании изучаемого РФЛП являются почки, в которых зафиксирована наибольшая абсорбционная доза — $0,0968 \pm 0,0027$ мГр/МБк. Эффектив-

ная доза облучения для [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA ($0,004 \pm 0,0005$ мЗв/МБк) сопоставима с таковыми для других РФЛП, меченных ^{99m}Tc (^{99m}Tc -PSMA I&S — $0,0052$ мЗв/МБк; ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA-T4 — $0,0075$ мЗв/МБк) и существенно ниже, чем для ингибиторов ПСМА, меченных ^{68}Ga или ^{18}F (^{68}Ga -PSMA-11 — $0,0236$; ^{18}F -PSMA-1007 — $0,022$ мЗв/МБк) [27].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что метод ОФЭКТ с использованием РФЛП, меченных ^{99m}Tc , по-прежнему составляет подавляющее большинство процедур ядерной медицины. В связи с этим считается, что роль данного вида диагностики будет только возрастать и в настоящее время продолжают исследования новых лигандов ПСМА со все более совершенными биологическими свойствами.

Заключение

Проведенное исследование показало переносимость и безопасность применения радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA. При введенной активности $649,6 \pm 70,7$ МБк [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA для условного пациента с массой тела 75–80 кг эффективная доза облучения составит около 3 мЗв. Показано, что ОФЭКТ/КТ с [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA позволяет визуализировать ПСМА-позитивные опухоли предстательной железы, регионарные и отдаленные метастазы РПЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 17 от 21 июля 2023 г.). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures were performed in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki as amended in 2013. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the Tomsk National Research Medical Center Oncology Research Institute (No. 17 of 21 July 2023). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование было выполнено в рамках Программы «Приоритет 2030» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Приоритет-2030-ИЗ-024-202-2024.

Financing

The study was carried out under the Priority 2030 program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Priority-2030-IZ-024-202-2024.

Участие авторов

Медведева А.А. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных;

Чернов В.И. — разработка концепции и дизайна;

Зельчан Р.В. — анализ материала, участие в написании текста статьи;

Рыбина А.Н. — проведение исследований;

Брагина О.Д. — участие в написании текста статьи;

Зелзеева О.С. — набор и анализ материала.

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

Authors' contributions

Medvedeva A.A. — carried out the research, analyzed and interpreted the data;

Chernov V.I. — developed the concept and design of the study;

Zelchan R.V. — analyzed the material and participated in the drafting of the article;

Rybina A.N. — carried out the research;

Bragina O.D. — participated in the drafting of the article;

Zelzееva O.S. — collected and analyzed the material.

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

- Pillai M.R.A., Dash A., Knapp F.F. Sustained availability of ^{99m}Tc : possible paths forward. *J Nucl Med.* 2013; 54: 313-323.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.110338>.
- Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., et al. The first experience of using ^{99m}Tc -1-thio-d-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(4): 81-87.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35458986>.
- Chernov V.I., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., et al. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020012.-DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4960231>.
- Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., et al. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -1-тио-6-глюкоза в эксперименте. *Молекулярная медицина.* 2018; (16)3: 54-57.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34932642>. [Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. To study the functional suitability of the tumorotropic radiopharmaceutical ^{99m}Tc -1-thio-6-glucose in an experiment. *Molecular Medicine.* 2018; (16)3: 54-57.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34932642>. (In Rus)].
- Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., et al. Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium- 99m labeled derivative of glucose. *AIP Conference Proceedings.* 2016; 1760: 020072.-DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4960291>.
- Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., et al. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии. *Медицинская визуализация.* 2016; 2: 63-66.-EDN: VWOIPT.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25981425>. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Development radiopharmaceuticals for nuclear medicine in oncology. *Medical Imaging.* 2016; 2: 63-66.-EDN: VWOIPT.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25981425>. (In Rus)].
- Тищенко В.К., Петриев В.М., Власова О.П., et al. Меченные технецием- 99m низкомолекулярные ингибиторы простат-специфического мембранного антигена. *Вестник РАМН.* 2022; 77(6): 420-436.-EDN: NDEQUS.-DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn2207>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50359378>. [Tishchenko V.K., Petriev V.M., Vlasova O.P., et al. ^{99m}Tc -labelled low molecular weight inhibitors of prostate-specific membrane antigen. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022; 77(6): 420-436.-EDN: NDEQUS.-DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn2207>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50359378>. (In Rus)].
- Леонтьев А.В., Халимон А.И., Кулиев М.Т., et al. Современные возможности применения радиофармпрепаратов на основе лигандов к простатспецифическому мембранному антигену, меченных ^{99m}Tc , при раке предстательной железы. *Онкоурология.* 2021; 17(4): 136-150.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47940445>. [Leontyev A.V., Khalimon A.I., Kuliev M.T., et al. Modern possibilities of application ^{99m}Tc -labeled prostate-specific membrane antigen ligands in prostate cancer. *Oncourology.* 2021; 17(4): 136-150.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2021-17-4-136-150>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47940445>. (In Rus)].
- Брагина О.Д., Чернов В.И., Ларькина М.С., et al. Простатический специфический мембранный антиген: современные возможности в диагностике рака предстательной железы. *Молекулярная медицина.* 2018; 16(4): 3-8.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-04-01>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35357624>. [Bragina O.D., Chernov V.I., Larkina M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen: modern possibilities in the diagnosis of prostate cancer. *Molecular Medicine.* 2018; 16(4): 3-8.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-04-01>.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35357624>. (In Rus)].
- Игнатова М.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А. Первый опыт выполнения совмещенной позитронно-эмиссионной с компьютерной томографией с простатспецифическим мембранным антигеном, меченым галлием-68, у пациентов с минимальным уровнем простатспецифического антигена после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(4): 508-514.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36351533>. [Ignatova M.V., Tlostanova M.S., Stanzhevsky A.A. The first experience of performing combined positronemission with computed tomography with prostate-specific membrane antigen labeled with gallium-68 in patients with minimal level of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology* 2018; 64(4): 508-514.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36351533>. (In Rus)].
- Stott Reynolds T.J., Smith C.J., Lewis M.R. Peptide-based radiopharmaceuticals for molecular imaging of prostate cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1096: 135-158.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99286-0_8.
- Brunello S., Salvarese N., Carpanese D., et al. A review on the current state and future perspectives of [^{99m}Tc]Tc-housed PSMA-i in prostate cancer. *Molecules.* 2022; 27(9): 2617.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27092617>.
- Banerjee S.R., Pullambhatla M., Foss C.A., et al. Effect of chelators on the pharmacokinetics of ^{99m}Tc -labeled imaging agents for the prostate-specific membrane antigen (PSMA).

- J Med Chem.* 2013; 56(15): 6108-6121.-DOI: <https://doi.org/10.1021/jm400823w>.
14. Ferro-Flores G., Luna-Gutiérrez M., Ocampo-García B., et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for 99mTc-based SPECT. *Nucl Med Biol.* 2017; 48: 36-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.01.012>.
 15. Kularatne S.A., Zhou Z., Yang J., et al. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted 99mTc-radioimaging agents. *Mol Pharm.* 2009; 6: 790-800.-DOI: <https://doi.org/10.1021/mp9000712>.
 16. Santos-Cuevas C., Davanzo J., Ferro-Flores G., et al. 99mTc-labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol.* 2017; 52: 1-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005>.
 17. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A., Babich J.W., et al. 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2014; 55: 1791-1798.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140426>.
 18. Lawal I.O., Ankrah A.O., Mokgoro N.P., et al. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: a comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT. *Prostate.* 2017; 77(11): 1205-1212.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pros.23379>.
 19. García-Pérez F.O., Davanzo J., López-Buenrostro S., et al. Head to head comparison performance of 99mTc-EDDA/HYNIC-IPsMA SPECT/CT and 68Ga-PSMA-11 PET/CT a prospective study in biochemical recurrence prostate cancer patients. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 8(5): 332-340.
 20. Hillier S.M., Maresca K.P., Lu G., et al. 99m Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013; 54: 1369-1376.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116624>.
 21. Maresca K., Wang J.C., Hillier S., et al. Development of a simple kit for Tc-99m-MIP-1404, a Single Amino Acid Chelate (SAAC II) derived small molecule inhibitor of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 2012; 53(1): 523.
 22. Lodhi N.A., Park J.Y., Kim K., et al. Synthesis and evaluation of 99mTc-tricarbonyl labeled isonitrile conjugates for prostate-specific membrane antigen (PSMA) image. *Inorganics.* 2020; 8: 5.-DOI: <https://doi.org/10.3390/inorganics8010005>.
 23. Akizawa H., Alberto R., Arano, Y., et al. Radioisotopes and Radiopharmaceutical Series no. 1. Vienna: 2009. Tc-99m Radiopharmaceuticals: Status and Trends. *International Atomic Energy Agency.* 2009; 360.-URL: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1405_web.pdf.
 24. Wällberg H., Orlova A., Altai M., et al. Molecular design and optimization of 99mTc-labeled recombinant affibody molecules improves their biodistribution and imaging properties. *J Nucl Med.* 2011; 52(3): 461-9.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.083592>.
 25. Ruszkowski M., Qu T., Gupta S., et al. A comparison in monkeys of (99m)Tc labeled to a peptide by 4 methods. *J Nucl Med.* 2001; 42(12): 1870-7.
 26. Robu S., Schottelius M. Eiber M., et al. Preclinical evaluation and first patient application of 99m Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017; 58: 235-242.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178939>.
 27. Xu X., Zhang J., Hu S., et al. 99m Tc-labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen. *Nucl Med Biol.* 2017; 48: 69-75.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.01.010>.
 28. Urbn S., Meyer C., Dahlbom M., et al. Radiation dosimetry of 99mTc-PSMA I&S: a single-center prospective study. *J Nucl Med.* 2021; 62(8): 1075-1081.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.253476>.

Поступила в редакцию / Received / 16.09.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Анна Александровна Медведева / Anna A. Medvedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-3625>, SPIN: 9110-1730, Researcher ID (WOS): D-7455-2012, Author ID (Scopus): 57188995343.

Владимир Иванович Чернов / Vladimir I. Chernov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>, SPIN: 6301-3612, Researcher ID (WOS): AAG-6392-2020, Author ID (Scopus): 7201429550.

Роман Владимирович Зельчан / Roman V. Zelchan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>, SPIN: 2255-5282, Researcher ID (WOS): AAB-4884-2021, Author ID (Scopus): 56901332100.

Анастасия Николаевна Рыбина / Anastasiy N. Rybina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6488-0647>, SPIN: 4210-2711, Researcher ID (WOS): AAF-1249-2020, Author ID (Scopus): 56700070000.

Ольга Дмитриевна Брагина / Olga D. Bragina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5281-7758>, SPIN: 7961-5918, Researcher ID (WOS): E-9732-2017, Author ID (Scopus): 57190936256.

Ольга Сергеевна Зебзеева / Olga S. Zebzeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2917-8158>, SPIN: 6861-8199.





© Л.А. Крамынин¹, Л.В. Филатова¹, М.С. Моталкина¹, И.С. Зюзгин¹,
 Ю.А. Никулина¹, С.С. Елхова¹, И.В. Ишматова¹, А.А. Зверькова¹, С.А. Волчёнков¹,
 Е.В. Добровольская¹, Н.С. Колупаев¹, А.Г. Колготина¹, А.О. Елисеева², Т.Ю. Семиглазова^{1,3}

Консолидирующая лучевая терапия в лечении первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

© Leonid A. Kramynin¹, Larisa V. Filatova¹, Margarita S. Motalkina¹, Ilya S. Zyuzgin¹,
 Yuliya A. Nikulina¹, Svetlana S. Elkhova¹, Irina V. Ishmatova¹, Anna A. Zverkova¹,
 Stanislav A. Volchyonkov¹, Evgeniya V. Dobrovolskaya¹, Nikita S. Kolupaev¹, Anastasia G. Kolgotina¹,
 Alina O. Eliseeva², Tatiana Yu. Semiglazova^{1,3}

Consolidative Radiotherapy in the Treatment of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma

¹N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

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

Введение. Первая линия терапии первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы является спорной и противоречивой. Наиболее неопределенным является вопрос назначения лучевой терапии после лекарственного этапа лечения. Согласно результатам нескольких ретроспективных исследований, от консолидирующей терапии можно отказаться у пациентов с полным метаболическим ответом и частичным метаболическим гистологически негативным ответом.

Цель. Сравнить отдаленные результаты лечения у пациентов с полным метаболическим ответом и частичным метаболическим ответом гистологически негативным после лекарственного этапа лечения в зависимости от проведения консолидирующей лучевой терапии.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы отдаленные результаты лечения (выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость) 63 пациентов, 31 пациент получил только 6 курсов химиотерапии по схеме DA-EPOCH-R и 32 пациента дополнительно получили консолидирующую лучевую терапию после лекарственного этапа лечения.

Результаты. Выживаемость без прогрессирования составила 93,6 % в группе наблюдения и 93,8 % в группе лучевой терапии, HR 0,55 (95 % ДИ 0,07–4,21). Общая выживаемость составила 96,8 % в группе наблюдения и 96,9 % в группе лучевой терапии, HR 0,98 (95 % ДИ 0,06–15,74).

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует отсутствие положительного влияния лучевой терапии на отдаленные результаты лечения у пациентов с полным метаболическим ответом и частичным метаболическим ги-

Introduction. The first line of therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma is controversial. The most uncertain issue is the appointment of radiation therapy after the medicinal stage of treatment. According to the results of several retrospective studies, consolidative radiotherapy can be abandoned in patients with a complete metabolic response and a partial metabolic histologically negative response.

Aim. To compare the long-term results of treatment in patients with a complete metabolic response and a partial metabolic histologically negative response after the medicinal stage of treatment, depending on the use of consolidative radiotherapy.

Materials and Methods. We retrospectively analyzed the long-term treatment results (progression-free survival and overall survival) of 63 patients, 31 patients received only 6 courses of DA-EPOCH-R chemotherapy and 32 patients additionally received consolidative radiotherapy after the medicinal stage of treatment.

Results. Progression-free survival was 93.6 % in the observation arm and 93.8 % in the radiotherapy arm, HR 0.55 (95 % CI 0.07–4.21). The overall survival was 96.8 % in the observation arm and 96.9 % in the radiotherapy arm, HR 0.98 (95 % CI 0.06–15.74).

Conclusion. These results demonstrate the absence of a positive effect of radiotherapy on long-term treatment outcomes in patients with a complete metabolic response and a partial metabolic histological negative response after immuno-

стологически негативным ответом после иммунохимиотерапии и позволяет отказаться от консолидирующей лучевой терапии без потери эффективности лечения.

Ключевые слова: первичная медиастинальная крупноклеточная В-клеточная лимфома; первая линия терапии; DA-EPOCH-R; консолидирующая лучевая терапия

Для цитирования: Крамынин Л.А., Филатова Л.В., Моталкина М.С., Зюзгин И.С., Никулина Ю.А., Елхова С.С., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Волчѐнков С.А., Добровольская Е.В., Колупаев Н.С., Колготина А.Г., Елисева А.О., Семиглазова Т.Ю. Консолидирующая лучевая терапия в лечении первичной медиастинальной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 128-135.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2215

✉ Контакты: Филатова Лариса Валентиновна, larisa_filatova@list.ru

Введение

Первичная медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома (ПМВКЛ) — редкая агрессивная неходжкинская В-клеточная лимфома, занимающая пограничное положение между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и классической лимфомой Ходжкина [1]. Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), первая линия терапии ПМВКЛ является наиболее спорной и противоречивой среди всех других типов лимфом [2]. Это в большей степени обусловлено редкой встречаемостью опухоли, что затрудняет набор пациентов в крупные клинические исследования, а также малочисленными ретроспективными исследованиями, которые значительно различаются результатами.

В настоящее время, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, самым часто используемым терапевтическим подходом в первой линии терапии ПМВКЛ является иммунохимиотерапия (ИХТ) с последующей позитронно-эмиссионной компьютерной томографией с ФДГ (ПЭТ КТ) [2, 3]. В случае полного метаболического ответа (1-3 по Deauville) пациенты переходят под наблюдение, однако некоторым больным, в зависимости от схемы ИХТ, требуется консолидирующая лучевая терапия (ЛТ). Пациентам с частичным метаболическим ответом (4 по Deauville) необходимо выполнение биопсии, при негативном результате — наблюдение, при позитивном возможна как ЛТ, так и переход на 2 линию терапии, а пациенты с первично-рефрактерным заболеванием (5 по Deauville) требуют повторной биопсии и перехода на 2 линию лечения [4].

Наиболее обсуждаемым вопросом в терапии ПМВКЛ является место ЛТ в первой линии лечения. Добавление ЛТ к ИХТ может увеличивать показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [5], однако согласно другим ретроспективным исследованиям, ЛТ не

chemotherapy, and allow the omission of consolidative radiotherapy without loss of treatment efficacy.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma; first-line therapy; DA-EPOCH-R; consolidative radiotherapy

For Citation: Leonid A. Kramynin, Larisa V. Filatova, Margarita S. Motalkina, Ilya S. Zyuzgin, Yuliya A. Nikulina, Svetlana S. Elkhova, Irina V. Ishmatova, Anna A. Zverkova, Stanislav A. Volchyonkov, Evgeniya V. Dobrovolskaya, Nikita S. Kolupaev, Anastasia G. Kolgotina, Alina O. Eliseeva, Tatiana Yu. Semiglazova. Consolidative radiotherapy in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 128-135. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2215

влияет на отдаленные результаты лечения и увеличивает токсичность терапии [6, 7].

С целью определения показаний к назначению ЛТ и минимизации побочных эффектов, на основании нескольких малочисленных ретроспективных исследований, был предложен ПЭТ-адаптированный подход, согласно которому от консолидирующей ЛТ можно отказаться у пациентов с полным метаболическим ответом по ПЭТ КТ после ИХТ по схеме DA-EPOCH-R [4]. Целью данного исследования является сравнение эффективности терапии у пациентов с полным метаболическим ответом и частичным метаболическим ответом гистологически негативным после лекарственного этапа лечения в зависимости от проведения консолидирующей ЛТ.

Материалы и методы

В когортное исследование было включено 63 пациента, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2015 по 2022 г. Медиана возраста составила 31 год (18–60). У всех пациентов диагноз ПМВКЛ был установлен в референсной лаборатории патоморфологии НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова [8, 9]. Обследование и стадирование пациентов проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Всем пациентам на первом этапе лечения было проведено 6 курсов ИХТ по схеме DA-EPOCH-R с интервалом 21 день (ритуксимаб — 375 мг/м², день 1, этопозид — 50 мг/м², день 1–4, винкристин — 0,4 мг/м², день 1–4, доксорубин — 10 мг/м², день 1–4 (непрерывная 96-часовая инфузия трех препаратов), циклофосфамид — 750 мг/м², день 5, преднизолон — 60 мг/м², день 1–5, со второго курса ИХТ дозы этопозид, доксорубина и циклофосфамида корректировались относительно предыдущего в зависимости от уровня нейтрофилов и тромбоцитов, определенных во время и после проведения курса) [3].

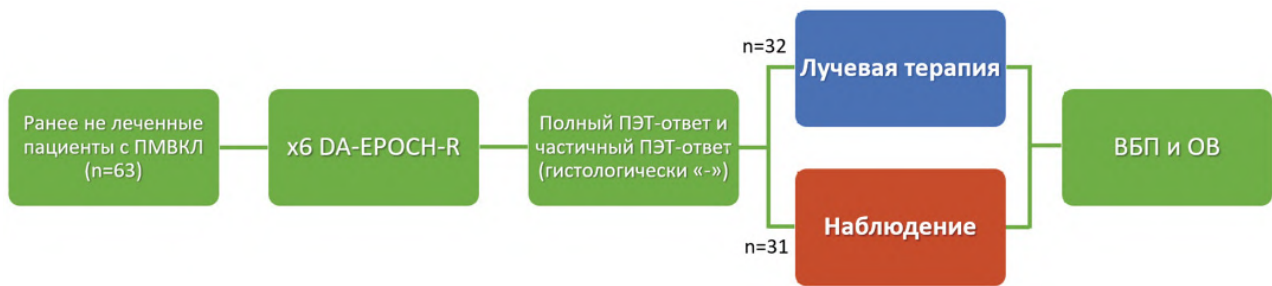


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Параметр	DA-EPOCH-R + ЛТ n = 32	DA-EPOCH-R n = 31	p-value
Возраст	Медиана (размах)	33 (20–53)	30 (18–60)	
Пол	Мужчины	11 (34 %)	15 (48 %)	0,311
	Женщины	21 (66 %)	16 (52 %)	
Стадия	I	2 (6 %)	0	0,063
	II	22 (69 %)	15 (48 %)	
	III	3 (9 %)	3 (10 %)	
	IV	5 (16 %)	13 (42 %)	
B-симптомы	Да	14 (44 %)	23 (74 %)	0,0211
	Нет	18 (56 %)	8 (26 %)	
IPI	0	4 (12 %)	3 (10 %)	0,005
	1	20 (63 %)	11 (35 %)	
	2	7 (22 %)	4 (13 %)	
	3	1 (3 %)	10 (32 %)	
	4	0	3 (10 %)	
Массивное поражение средостения (bulky)	Да	27 (84 %)	29 (94 %)	0,426
	Нет	5 (16 %)	2 (6 %)	
Эффузия в плевральные полости и/или перикард	Да	16 (50 %)	19 (61 %)	0,450
	Нет	16 (50 %)	12 (39 %)	
Синдром сдавления ВПВ	Да	17 (53 %)	20 (65 %)	0,446
	Нет	15 (47 %)	11 (35 %)	
Метаболический ответ после ИХТ по ПЭТ КТ	1-3 по Deauville	27 (84 %)	27 (87 %)	1,000
	4 по Deauville	5 (16 %)	4 (13 %)	

Table 1. Patients Characteristics

Characteristic	Parameter	DA-EPOCH-R + RT n = 32	DA-EPOCH-R n = 31	p-value
Age	Median	33 (20–53)	30 (18–60)	
Sex	Men	11 (34 %)	15 (48 %)	0.311
	Women	21 (66 %)	16 (52 %)	
Stage	I	2 (6 %)	0	0.063
	II	22 (69 %)	15 (48 %)	
	III	3 (9 %)	3 (10 %)	
	IV	5 (16 %)	13 (42 %)	
B-symptoms	Yes	14 (44 %)	23 (74 %)	0.0211
	No	18 (56 %)	8 (26 %)	
IPI	0	4 (12 %)	3 (10 %)	0.005
	1	20 (63 %)	11 (35 %)	
	2	7 (22 %)	4 (13 %)	
	3	1 (3 %)	10 (32 %)	
	4	0	3 (10 %)	
Massive lesion of the mediastinum (bulky)	Yes	27 (84 %)	29 (94 %)	0.426
	No	5 (16 %)	2 (6 %)	
Pleural and/or pericardial effusion	Yes	16 (50 %)	19 (61 %)	0.450
	No	16 (50 %)	12 (39 %)	
Superior vena cava syndrome	Yes	17 (53 %)	20 (65 %)	0.446
	No	15 (47 %)	11 (35 %)	
Metabolic response after immunotherapy by PET CT	1-3 Deauville	27 (84 %)	27 (87 %)	1.000
	4 Deauville	5 (16 %)	4 (13 %)	

Таблица 2. Показатели эффективности терапии в группах DA-EPOCH-R+ЛТ и DA-EPOCH-R

Исход	группа 1 DA-EPOCH-R+ЛТ		группа 2 DA-EPOCH-R		HR (95 % ДИ)
	События/ Всего	Частота, % (ДИ 95 %)	События/ Всего	Частота, % (ДИ 95 %)	
ВБП весь период наблюдения	2/32	93,8 (81,4–98,7)	2/31	93,6 (80,9–98,6)	0,55 (0,07;4,21)
ОВ весь период наблюдения	1/32	96,9 (86,3–99,7)	1/31	96,8 (85,9–99,7)	0,98 (0,06;15,74)

Table 2. Indicators of treatment effectiveness in the DA-EPOCH-R + RT and DA-EPOCH-R treatment groups

Outcome	group 1 DA-EPOCH-R+RT		group 2 DA-EPOCH-R		HR (95 % ДИ)
	Events/ Total	Frequency, % (CI 95 %)	Events/ Total	Frequency, % (CI 95 %)	
PFS the entire observation period	2/32	93.8 (81.4–98.7)	2/31	93.6 (80.9–98.6)	0.55 (0.07;4.21)
OS the entire observation period	1/32	96.9 (86.3–99.7)	1/31	96.8 (85.9–99.7)	0.98 (0.06;15.74)

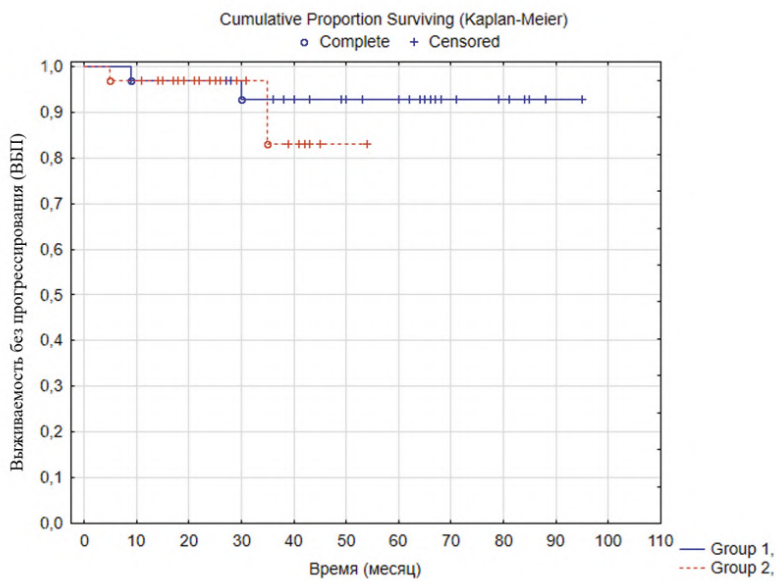


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от типа лечения
Fig. 2. Progression-free survival by treatment type

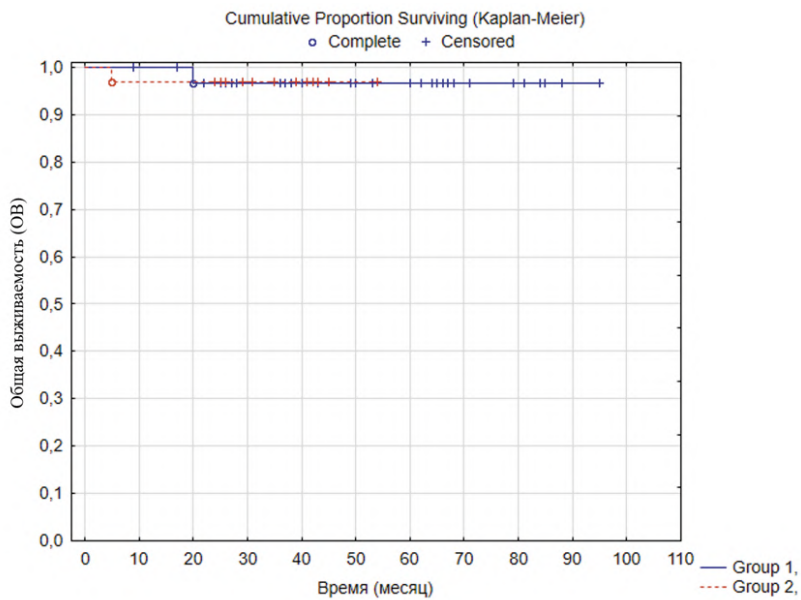


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от типа лечения
Fig. 3. Overall survival by type of treatment

Эффект ИХТ оценивался после 6 курсов на основании результатов ПЭТ КТ по шкале Lugano 2014 [10]. С целью оценки влияния консолидирующей ЛТ на отдаленные результаты лечения, в исследование были включены только пациенты с полным метаболическим ответом (1-3 по Deauville) и с частичным метаболическим ответом (4 по Deauville), у которых было подтверждено отсутствие опухолевых клеток в резидуальных массах посредством биопсии.

После окончания лекарственного этапа лечения пациенты были разделены на 2 группы: группа лучевой терапии ($n = 32$) и группа наблюдения ($n = 31$) (рис. 1).

Пациентам в группе ЛТ проводилась 3D-конформная лучевая терапия РОД 1,8–2,0 Гр, СОД 30–36 Гр на аппарате Novalis TX (Varian, Brainlab). Облучению подвергались резидуальные массы в зависимости от локализации (средостение, лимфатические узлы шеи, аксиллярной области, живота и т. д.). Медиана количества дней от начала 6 курса ИХТ до начала ЛТ составила 55 дней (20–141).

В качестве отдаленных результатов лечения оценивались выживаемость без прогрессирования (ВБП) (время от момента начала противоопухолевой терапии до прогрессирования/рецидива или смерти от любой причины) и общая выживаемость (ОВ) (время от момента начала противоопухолевой терапии до смерти от любой причины).

Статистический анализ. Для статистического анализа применялись программы STATISTICA. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана – Майера, анализ различий между группами проводился с помощью логранк-теста. Регрессионная модель Кокса использовалась для оценки отношения рисков (HR) и его 95 %-ного доверительного интервала (ДИ 95 %) для ВБП и ОВ. Вероятности ВБП и ОВ также сравнивались в абсолютных величинах, 95 % доверительный интервал (ДИ 95 %) рассчитывался методом Джеффриса (Jeffreys' CI for proportion). Анализ категориальных показателей проводился с помощью точного двустороннего критерия Фишера.

Характеристика пациентов. Группы сбалансированы по основным характеристикам, однако в группе наблюдения было больше пациентов с В-симптомами ($p = 0,0211$) и высоким прогностическим индексом IPI ($p = 0,005$). Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Время наблюдения составило от 5 до 95 мес., медианное время и 25 % квартили составили в общей группе 30 (21–60) мес., в группе ДА-ЕРОСН-R + ЛТ — 58,5 (29–67,5), в группе ДА-ЕРОСН-R — 24 (17;31) мес.

Результаты

За весь период наблюдения в общей группе было зафиксировано 4 (6,4 %) случая рецидивов лимфомы, ВБП составила 93,7 % (ДИ 95 % 85,6–97,8). Показатели ВБП в группах представлены в табл. 2. Не обнаружено статистически значимого влияния лучевой терапии на ВБП за весь период наблюдения ($p = 0,587$, критерий лог-ранг).

За весь период наблюдения в общей группе было зафиксировано 2 (3,2 %) летальных исхода, общая выживаемость (ОВ) составила 96,8 % (ДИ 95 % 90,2–99,3), показатели ОВ в группах представлены в табл. 2. Также не обнаружено статистически значимого влияния лучевой терапии на ОВ за весь период наблюдения ($p = 0,991$, критерий лог-ранг).

На ВБП и ОВ за весь период наблюдения значимо не влияли стадия заболевания (HR = 1,69 (0,61;4,69)), (HR = 1,46 (0,35;6,06)) и прогностический индекс IPI (HR = 1,82 (0,72;4,58)), (HR = 1,43 (0,43;4,77)).

Обсуждение

ПМВКЛ — редкая агрессивная неходжкинская лимфома, составляющая 2–3 % от всех неходжкинских лимфом [1]. Встречается ПМВКЛ в основном у молодых женщин и характеризуется преимущественно изолированным поражением лимфатических узлов средостения с местнораспространенным характером роста, тенденцией к инвазии в близлежащие анатомические структуры, часто с синдромом сдавления верхней полой вены, эффузией в плевральные полости и перикард [11].

Агрессивное течение лимфомы и распространенность преимущественно среди молодого населения, а также особенности патоморфологии и молекулярной биологии опухоли создают необходимость индивидуализированного подхода к назначению противоопухолевой терапии. Однако редкая встречаемость ПМВКЛ значительно затрудняет набор пациентов в крупные клинические, в т. ч. проспективные исследования. В случае рефрактерного или рецидивирующего течения заболевания исход остается неблагоприятным, поэтому наиболее важным является оптимальный выбор тактики лечения в первой линии [12].

Согласно рекомендациям NCCN, первым этапом лечения ПМВКЛ является ИХТ. ДА-ЕРОСН-R, СНОР-R-21 и СНОР-R-14 являются высокоэффективными режимами в первой линии терапии, а преимущество одного режима над другим не было доказано в крупных рандомизированных клинических исследованиях [5, 13–16].

После окончания ИХТ пациентам выполняется ПЭТ КТ. В случае полного метаболического ответа тактика ведения пациентов различается в зависимости от схемы терапии на предыдущем этапе: после 6 курсов DA-EPOCH-R или СНОР-R-14 пациентам рекомендовано наблюдение [14, 16], после 6 курсов СНОР-R-21 — ЛТ или наблюдение, однако выполнение ЛТ является наиболее предпочтительным с целью минимизации риска рецидива заболевания [4], а после 4 СНОР-R-14 в некоторых центрах применяют альтернативный подход — консолидация полного ответа тремя курсами ИХТ по схеме ICE-R [17–19]. В случае частичного метаболического ответа (4 по Deauville) выполняется биопсия: если опухолевые клетки не обнаружены, пациенту рекомендовано наблюдение, а если биопсия позитивна, то возможно как выполнение ЛТ, так и переход на вторую линию терапии. Если по ПЭТ КТ обнаружена высокая метаболическая активность (5 по Deauville), это расценивается как отсутствие противоопухолевого ответа и пациенту рекомендуется выполнение второй линии лечения после биопсии.

В последние годы наиболее обсуждаемым является вопрос необходимости консолидирующей ЛТ после ИХТ у пациентов с полным метаболическим ответом и частичным метаболическим гистологически негативным ответом. Согласно большинству ретроспективных исследований, от ЛТ можно отказаться без потери эффективности лечения в случае полного метаболического ответа после 6 курсов DA-EPOCH-R [20–23]. Необходимо отметить, что во всех этих исследованиях у большинства пациентов с 1–3 баллами по Deauville по ПЭТ КТ от ЛТ отказывались, затем оценивали показатели выживаемости, которые практически никак не изменялись в процессе наблюдения, однако сравнения группы наблюдения с группой ЛТ не было.

Для решения этого вопроса 2012 г. было инициировано большое проспективное рандомизированное исследование IELSG37, результаты которого были опубликованы в августе 2024 г. Согласно протоколу исследования, пациенты получили 6 курсов ритуксимаб- и антрациклин-содержащей ИХТ (СНОР-14, СНОР-21, COMP, СНОЕР, DA-EPOCH, Mega-СНОР, VACOP-B, MACOP-B), затем выполнялась ПЭТ КТ. Пациенты с полным метаболическим ответом были рандомизированы в 2 равные группы: наблюдения и ЛТ. Выживаемость без прогрессирования на протяжении 30 мес. составила 96,2 % в группе наблюдения и 98,5 % в группе ЛТ, стратифицированное отношение рисков (HR) 1,47 (95 % ДИ 0,34–6,28), абсолютная разница в риске (RD) 0,68 % (95 % ДИ 0,97–7,46). Это самое крупное на данный момент исследование

по изучению ПМВКЛ продемонстрировало отсутствие необходимости консолидирующей ЛТ у пациентов с полным метаболическим ответом после ИХТ [24].

Результаты проведенного нами исследования полностью подтверждают эти данные. Добавление консолидирующей ЛТ у пациентов с полным метаболическим ответом и частичным метаболическим гистологически негативным ответом после ИХТ по схеме DA-EPOCH-R не влияет на отдаленные результаты лечения. Это единственное отечественное исследование, направленное на изучение роли консолидирующей ЛТ у пациентов в первой линии лечения ПМВКЛ. Учитывая редкую встречаемость заболевания, эти данные представляют большую научную ценность.

Ограничениями данного исследования являются его ретроспективный характер, а также малое количество пациентов и событий в группах. Неравномерность распределения пациентов в группах по наличию В-симптомов и показателю IPI обусловлена нецелесообразностью лучевой терапии у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие положительного влияния ЛТ на отдаленные результаты лечения у пациентов с полным метаболическим ответом и частичным метаболическим гистологически негативным ответом после ИХТ и позволяют отказаться от консолидирующей ЛТ без потери эффективности лечения.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА 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 the Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, сборе и анализе данных, написании, редактировании 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 and interpretation of data for the work, drafting and approval of the text of the article. All the authors approved the final version to be published and agree to be accountable 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

- Martelli M., Ferreri A., Di Rocco A., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113: 318-327.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.009>.
- NCCN Guidelines Version 3.2024 Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. National Comprehensive Cancer Network.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
- Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Региональная общественная организация «Общество онкогематологов». Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество». Региональная общественная организация Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации. Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. 2020.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/agressivnye_nefollikuljarnye_limfomy.pdf. [All-Russian National Union «Association of Oncologists of Russia». Regional public organization “Society of Oncogematologists”. Non-profit Partnership for the Promotion of Hematology and Bone Marrow Transplantation “National Hematology Society”. The regional public organization is the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. Clinical recommendations. Aggressive non-follicular lymphomas are diffuse large-cell B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt’s lymphoma. 2020.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/agressivnye_nefollikuljarnye_limfomy.pdf. (In Rus)].
- Hoppe B.S., Advani R., Milgrom S.A., et al. Primary mediastinal B cell lymphoma in the positron-emission tomography era executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 111(1): 36-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.03.035>.
- Chan E.H.L., Koh L.P., Lee J., et al. Real world experience of R-CHOP with or without consolidative radiotherapy vs DA-EPOCH-R in the first-line treatment of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2019; 8(10): 4626-4632.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.2347>.
- Messmer M., Tsai H.L., Varadhan R., et al. R-CHOP without radiation in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(5): 1261-1265.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1519812>.
- Held G., Thurner L., Poeschel V., et al. Radiation and dose-densification of R-CHOP in primary mediastinal b-cell lymphoma: subgroup analysis of the UNFOLDER trial. *Hemasphere*. 2023; 7(7): e917.-DOI: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000917>.
- Артемяева А.С., Семиглазова Т.Ю., Франк Г.А. В-клеточные лимфомы средостения из крупных клеток. *Вопросы онкологии*. 2015; 61(2): 280-288.-EDN TRUXHN. [Artemieva A.S., Semiglazova T.Yu., Frank G.A. Mediastinal B-cell lymphomas from large cells. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015; 61(2): 280-288.-EDN TRUXHN. (In Rus)].
- Artemieva A.S., Frank G.A. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: immunohistochemical features and differential diagnostics. *Virchows Arch*. 2013; 463(2): 136.-EDN XCVMSD.
- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., et al Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27): 3059-68.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
- Abou-Elella A.A., Weisenburger D.D., Vose J.M., et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17(3): 784-784.-DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.3.784>.
- Kuruvilla J., Pintilie M., Tsang R., et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(7): 1329-36.-DOI: <https://doi.org/10.1080/10428190802108870>.
- Savage K.J., Al-Rajhi N., Voss N., et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol*. 2006; 17(1): 123-30.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj030>.
- Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S., et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1408-16.-DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1214561>.
- Shah N.N., Szabo A., Huntington S.F., et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol*. 2018; 180(4): 534-44.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.15051>.
- Camus V., Rossi C., Sesques P., et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv*. 2021; 5(19): 3862-3872.-DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004778>.
- Moskowitz C.H., Hamlin P.A., Maragulia J., et al. Sequential dose-dense RCHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Blood*. 2010; 116(21): 420-420.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.v116.21.420.420>.
- Goldschmidt N., Kleinstern G., Orevi M., et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma patients treated with sequential RCHOP-RICE regimen without radiotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016; 77(5): 1053-60.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3024-8>.
- Morgenstern Y., Aumann S., Goldschmidt N., et al. Dose-adjusted EPOCH-R is not superior to sequential R-CHOP/RICE as a frontline treatment for newly diagnosed primary mediastinal B-cell lymphoma: Results of a bi-center retrospective study. *Cancer Med*. 2021; 10(24): 8866-8875.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.4387>.
- Giulino-Roth L., O’Donohue T., Chen Z., et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2023; 207(4): 1000-1008.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.19587>.

- matol.* 2017; 179(5): 739-747.-DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14951>.
21. Pinnix C.C., Ng A.K., Dabaja B.S., et al. Positron emission tomography-computed tomography predictors of progression after DA-R-EPOCH for PMBCL. *Blood Adv.* 2018; 2(11): 1334-1343.-DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017681>.
 22. Melani C., Advani R., Roschewski M., et al. End-of-treatment and serial PET imaging in primary mediastinal B-cell lymphoma following dose-adjusted EPOCH-R: a paradigm shift in clinical decision making. *Haematologica.* 2018; 103(8): 1337-1344.-DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.192492>.
 23. Vassilakopoulos T.P., Piperidou A., Mellios Z., et al. PET for response assessment to R-da-EPOCH in primary mediastinal large B-cell lymphoma: who is worthy to be irradiated? *Hemisphere.* 2023; 7(11): e965.-DOI: <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000965>.
 24. Martelli M., Ceriani L., Ciccone G., et al. Omission of radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma: IELSG37 trial results. *J Clin Oncol.* 2024: JCO2401373.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01373>.
- Поступила в редакцию / Received / 19.11.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 11.12.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

- Леонид Александрович Крамынин / Leonid A. Kramynin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4542-8353>.
Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>.
Маргарита Сергеевна Моталкина / Margarita S. Motalkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6711-8017>.
Илья Сергеевич Зюзгин / Ilya S. Zyuzgin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9597-4593>.
Юлия Александровна Никулина / Yuliya A. Nikulina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5458-6865>.
Светлана Сергеевна Елхова / Svetlana S. Elkhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>.
Ирина Валерьевна Ишматова / Irina V. Ishmatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-2898-9823>.
Анна Андреевна Зверькова / Anna A. Zverkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8457-0487>.
Станислав Андреевич Волчёнков / Stanislav A. Volchyonkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>.
Евгения Викторовна Добровольская / Evgeniya V. Dobrovolskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4775-2184>.
Никита Сергеевич Колупаев / Nikita S. Kolupaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0291-4928>.
Анастасия Геннадьевна Колготина / Anastasia G. Kolgotina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2174-9083>.
Алина Олеговна Елисеева / Alina O. Eliseeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-4176-6444>.
Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>.





И.Н. Фомин^{1,2}, С.П. Коваленко^{1,3}

Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке?

¹Общество с ограниченной ответственностью «Биолинк», г. Новосибирск, РФ
²Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики», г. Новосибирск, Российская Федерация
³Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

Ivan N. Fomin^{1,2}, Sergei P. Kovalenko^{1,3}

What minor *KRAS* mutations should be analyzed in colorectal cancer?

¹Biolink Ltd, Novosibirsk, Russia
²Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia
³Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

В данной статье на основе анализа литературных данных рассмотрена клиническая обоснованность выбора минорных мутаций в гене *KRAS* при колоректальном раке перед анти-EGFR терапией. Показано, что на сегодняшний день нет однозначных результатов клинических исследований, которые бы демонстрировали клиническую значимость всех известных мутаций в кодонах 59, 61, 117, 146 гена *KRAS* при колоректальном раке. Приводятся данные, которые обосновывают минимизацию необходимого и достаточного списка минорных мутаций в гене *KRAS*, анализ которых полностью обоснован на основании клинических данных. В заключении отмечается, что анализ мутаций перед использованием анти-EGFR терапии не имеет статистически значимых клинических обоснований для мутаций A146V, A146P и не обоснован для всех мутаций в кодоне 59 гена *KRAS*.

Ключевые слова: колоректальный рак; ген *KRAS*; минорные мутации

Для цитирования: Фомин И.Н., Коваленко С.П. Какие минорные мутации необходимо анализировать в гене *KRAS* в клетках опухоли при колоректальном раке? *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 136-142.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188

The selection of minor mutations in the *KRAS* gene proposed for analysis in colorectal cancer patients prior to anti-EGFR treatment is discussed in the context of the available clinical data. It is shown that, to date, there are no clear results from clinical trials demonstrating the clinical significance of all known mutations in codons 59, 61, 117, 146 of the *KRAS* gene in colorectal cancer. Only those *KRAS* mutations for which analysis is fully justified by clinical data are proposed for inclusion in the list of mutations recommended for analysis in the clinic. In conclusion, the analysis of mutations prior to anti-EGFR therapy has no statistically significant clinical justification for mutations A146V, A146P and is not justified for all mutations in codon 59 of the *KRAS* gene.

Keywords: colorectal cancer; minor mutations; *KRAS* gene

For citation: Ivan N. Fomin, Sergei P. Kovalenko. What minor *KRAS* mutations should be analyzed in colorectal cancer? *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 136-142. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2188

✉ Контакты: Коваленко Сергей Петрович, sp_kovalenko@yahoo.com

Введение

Появление препаратов на основе анти-EGFR моноклональных антител обусловило введение в рутинную практику молекулярно-генетических анализов на наличие мутаций в гене *KRAS* в клетках опухоли. Действительно, в целом ряде исследований было убедительно показано, что эффекта после применения анти-EGFR терапии не наблюдается, если в 12 или 13 кодоне (экзон 2) гена *KRAS* в клетках опухоли есть активирующие мутации [1].

В последующих исследованиях было проанализировано и влияние других мутаций на эффект анти-EGFR терапии [2]. В то же время в

существующих международных рекомендациях (ESMO, ASCO, NCCN) существует неопределенность по поводу необходимого и достаточного списка мутаций, которые приводят к резистентности к анти-EGFR терапии. В большинстве рекомендаций указаны лишь кодоны 12, 13, 59, 61, 117, 146, либо экзоны 2, 3, 4 гена *KRAS*, в которых необходимо анализировать мутации. Конкретные мутации, которые необходимо анализировать в упомянутых рекомендациях не обозначены. Дело в том, что в широко цитируемых работах по анализу влияния мутаций на результаты анти-EGFR терапии для выявления мутаций использовался достаточно экзотический метод BEAMing [3], основанный на гибридиза-

ции ДНК из опухолей пациентов с «референсными» ПЦР-фрагментами гена *KRAS*, которые соответствовали экзонам 2, 3, 4 гена *KRAS*. При наличии мутаций формировались неспаренные основания, которые избирательно расщеплялись специфической нуклеазой, наличие (или отсутствие) продуктов гидролиза анализировали с использованием жидкостной хроматографии (ВЖХ). Чувствительность такого анализа очень высока — авторам удавалось выявлять менее 0,1 % минорного варианта гена в клинических образцах, однако определение конкретной мутации с использованием такого метода невозможно. На основании таких исследований в литературе (а затем и в клинических рекомендациях) закрепился неоднозначный формат необходимого анализа мутаций в экзонах или кодонах гена *KRAS* без указания конкретных мутаций.

В соответствии с такими рекомендациями до сегодняшнего дня остается неясным, надо ли анализировать все существующие мутации в соответствующих кодонах (экзонах) гена *KRAS* или можно выделить группу мутаций, связь которых с резистентностью к анти-EGFR терапии продемонстрирована в клинических исследованиях. Этот вопрос важен для клинической практики, поскольку задает рамки тестирования мутаций в гене *KRAS* у больных с колоректальным раком, обуславливает стоимость, доступность и продолжительность таких исследований.

Результаты клинических испытаний

В базе данных COSMIC [4] описаны более 100 вариантов различных мутаций в кодонах 12, 13, 59, 61, 117 и 146 гена *KRAS*. Значительная часть мутаций описана на основе единичных или редких находок. Понятно, что данных о клинической значимости большинства мутаций не существует.

В рекомендациях ESMO [5] напрямую не приводится список мутаций в гене *KRAS*, которые необходимо анализировать перед использованием анти-EGFR терапии, упоминаются лишь мутации в экзонах 2, 3, 4 и приведена отсылка к двум исследованиям [3, 6].

При рассмотрении одного из этих исследований — работы J.Y. Douillard и соавт. [6] видно, что в анализируемую группу пациентов с мутациями в 3 экзоне были включены 17 пациентов с мутацией Q61H, 5 пациентов с мутацией Q61R, 2 пациента с мутацией Q61L и 1 пациент с мутацией Q61K. Кроме того, в исследовании участвовали пациенты с мутациями в 4 экзоне, а именно 26 пациентов с мутацией A146T, 7 пациентов с мутацией K117N, 2 пациента с мутацией A146V и 1 пациент с мутацией A146P. Таким образом, в исследовании принимали участие па-

циенты с 8 различными мутациями в кодонах 61, 117 и 146. Все пациенты с мутациями в 3 и 4 экзоне рассматривались как единая группа, при этом почти 80 % всех пациентов этой группы составляли пациенты с мутациями Q61 и с мутацией A146T. В исследовании не было пациентов с мутацией в 59 кодоне. В обсуждении автор упоминает другие исследования [7–9], где принимали участие и пациенты с мутацией в 59 кодоне, и полученные результаты лечения с применением анти-EGFR терапии «имели незначительные различия с пациентами без мутаций». Нам не удалось обнаружить четких клинических данных для пациентов с мутациями в 59 кодоне в упомянутых публикациях.

В описании результатов исследования C. Bokemeyer и соавт. [3] обозначено, что используемая техника анализа позволяла выявить мутации A59T, Q61H, Q61L, K117N, A146T, A146V, 14 пациентов были с мутациями в 3 экзоне и 24 — с мутациями в 4 экзоне. В результатах анализа отмечено, что пациент с мутацией в 59 экзоне, отнесенный к группе, толерантной к анти-EGFR терапии, имел дополнительно мутацию в 12 экзоне в гене *NRAS*. Судя по частотам встречаемости мутаций в 59 экзоне [10, 11] есть основания полагать, что это был единственный пациент с мутацией в 59 экзоне. Учитывая хорошо известную значимость мутаций в 12 кодоне гена *NRAS*, клинические данные этого пациента вряд ли можно однозначно ассоциировать исключительно с мутацией в 59 кодоне гена *KRAS*.

Были проведены другие клинические исследования, в которых, наряду с пациентами с мутациями во втором экзоне, включены пациенты с мутациями в 3 экзоне (кодона 59, 61) и в 4 экзоне (кодона 117, 146). Проведенные исследования не позволили дать однозначного ответа на вопрос о значимости мутаций в 3 и 4 экзоне для выбора анти-EGFR терапии. Ни в исследовании OPUS [3], где среди всех пациентов с мутациями в гене *KRAS* был выявлен 31 пациент с мутациями в экзонах 3 и 4, ни в исследовании CRYSTAL [12], где среди 430 пациентов с мутациями в гене *KRAS* были выявлены 63 пациента с мутациями в 3 и 4 экзоне, не было выявлено статистически значимого влияния этих мутаций на терапевтический эффект анти-EGFR терапии. Авторы отмечают, что, возможно, четких результатов не получено из-за сравнительно небольшой выборки пациентов с мутациями в 3 и 4 экзонах. Аналогичные результаты были продемонстрированы при интеграции результатов нескольких подобных клинических испытаний в мета-анализе [13].

По сути, остается неясным вопрос — какие именно мутации в обозначенных кодонах являются клинически значимыми? Стоит отметить,

Характеристики мутаций в гене *KRAS*

Минимальный список мутаций гена <i>KRAS</i> , рекомендованный RUSSCO	Онкогенность		Частоты встречаемости, %		Регистрируемые мутации	
	ClinVar	Sloan Kettering Cancer Center	My Cancer Genome	Cook et al. [10]	National Cancer Institute	Mayo Clinic Laboratories
<i>KRAS</i> (2 экзон)						
c. 35 G>A(p.G12D)	O	O	12,83	12,09	+	+
c. 35 G>T(p.G12V)	O	O	8,92	9,34	+	+
c. 35 G>C(p.G12A)	O	O	1,93	1,91	+	+
c. 34 G>T(p.G12C)	O	O	3,22	2,85	+	+
c. 34 G>A(p.G12S)	O	O	1,67	1,81	+	+
c. 34 G>C(p.G12R)	O	O	0,40	0,43	+	+
c.37_38delins2(p.G12F)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 38 G>A(p.G13D)	O	O	7,33	7,12	+	+
c. 38 G>C(p.G13A)	N/A	LO	N/A	N/A	+	-
c. 37 G>T(p.G13C)	N/A	O	N/A	0,34	+	-
c. 37 G>A(p.G13S)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 37 G>C(p.G13R)	N/A	LO	N/A	0,05	+	-
c. 38 G>T(p.G13V)	N/A	O	N/A	N/A	+	-
<i>KRAS</i> (3 экзон)						
c. 176 C>A(p.A59E)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 176 C>G(p.A59G)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 175 G>T(p.A59S)	N/A	N/A	0,20	N/A	-	-
c. 175 G>A(p.A59T)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 183 A>C(p.Q61H)	O	O	0,95	0,77	-	-
c. 181 C>G(p.Q61E)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 183 A>T(p.Q61H)	N/A	O	0,95	0,77	+	+
c. 181 C>A(p.Q61K)	N/A	LO	N/A	0,27	-	+
c. 182 A>T(p.Q61L)	O	O	0,35	0,43	+	+
c. 182 A>C(p.Q61P)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 182 A>G(p.Q61R)	O	O	0,30	0,39	-	+
<i>KRAS</i> (4 экзон)						
c. 351 A>C(p.K117N)	N/A	O	0,46	0,43	-	-
c. 351 A>T(p.K117N)	LO	O	0,46	0,43	-	-
c. 349 A>G(p.K117E)	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
c. 350 A>G(p.K117R)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 436 G>C(p.A146P)	N/A	LO	0,09	N/A	-	-
c. 436 G>A(p.A146T)	N/A	O	2,57	2,46	+	+
c. 437 C>T(p.A146V)	N/A	LO	0,58	0,53	-	-

Примечание: O – Oncogenic, LO – Likely Oncogenic.

Characteristics of *KRAS* gene mutations

Minimum list of <i>KRAS</i> gene mutations, recommended by RUSSCO	Oncogenicity		Frequency, %		Mutation detected by	
	ClinVar	Sloan Kettering Cancer Center	My Cancer Genome	Cook et al.	National Cancer Institute	Mayo Clinic Laboratories
<i>KRAS</i> (2nd exon)						
c. 35 G>A(p.G12D)	O	O	12,83	12,09	+	+
c. 35 G>T(p.G12V)	O	O	8,92	9,34	+	+
c. 35 G>C(p.G12A)	O	O	1,93	1,91	+	+
c. 34 G>T(p.G12C)	O	O	3,22	2,85	+	+
c. 34 G>A(p.G12S)	O	O	1,67	1,81	+	+
c. 34 G>C(p.G12R)	O	O	0,40	0,43	+	+
c.37_38delins2(p.G12F)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 38 G>A(p.G13D)	O	O	7,33	7,12	+	+
c. 38 G>C(p.G13A)	N/A	LO	N/A	N/A	+	-
c. 37 G>T(p.G13C)	N/A	O	N/A	0,34	+	-
c. 37 G>A(p.G13S)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 37 G>C(p.G13R)	N/A	LO	N/A	0,05	+	-
c. 38 G>T(p.G13V)	N/A	O	N/A	N/A	+	-
<i>KRAS</i> (3rd exon)						
c. 176 C>A(p.A59E)	N/A	LO	N/A	N/A	-	-
c. 176 C>G(p.A59G)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 175 G>T(p.A59S)	N/A	N/A	0,20	N/A	-	-
c. 175 G>A(p.A59T)	N/A	O	N/A	N/A	-	-
c. 183 A>C(p.Q61H)	O	O	0,95	0,77	-	-
c. 181 C>G(p.Q61E)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 183 A>T(p.Q61H)	N/A	O	0,95	0,77	+	+
c. 181 C>A(p.Q61K)	N/A	LO	N/A	0,27	-	+
c. 182 A>T(p.Q61L)	O	O	0,35	0,43	+	+
c. 182 A>C(p.Q61P)	N/A	LO	N/A	0,02	-	-
c. 182 A>G(p.Q61R)	O	O	0,30	0,39	-	+
<i>KRAS</i> (4th exon)						
c. 351 A>C(p.K117N)	N/A	O	0,46	0,43	-	-
c. 351 A>T(p.K117N)	LO	O	0,46	0,43	-	-
c. 349 A>G(p.K117E)	N/A	N/A	N/A	N/A	-	-
c. 350 A>G(p.K117R)	N/A	LO	N/A	0,05	-	-
c. 436 G>C(p.A146P)	N/A	LO	0,09	N/A	-	-
c. 436 G>A(p.A146T)	N/A	O	2,57	2,46	+	+
c. 437 C>T(p.A146V)	N/A	LO	0,58	0,53	-	-

Note: O – Oncogenic, LO – Likely Oncogenic.

что клиническая значимость мутаций в кодонах 61 и 146 изучена достаточно хорошо [14], тогда как убедительных данных о клинической значимости мутаций в кодонах 59 и 117 найти не удалось. Согласно базам данных Sloan Kettering Cancer Center [15] и ClinVar [16] мутации с. 176 C>A (A59E), с. 175 G>T (A59S), с. 349 A>G (K117E), с. 350 A>G (K117R) либо не классифицируются с точки зрения онкогенности, либо их можно отнести лишь к категории «likely oncogenic» (вероятно онкогенные), соответственно, рекомендации по анализу этих мутаций для анти-EGFR терапии выглядят слабо обоснованными.

Частоты встречаемости мутаций в гене KRAS

Другим важным параметром при определении необходимого спектра анализируемых мутаций является частота встречаемости этих мутаций. В таблице приведены данные по частотам встречаемости ряда минорных мутаций в кодонах 59, 61, 117, 146 на основе базы данных My Cancer Genome [11] и на основе работы J.H. Cook и соавт. [10]. Данные по массовому параллельному секвенированию демонстрируют крайне незначительные частоты встречаемости мутаций в кодонах 59 и 117. Так, при секвенировании 4145 образцов ДНК из опухолей в работе J.H. Cook и соавт. [10] не было выявлено ни одного мутантного варианта кодона 59, а для кодона 117 было выявлено 18 пациентов с мутацией K117N и 2 пациента с мутацией K117R (суммарно — менее 0,5 %). Мутация K117E не выявлена вовсе. Аналогичные данные приведены в базе данных My Cancer Genome [11] (см. табл.).

Из таблицы видно, что частоты всех выявленных мутаций в кодоне 59 суммарно составляют не более 0,2%, в кодоне 117 — менее 1%.

Редкая мутация в кодоне 59 описана в единичном случае и среди российских пациентов. Авторы отмечают, что это единственный случай среди 2000 проанализированных образцов [17].

Что касается мутаций в 117 кодоне, то единственная мутация в этом кодоне (K117N) выявляется с частотой около 0,5 %, остальные мутации в сумме составляют менее 0,1 %. При таком незначительном количестве пациентов трудно себе представить какие-либо клинические испытания, выполненные с привлечением пациентов исключительно с такими мутациями. Соответственно, вопрос о клинической значимости этих мутаций при использовании анти-EGFR терапии остается открытым.

Интересно, что две авторитетные организации — Национальный Институт Рака (National

Cancer Institute) и Майо клиника (Mayo Clinics) в 2023–2024 гг. разместили на своих сайтах список мутаций в гене KRAS, которые необходимо тестировать в клетках опухолей при колоректальном раке [18, 19] (см. табл.). Видно, что и тот и другой список не включают мутации в кодонах 59 и 117.

В 2024 г. на сайте RUSSCO появился «Минимальный список мутаций генов RAS для тестирования при раке толстой кишки» («Приложение Б») [20].

В отличие от международных рекомендаций (ASCO, ESMO, NCCN) список указывает конкретные мутации гена KRAS, которые надо анализировать. К сожалению, какие-то обоснования выбора мутаций не приведены. Предлагаемый «минимальный» список включает как онкогенные (активирующие) мутации, так и мутации, которые классифицируются как «возможно онкогенные». Согласно базе данных Sloan Kettering Cancer Center [15] в приведенном списке из 31 мутации 11 мутаций относятся к категории «likely oncogenic» и 2 мутации вообще не классифицированы (т.е. суммарно более 40 % от общего числа мутаций не классифицируются как онкогенные). А в базе данных ClinVar [16] для 64 % мутаций из «минимального» списка не приведена классификация с точки зрения онкогенности. Все эти мутации имеют частоту встречаемости меньше 1 % (см. табл.), включение таких крайне редких мутаций с неопределенной клинической значимостью в «минимально необходимый для тестирования список» вряд ли выглядит обоснованным.

Заключение

Резюмируя приведенные данные можно заключить, что анализ минорных мутаций в гене KRAS:

- клинически обоснован для мутаций Q61H, Q61R, Q61L, Q61K в кодоне 61, 3 экзон, для мутации A146T в кодоне 146, 4 экзон [13];

- не имеет статистически значимых клинических обоснований для мутаций A146V, A146P, в 4 экзоне;

- не обоснован для мутаций в кодоне 59, т.к. мутации в этом кодоне встречаются с частотами менее 0,1 %.

В целом стоит отметить тенденцию на минимизацию списков мутаций необходимых для анализа в мире (см. табл.), что находится в противоречии к явно избыточному списку мутаций, представленному RUSSCO как «минимальный» список. Необоснованное расширение списка мутаций может привести к неопределенностям в организации выполнения анализов, к избыточному расходованию ресурсов, к некорректным

заклучениям по лечению пациентов на основании выявленных редких мутаций с неопределенной клинической значимостью.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки
Financing
 The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
 Фомин И.Н. — работа над рукописью, обсуждение статьи;
 Коваленко С.П. — концепция, написание основного текста.
Authors' contributions
 The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.
 Fomin I.N. — prepared the manuscript, conducted the discussion of the article;
 Kovalenko S.P. — provided the idea of publication, drafted the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lièvre A., Bachet J., Le Corre D., et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* American Association for Cancer Research. 2006; 66(8): 3992–3995.-DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0191.
- Allegra C.J., Rumble R.B., Hamilton S.R., et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American society of clinical oncology provisional clinical opinion update 2015. *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology. 2016; 34(2): 179-185.-DOI: 10.1200/JCO.2015.63.9674.
- Bokemeyer C., Köhne C.-H., Ciardiello F., et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer.* Pergamon. 2015; 51(10): 1243-1252.-DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.007.
- COSMIC v101, released 19-NOV-24. COSMIC / Catalogue of Somatic Mutations in Cancer.-URL: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic> (17.09.2024).
- Cervantes A., Adam R., Roselló S., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* Elsevier Ltd. 2023; 34(1): 10-32.-DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- Douillard J.-Y., Oliner K.S., Siena S., et al. Panitumumab–FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).* 2013; 369(11): 1023-1034.-DOI: 10.1056/NEJMoa1305275.
- De Roock W., De Vriendt V., Normanno N., et al. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: Implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *The Lancet Oncology.* Elsevier. 2011; 12(6): 594-603.-DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70209-6.
- Wójcik P., Kulig J., Okoń K., et al. KRAS mutation profile in colorectal carcinoma and novel mutation--internal tandem duplication in KRAS. *Pol J Pathol.* 2008; 59(2): 93-96.
- Yuen S.T., Davies H., Chan T.L., et al. Similarity of the phenotypic patterns associated with BRAF and KRAS mutations in colorectal neoplasia. *Cancer Research.* 2002; 62(22): 6451-6455.-URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/62/22/6451/509508/Similarity-of-the-Phenotypic-Patterns-Associated>.
- Cook J.H., Melloni G.E., Gulhan D.C., et al. The origins and genetic interactions of KRAS mutations are allele- and tissue-specific. *Nature Communications.* 2021; 12(1): 1808.-DOI: 10.1038/s41467-021-22125-z.
- Home — My Cancer Genome.-URL: <https://www.mycancergenome.org/> (17.09.2024).
- Ciardiello F., Lenz H.J., Kohne C.H., et al. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. 2014; 32: 3506-3506.-DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3506.
- Sorich M.J., Wiese M.D., Rowland A., et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of Oncology.* Elsevier. 2015; 26(1): 13-21.-DOI: 10.1093/annonc/mdu378.
- Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer.* 2009; 101: 715–721.-DOI: 10.1038/sj.bjc.6605177.
- KRAS | OncoKB™. Memorial Sloan Kettering Cancer Center.-URL: <https://www.oncokb.org/gene/KRAS> (16.09.2024).
- KRAS[gene] — ClinVar. National Library of Medicine (NCBI). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar> (accessed: 26.09.2024).
- Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Гвалдин Д.Ю., et al. Клинические случаи метастатического колоректального рака, ассоциированные с мутациями A146V, A59G гена KRAS. *Сеченовский вестник.* 2023; 14(2): 49-56.-DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-5. [Kit O.I., Timoshkina N.N., Gvaldin D.Yu., et al. Case report of metastatic colorectal cancer associated with KRAS A146V and A59G mutations. *Sechenov Medical Journal. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.* 2023; 14(2): 49-56.-DOI: 10.47093/2218-7332.2023.14.2.49-5 (in Rus)].
- KRAS | EOD Data SEER*RSA.National Cancer Institute (NCI). SEER Registrar Staging Assistant.-URL: [https://staging.seer.cancer.gov/eod_public/input/3.1/colon_rectum/kras/?breadcrumbs=\(~view_schema~,~colon_rectum~\)](https://staging.seer.cancer.gov/eod_public/input/3.1/colon_rectum/kras/?breadcrumbs=(~view_schema~,~colon_rectum~)) (16.09.2024).
- KRASP — Overview: KRAS Somatic Mutation Analysis, Tumor. Mayo Foundation for Medical Education and Research.-URL: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/610679#Clinical-and-Interpretive> (16.09.2024).
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13(3s2): 425-482.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482. [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. Practical recommendations RUSSCO, part 1. *Malignant Tumors.* 2023; 13(3s2): 425-482.-DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482 (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 17.10.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 22.10.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Иван Николаевич Фомин / Ivan N. Fomin / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2794-0604>

Сергей Петрович Коваленко / Sergey P. Kovalenko/ ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-4239>





© Н.П. Беляк^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, Г.А. Раскин^{1,3}, С.И. Кутукова^{2,4},
А.В. Андросова^{1,2}, Н.В. Смирнова², А.А. Варанкина², С.А. Наталенко^{1,2}

Опухоли желудочно-кишечного тракта с признаками микросателлитной нестабильности: опыт одного центра

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация
³Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина», Санкт-Петербург, Российская Федерация
⁴Федеральное 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

© Natalia P. Belyak^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Grigoriy A. Raskin^{2,3}, Svetlana I. Kutukova^{2,4},
Aleksandra V. Androsova^{1,2}, Natalia V. Smirnova², Anna A. Varankina³, Sofia A. Natalenko^{1,2}

Gastrointestinal Tract Tumors with Microsatellite Instability: A Single-Center Experience

¹St. Petersburg State University, St. Petersburg, the Russian Federation
²SPb SBH 'City Clinical Oncology Dispensary', St. Petersburg, the Russian Federation
³Medical Institute named after Berezin Sergey, St. Petersburg, the Russian Federation
⁴First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Развитие микросателлитной нестабильности в результате герминативной или спорадической мутации в генах системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) является ключевым звеном в запуске механизмов канцерогенеза посредством формирования опухолевых неоантигенов, представляющих собой мишени для Т-лимфоцитов, что, в конечном счете, обуславливает высокую иммуногенность данных опухолей и их чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Цель. Определение клинико-морфологических особенностей опухолей желудка, ободочной и прямой кишки с выявленной микросателлитной нестабильностью.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ было включено 76 пациентов с установленным dMMR (36 пациентов больных колоректальным раком и 42 пациента со злокачественными новообразованиями желудка).

Результаты. Общими характеристиками для вышеописанных опухолей являются: местно-распространенный характер процесса (T3-T4, N2-N3), осложненное течение заболевания, превалирующее при иммуногистохимическом (ИГХ) тестировании выпадение белков PMS2, MLH1, прогрессирование и низкая частота достижения объективного ответа на фоне проводимой полихимиотерапией (ПХТ), высокая эффективность иммунотерапии (ИТ) в монорежиме или в комбинации с ПХТ (уровень контроля над заболеванием (65 % и 73,68 % для опухолей желудка и КРР соответственно)), медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, завершивших лечение ингибиторами контрольных точек, не достигнута как в группе рака желудка, так и в группе колоректального рака.

Introduction. The development of microsatellite instability as a result of germline or sporadic mutations in the genes of the mismatched nucleotide repair (MMR) system is a key link in triggering the mechanisms of carcinogenesis through the formation of tumor neoantigens that are targets for T lymphocytes, which ultimately determines the high immunogenicity of these tumors and their sensitivity to immune checkpoint inhibitors.

Aim. To determine the clinical and morphological characteristics of gastric, colon and rectal tumors with microsatellite instability.

Materials and Methods. The retrospective analysis included 76 patients with established dMMR (36 patients with colorectal cancer and 42 patients with gastric malignancies).

Results. Common characteristics for the above described tumors are: locally advanced nature of the process (T3-T4, N2-N3), complicated course of the disease, predominant in IHC testing, loss of PMS2, MLH1 proteins, progression and low rate of achieving objective response against the background of PCT, high efficacy of IT alone or in combination with PCT (disease control rate (65 % and 73.68 % for gastric and colorectal cancer, respectively); median progression-free survival in patients who completed treatment with checkpoint inhibitors was not as high as in the gastric and colorectal cancer groups).

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность; система репарации неспаренных оснований ДНК; иммуногистохимический анализ; опухоли желудочно-кишечного тракта; ингибиторы контрольных точек иммунитета

Для цитирования: Беляк Н.П., Орлова Р.В., Раскин Г.А., Кутукова С.И., Андросова А.В., Смирнова Н.В., Варанкина А.А., Наталенко С.А. Опухоли желудочно-кишечного тракта с признаками микросателлитной нестабильности: опыт одного центра. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 143-154.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-143-154

Keywords: microsatellite instability; DNA mismatch repair system; immunohistochemical analysis; gastrointestinal tumors; immune checkpoint inhibitors

For Citation: Natalia P. Belyak, Rashida V. Orlova, Grigoriy A. Raskin, Svetlana I. Kutukova, Aleksandra V. Androsova, Natalia V. Smirnova, Anna A. Varankina, Sofia A. Natalenko. Gastrointestinal tract tumors with microsatellite instability: a single-center experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 143-154. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-143-154

✉ Контакты: Беляк Наталья Петровна, drnpb@mail.ru

Введение

Микросателлиты — короткие, tandemные повторы в дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК) (состоят менее чем из 10 нуклеотидов), располагающиеся преимущественно в некодирующих частях генома. Микросателлиты гипермутабельны, что, с одной стороны, оказывает огромное влияние на процесс эволюции и формирование генофонда, а с другой, приводит к появлению генетических дефектов преимущественно в результате нарушения процессов репликации ДНК (образование некоплементарных пар нуклеотидов, мутации сдвига рамки считывания и проскальзывание полимеразы) [5].

Для устранения данных ошибок существует система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair system, MMR). Система MMR включает в себя белки MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2. Наибольшее применение в клинической практике нашли белки MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 [5]. Появление герминативной или спорадической мутации в данных генах приводит к дефициту системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов и накоплению в микросателлитах mismatch-ошибок, что и называется микросателлитной нестабильностью. Герминативные мутации в системе dMMR приводят к развитию синдрома Линча, наличие которого в свою очередь повышает риск развития ряда опухолей: колоректального рака, рака эндометрия, желудка, предстательной железы, яичников, молочной железы, поджелудочной железы [5, 6, 7]. Однако большая часть мутаций в системе MMR носит спорадический характер [1].

Развитие микросателлитной нестабильности в результате вышеописанных мутаций является ключевым звеном в запуске механизмов канцерогенеза посредством формирования опухолевых неоантигенов, представляющих собой мишени для Т-лимфоцитов, что, в конечном счете, обуславливает высокую иммуногенность данных опухолей и их чувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунитета [4]. Цель — определение клинико-морфологических особенностей опухолей желудка, ободочной и

прямой кишки с выявленной микросателлитной нестабильностью.

Материал и методы

Всего в ретроспективный анализ было включено 76 пациентов с установленным dMMR (36 пациентов больных колоректальным раком и 42 пациента со злокачественными новообразованиями желудка). Определение дефицита системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов осуществлялось иммуногистохимическим методом и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Изучалась экспрессия белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6, при отсутствии окрашивания хотя бы одного из белков устанавливался статус микросателлитной нестабильности. В случае изолированной потери одного белка, согласно алгоритму тестирования, выполнялся подтверждающий ПЦР анализ.

Результаты

Колоректальный рак. Под нашим наблюдением находилось 36 пациентов с верифицированным колоректальным раком I-IV стадий, в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст $57,3 \pm 14,2$ (95 % ДИ 52,5–62,1), получавших лечение и наблюдение в период с января 2019 г. по настоящее время.

По первичной локализации у 16 (44,4 %) пациентов опухоль располагалась в левых отделах толстой кишки, правостороннее расположение опухолей наблюдалось также у 16 (44,4 %) пациентов, у 4 (11,1 %) пациентов отмечался первично-множественный характер заболевания с поражением как левых, так и правых отделов толстого кишечника. Всего у 8 (22,2 %) пациентов отмечен первично-множественный характер заболевания.

При анализе распространенности процесса установлено, что отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявлены у 10 (27,8 %) пациентов, местнораспространенный процесс наблюдался у 26 (72,2 %) больных.

Радикальное хирургическое лечение выполнено 27 из 36 (75,0 %) пациентов.

При оценке размеров первичной опухоли степень распространения T4 отмечена у 17 пациентов (47,2 %), T3 — у 16 пациентов (44,4 %), T2 — у 3 пациентов (8,3 %), T1 — не отмечено ни у кого. При оценке распространения опухоли в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) получено следующее: N2 статус наблюдался у 16 пациентов (44,4 %), N1 — у 10 пациентов (27,8 %), N0 — у 6 пациентов (16,7 %), у 4 (11,1 %) статус поражения ЛУ не известен, в связи с проведением первичного хирургического вмешательства в хирургическом стационаре общего профиля.

При оценке морфологических характеристик опухоли нами отмечено следующее распределение результатов гистологических заключений: G1-2 дифференцировка наблюдалась у 22 (61,1 %) пациентов, G3-4 — у 12 (33,3 %) пациентов, у 2 (5,6 %) пациентов данный показатель не определялся. Муцинозный компонент в опухоли отмечен в 5 (13,9 %) образцах, перстневидноклеточный в 3 (8,3 %) образцах. Полное иммуногистохимическое исследование на предмет оценки экспрессии всех 4 белков системы MMR выполнено 21 (58,3 %) пациенту. Остальным 15 пациентам определялась либо экспрессия только 2 белков с помощью ИГХ исследования или статус MSI был определен с помощью ПЦР. Нами получены следующие результаты: у 12/21 (57,1 %) пациентов выявлена утрата белков PMS2, MLH1, у 3 (14,3 %) пациентов — MSH2 и MSH6, у 3 (14,3 %) пациентов PMS2, у 2 (9,5 %) пациентов утрата белка MSH2, один (4,8 %) пациент — с утратой белка MSH6.

Осложнения заболевания на момент постановки диагноза отмечены у 24 (66,7 %) пациентов. У 12/24 (50,0 %) наших пациентов наблюдалось нарушение кишечной проходимости, анемия различной степени тяжести — у 19 (79,2 %) пациентов, кишечное кровотечение возникло у 6 (25,0 %) пациентов, толстокишечный свищ, паратуморозный абсцесс — у 1 (4,2 %) пациента, перфорация кишки — у 1 (4,2 %) пациента. По результатам лабораторных исследований до начала лекарственной терапии анемия 1 ст. наблюдалась у 12/19 пациентов (63,2 %), 2 ст. — у 7/19 пациентов (36,8 %), анемия 3 и 4 ст. не отмечены ни у одного из пациентов.

Лекарственное лечение получили 33 (91,7 %) из 36 больных. Трех пациентам было проведено только радикальное хирургическое лечение.

Из них 24/33 (72,7 %) пациента получили противоопухолевое лекарственное лечение (как часть комплексного, так и паллиативного лечения). Четырнадцать пациентов из 33 (42,4 %) получили адьювантную ПХТ (FOLFOX/XELOX), 5/33 (15,2 %) получили химиотерапию в комбинации с лучевой терапией с последующей кон-

солидирующей ХТ. Из 19/33 (57,6 %) пациентов, получавших в рамках комплексного лечения адьювантную, консолидирующую ХТ или ХЛТ, прогрессирование заболевания наступило у 11 (57,9 %) больных.

Иммунотерапия проводилась 21/33 (63,6 %) пациентам в первой и последующих линиях лечения: 14/21 (66,7 %) получили ИТ в рамках 1 линии лечения (10 пациентов получали пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 21 день, 4 пациента получали комбинацию ниволумаба в дозе 3 мг/кг 1 раз в 14 дней в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг 1 раз в 21 день до 4 введений с последующим переходом на поддерживающие введения ниволумаба в дозе 3 мг/кг 1 раз в 14 дней до прогрессирования или непереносимой токсичности), 5/21 пациента (23,8 %) получали пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 21 день в рамках 2 линии, и 2/21 (9,5 %) пациента получали пембролизумаб в дозе 200 мг 1 раз в 21 день в рамках 3 линии противоопухолевого лекарственного лечения. Частота объективного ответа составила 57,1 % (12/21). Контроль над заболеванием достигнут у 14/21 пациентов (66,7 %). У 2 (9,5 %) пациентов отмечена стабилизация процесса, у 10 (47,6 %) пациентов — частичный регресс, полный патоморфологический регресс отмечен у 1 (4,8 %) пациента, полный метаболический ответ зарегистрирован у 1 (4,8 %) пациента, прогрессирование в процессе иммунотерапии — у 2 (9,5 %) пациентов, у 3 (14,3 %) пациентов эффект лечения на момент среза данных не оценен. Всего 6 (31,6 %) пациентов планомерно завершили ИТ и в настоящее время находятся под наблюдением без признаков прогрессирования.

Ребиопсии первичной опухоли и метастатического очага выполнялась 1 пациенту: опухолевых клеток в биоптатах не обнаружено.

У больных с местнораспространенной формой заболевания ($n = 26$) медиана времени до прогрессирования после проведенного комплексного лечения составила 10,0 мес. (95 % ДИ 7,0–13,0). При проведении многофакторного анализа только III стадия заболевания значимо ($p = 0,003$) увеличивала риск прогрессирования заболевания.

При наличии первично-метастатического процесса или при прогрессировании заболевания, те пациенты, которым была назначена в рамках 1 линии лечения иммунотерапия ($n = 14/21$), имели значимое преимущество по выживаемости без прогрессирования (ВБП) ($p = 0,002$) (рис. 1).

Медиана ВБП в группе больных, получивших ИТ, на момент среза данных, не достигнута. Медиана ВБП в группе больных, получивших в рамках 1 линии ХТ+/-таргетную терапию, составила 8,0 мес. (95 % ДИ 5,7–10,3).

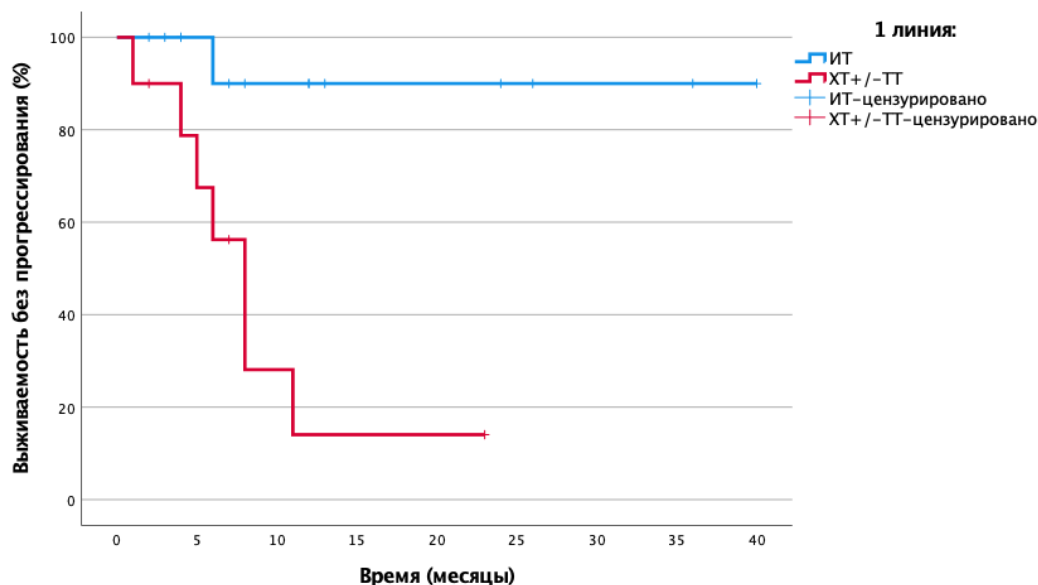


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов (n = 26) с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности на 1 линии терапии

Fig. 1. Progression-free survival of patients (n = 26) with MSI-H colorectal cancer on the 1st line of therapy

Рак желудка. Под нашим наблюдением находилось 42 пациента с верифицированным раком желудка I-IV стадий в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст $57,3 \pm 14,2$ (95 % ДИ 52,5–62,1), получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

При оценке локализации процесса выявлено следующее: в теле желудка опухоль определялась у 24 (57,14 %) пациентов, в антральном отделе — у 16 (38 %) пациентов, в кардиальном отделе — лишь у 2 (4,7 %) пациентов. Первично-множественный характер заболевания отмечен у 6 (14,28 %) пациентов.

При анализе распространенности процесса установлено, что отдаленные метастазы на момент постановки диагноза выявлены у 10 (23,8 %) пациентов, местнораспространенный процесс наблюдался у 32 (76,2 %).

Хирургическое вмешательство проведено 29 (69 %) пациентам.

При оценке размеров первичной опухоли степень распространения T4 отмечена у 20 пациентов (47,6 %), T3 — у 19 пациентов (45,2 %), T2 — у 3 пациентов (7,1 %), T1 — ни у одного. N0 статус ЛУ наблюдался у 3 (7,1 %) пациентов, N1 — у 18 (42,9 %) пациентов, N2 — у 10 (23,8 %) пациентов, N3 — у 11 (26,2 %) пациентов.

При оценке морфологических характеристик опухолей получены следующие результаты: дифференцировка опухоли G1-G2 наблюдалась у 20 (47,6 %) пациентов, G3 — у 18 (42,8 %) пациентов, у 4 пациентов данный показатель не определен. Муцинозный компонент в опухоли отмечен у 2 пациентов (4,7 %), перстневидно-

клеточный — у 4 пациентов (9,5 %). Данные по ИГХ оценке экспрессии всех белков MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 доступны у 28 пациентов. Остальным 14 пациентам определялась либо экспрессия только 2 белков с помощью ИГХ исследования, или статус MSI был определен с помощью ПЦР. В 15 (53,6 %) случаях выявлена утрата белков PMS2, MLH1, в 3 (10,7 %) случаях — утрата белков MSH2, MSH6, в 9 (32,1 %) случаях — утрата только 1 белка PMS2, утрата белков PMS2 и MSH6 — в 1 (3,6 %) случае. Уровень экспрессии PD-L1, выраженный индексом CPS, варьировал от 0 до 100, медиана уровня CPS составила 7.

Осложнения заболевания на момент постановки диагноза отмечены у 30 пациентов (71,4 %): кровотечение из опухоли наблюдались у 5 (16,6 %) пациентов, опухолевый стеноз — у 2 (6,6 %) пациентов, дисфагия — у 2 (6,6 %), анемия — у 28 (93,3 %). Лабораторные показатели пациентов перед началом лечения были следующими: анемия 1 ст. отмечена у 14 (50 %) пациентов, анемия 2 ст. — у 6 (21,4 %) пациентов, анемия 3 ст. выявлена у 5 (17,8 %) пациентов, анемия 4 ст. — у 3 (10,7 %) пациентов.

Лекарственное лечение получили 36/42 (85,7 %) пациентов. Из них 17/36 (47,2 %) человек получили химиотерапевтическое лечение (в рамках комплексного радикального лечения FLOT или mFOLFOX6). При оценке эффекта ПХТ получены следующие результаты: 5 (29,4 %) пациентов прогрессировали в процессе или после завершения ПХТ, 12 (80,6 %) пациентов завершили ПХТ в рамках радикального лечения и в настоящее время находятся под наблюдением без признаков прогрессирования.

Всего иммунотерапию в монорежиме пембролизумаб 200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день или комбинацию ниволумаба в дозе 240 мг с химиотерапией в режиме mFOLFOX6 получили 20/36 (55,6 %) пациентов с первично метастатическим процессом, или при прогрессировании местнораспространенного заболевания после завершения радикального комплексного лечения. Контроль над заболеванием достигнут в 13 случаях (65,0 %). Частота объективного ответа составила 60,0 %. Химиоиммунотерапия проведена 10 (50 %) пациентам, при оценке эффекта которой получены следующие результаты: частичный регресс отмечен у 2 (20 %) пациентов, полный регресс — у 5 (50,0 %) пациентов, стабилизация заболевания наблюдалась лишь у 1 (10 %), прогрессирование также отмечено у 1 (10 %) пациента, и у 1 (10 %) пациента эффект лечения на момент среза данных не оценен. Моноиммунотерапию получили также 10 (50 %) пациентов. При оценке эффективности терапии частичный регресс наблюдался у 3 (30,0 %) пациентов, полный патоморфологический регресс зарегистрирован у 2 (20 %) пациентов, прогрессирование процесса отмечено у 3 (30,0 %) пациентов, стабилизации процесса не отмечено ни у кого, у 2 (20,0 %) пациентов эффект не оценен.

Ребиопсия первичной опухоли для подтверждения полного патоморфологического регресса выполнялись 2 пациентам, у остальных пациентов полный регресс подтвержден по результатам исследования операционного материала. Девять человек в настоящее время планомерно завершили лечение и находятся под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования процесса.

При наличии первично-метастатического процесса или при прогрессировании заболева-

ния, те пациенты, с которым была назначена в рамках 1 линии лечения иммунотерапия, имели значимое преимущество по выживаемости без прогрессирования ($p = 0,010$) (рис. 2).

Медиана ВБП в группе больных, получивших ИТ ($n = 20$), на момент среза данных, не достигнута. Медиана ВБП в группе больных ИТ ($n = 20$), получивших в рамках 1 линии ХТ+/-таргетную терапию составила 5,0 мес. (95 % ДИ 3,2–6,8).

Клинический случай 1. Пациент А., 80 лет. В июле 2019 г., в связи с дообследованием по поводу генеза анемии 2 ст. при фиброгастроуденоскопии (ФГДС), выявлена инфильтрация пилоробульбарного отдела желудка, компенсированный стеноз пилорического канала. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований обнаружена низкодифференцированная аденокарцинома с признаками dMMR/MSI-H (CPS = 50), HER2 отрицательная.

Выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости в июле 2019 г. Инфильтративных изменений в легких не обнаружено. Выявлено новообразование антрального отдела, малой кривизны и передней стенки желудка, распространяющееся на заднюю стенку, преимущественно на препилорический отдел. Имелись признаки локального перехода образования на большой сальник, гепатодуоденальную связку с периваскулярным ростом и признаками лимфоваскулярной инвазии. Многочисленные забрюшинные ЛУ сливались между собой в конгломераты размерами до 40×29 мм с частичным вовлечением почечных артерий. Также билобарно обнаружены немногочисленные очаговые образования в печени до 10 мм. Высказано подозрение на перитонеальный канцероматоз (рис. 3).

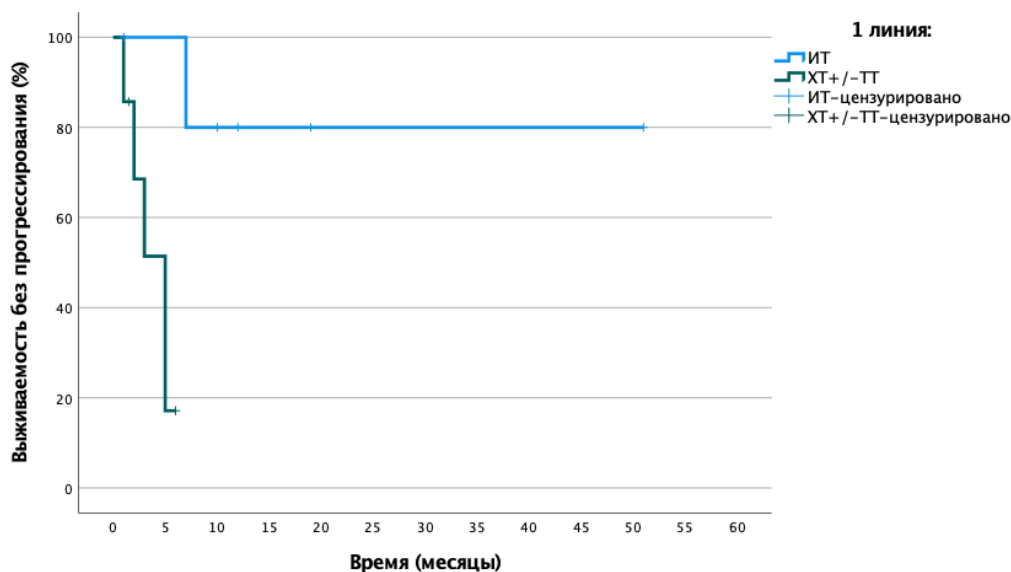


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов ($n = 13$) с диагнозом метастатический рак желудка с признаками микросателлитной нестабильности на 1 линии терапии

Fig. 2. Progression-free survival of patients ($n = 13$) with MSI-H gastric cancer in first-line therapy



Рис. 3. Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости у пациента 80 лет с диагнозом метастатический рак желудка с признаками микросателлитной нестабильности (июль 2019 г., до лечения)
Fig. 3. Results of a CT scan of the abdomen in an 80-year-old patient with metastatic MSI-H gastric cancer (July 2019, before treatment)

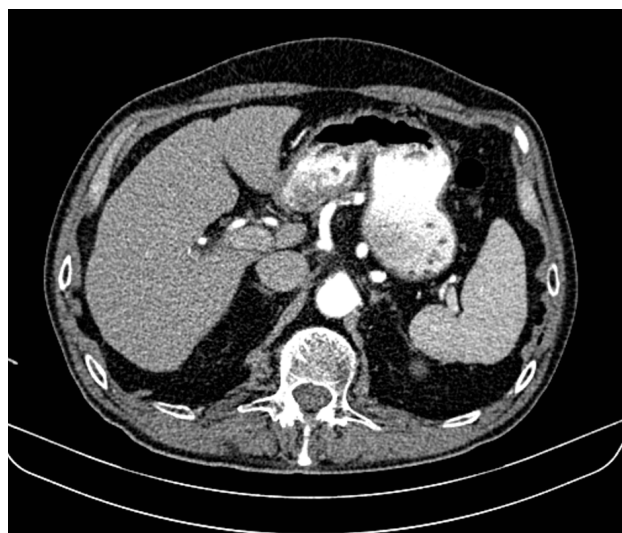
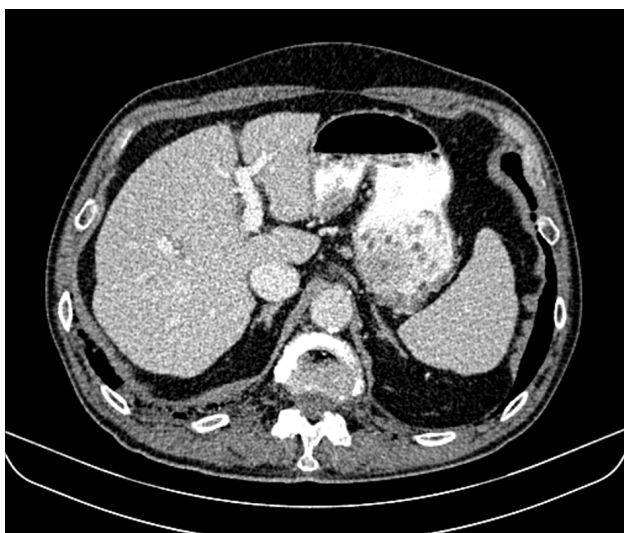


Рис. 4. Частичный регресс по данным компьютерной томографии органов брюшной полости на фоне иммунотерапии пембролизумабом у пациента 81 года с диагнозом метастатический рак желудка с признаками микросателлитной нестабильности (декабрь 2021 г.; выживаемость без прогрессирования составила 25+ мес.)
Fig. 4. Partial response according to abdominal CT scan during immunotherapy with pembrolizumab in an 81-year-old patient diagnosed with MSI-H metastatic gastric cancer (December 2021; progression-free survival was 25+ months)

В результате обследования был установлен диагноз рака антрального отдела желудка (с) T4aN3вM1. По решению онкологического консилиума, учитывающего молекулярно-генетический профиль опухоли, а также возраст пациента, выраженность сопутствующей патологии (в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ), фибрилляция предсердий (ФП), постоянная форма), ограничивающей проведение ПХТ, была начата ИТ 1 линии пембролизумабом. С сентября 2019 г. по декабрь 2021 г. проведено 29 циклов ИТ 1 линии по схеме пембролизумаб в монорежиме с максимальным эффектом частичный регресс (рис. 4). Осложнений лечения не зарегистрировано.

Для оценки метаболической активности остаточной опухолевой ткани выполнено позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) в марте 2022 г., по результатам которого выявлено умеренное повышение уровня метаболической активности в проекции выходного отдела желудка и двух ЛУ брюшной полости, без значимой динамики в сравнении с предшествующим исследованием.

Для морфологической оценки патоморфологического регресса выполнена эзофагогастро-дуоденоскопия — эндоскопические признаки полного регресса опухоли. По результатам гистологического исследования, опухолевых клеток не выявлено.

Пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования процесса по настоящее время (выживаемость без прогрессирования составила 25+ мес.).

Клинический случай 2. Пациент А., 62 лет. В декабре 2021 г. госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи, в связи с явлениями острой кишечной непроходимости в дежурный хирургический стационар, где в экстренном порядке выполнена обструктивная резекция левой половины ободочной кишки. Верифицирована аденокарцинома, low grade толстой кишки, врастающая в субсерозу.

Установлен диагноз рака селезеночного изгиба ободочной кишки pT3NxM0. Аджьювантная химиотерапия не проводилась, в связи с истечением сроков после хирургического лечения.

С июля 2022 г. у пациента отмечено появление эпизодов субфебрильной лихорадки. По результатам КТ органов брюшной полости от 08.2022 г. в проекции селезенки выявлена неоднородная инфильтрация с включениями, воздушной полостью в структуре, с тенденцией к отграничению и с распространением в параколическую клетчатку размерами 125 × 98 × 96 мм. Опухоль распространяется на большую кривизну желудка, вызывая утолщение стенки толщиной до 37 мм. По передней брюшной стенке справа отмечается округлое образование размерами 10 × 9 мм (рис. 5).

По результатам иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, выявлены признаки dMMR/MSI-H (не экспрессируется MLH1) и мутация *G12D* в 12 кодоне гена *KRAS*.



Рис. 5. Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости у пациента 62 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности (август 2022 г., до лечения)
Fig. 5. Results of a CT scan of the abdomen of a 62-year-old patient with metastatic MSI-H colorectal cancer (August 2022, before treatment)

По решению мультидисциплинарной комиссии, с учетом выявленного прогрессирования заболевания, его распространенности (массивный опухолевый конгломерат в левом подреберье, вовлекающий близлежащие петли кишки и дистальные отделы желудка, поджелудочную железу), ограничивающей проведение хирургического лечения, биологического статуса опухоли (dMMR/MSI-H), соматического статуса пациента ECOG-2 (обусловлен болевым синдромом), рекомендована 1 линия иммунотерапии пембролизумабом.

С 12.10.2022 пациенту выполнено 15 введений пембролизумаба с промежуточным эффектом частичный регресс.

По результатам КТ органов брюшной полости (ОБП) от 08.2023, поддиафрагмально слева сохраняется инфильтрат 79 × 46 мм, распространяется на большую кривизну желудка, брюшину, диафрагму слева и по левому фланку брюшной полости. Желудок деформирован, стенки утолщены. Парагастральная и внутрибрюшинная клетчатка слева инфильтрирована. По брюшине сохраняются образования. Эффект лечения оценен как частичный регресс (рис. 6).

С учетом достигнутого частичного ответа на фоне ИТ, отсутствия, по данным КТ, абсолютных признаков нерезектабельности рецидивного образования левой поддиафрагмальной области, пациенту выполнена комбинированная операция в ноябре 2023 г. в следующем объеме: удаление внеорганного рецидива опухоли с корпоро-каудальной резекцией поджелудочной железы, sleeve-резекцией желудка, резекцией левого купола диафрагмы и восстановлением непрерывности толстой кишки.



Рис. 6. Частичный регресс, по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, на фоне иммунотерапии пембролизумабом у пациента 63 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности (август 2023 г.)
Fig. 6. Partial regression according to abdominal CT scan during immunotherapy with pembrolizumab in a 63-year-old patient with metastatic MSI-H colorectal cancer (August 2023)

По результатам гистологического исследования выявлен полный патоморфологический регресс I степени по Mandard. В краях резекции признаков опухолевого поражения не обнаружены. ЛУ также без признаков опухолевого поражения.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания (время без прогрессирования составило 22+ мес.).

Клинический случай 3. Пациент Е., 37 лет. В июле 2022 г., в связи с дообследованием по поводу генеза кровянистых выделений из прямой кишки, выполнена ректороманоскопия, по результатам которой выявлено образование среднеампулярного отдела прямой кишки. По результатам гистологического исследования материала выявлена аденокарцинома толстой кишки, low grade.

При КТ органов брюшной полости и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза (ОМТ) от августа 2022 г. визуализированы патологические образования в печени

метастатического характера ($n = 8$), расположенные билобарно, и образование средне/верхнеампулярного отделов прямой кишки mT3d/T4aN2 (CRM+ за счет прилегания лимфатического узла/EMVI+). По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружена мутация G13D в 13 кодоне гена KRAS.

Диагноз был установлен как рак среднеампулярного отдела прямой кишки cT4aN2M1 (her).

По решению онкологического консилиума пациенту начат ПХТ 1 линии в режиме FOLFOX + бевацизумаб. С 02.09.2022 проведено 3 цикла ПХТ 1 линии, по результатам контрольных обследований зарегистрировано прогрессирование процесса за счет роста образований печени до 64×46 мм и появления линзовидного образования между передней поверхностью прямой кишки и задней поверхностью предстательной железы размерами $47 \times 15 \times 25$ мм (рис. 7, 8).

В октябре 2022 г. получены результаты иммуногистохимического исследования на предмет MSI, выявлена утрата ядерной экспрессии MLH1 и PMS2.

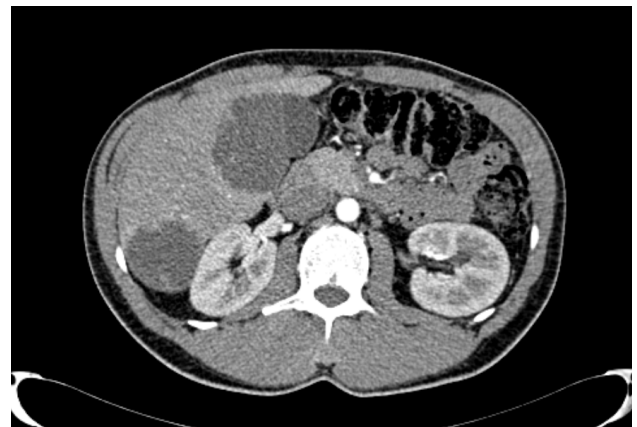
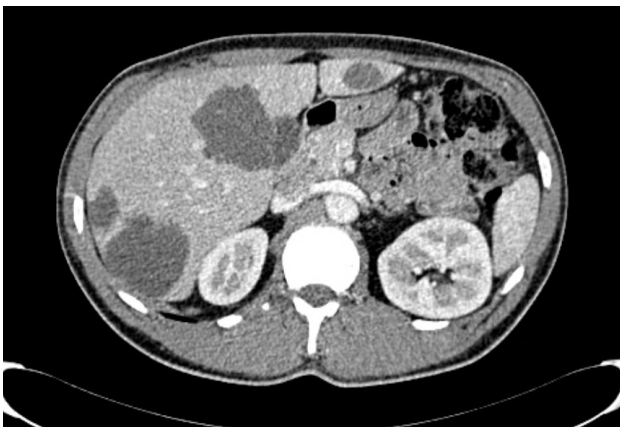


Рис. 7. Результаты компьютерной томографии органов брюшной полости у пациента 37 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности (октябрь 2022 г., после 3-х циклов FOLFOX + бевацизумаб)
Fig. 7. Results of abdominal CT scan in a 37-year-old patient diagnosed with metastatic MSI-H colorectal cancer (October 2022, after 3 cycles of FOLFOX + bevacizumab)

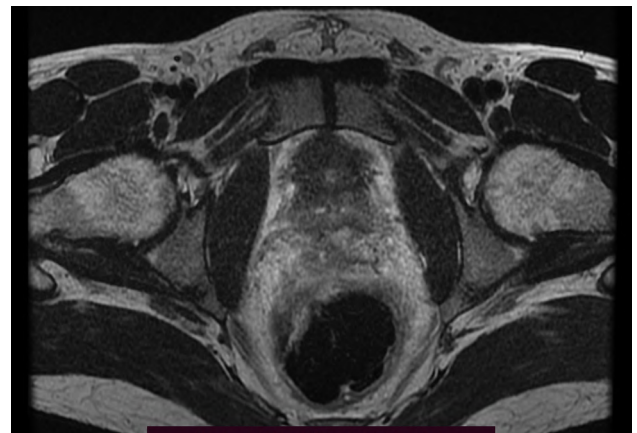
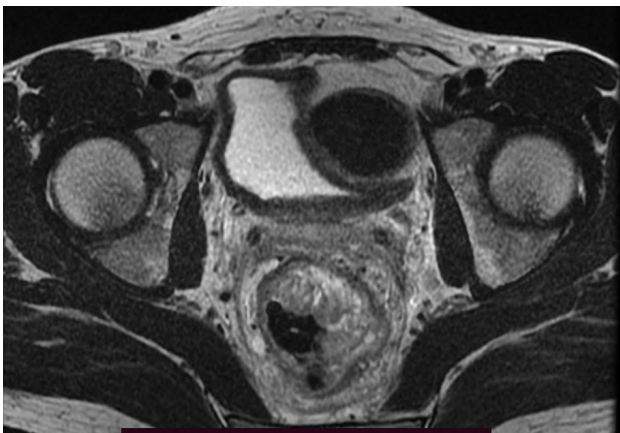


Рис. 8. Результаты магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости у пациента 37 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности (октябрь 2022 г., после 3-х циклов FOLFOX + бевацизумаб)
Fig. 8. Results of abdominal MRI in a 37-year-old patient diagnosed with metastatic MSI-H colorectal cancer (October 2022, after 3 cycles of FOLFOX + bevacizumab)

С учетом результатов ИГХ, прогрессирования процесса по результатам контрольных обследований, пациенту начата 2 линия системного лечения пембролизумабом в монорежиме.

С ноября 2022 г. выполнено 14 введений пембролизумаба с максимальным эффектом частичный регресс (образование между передней поверхностью прямой кишки и задней поверхностью предстательной железы регрессировало полностью). По результатам контрольных обследований (КТ ОБП и МРТ ОМТ от сентября 2023 г.) сохраняются очаги в печени до 21×11 мм, а также опухоль средне- и верхнеампулярного отделов прямой кишки с выраженным муцинозным компонентом. МР-стадия T4a (CRM+, EMVI+) (рис. 9, 10).

С целью определения патоморфологического регресса в октябре 2023 г. пациенту выполнена чрескожная биопсия опухоли печени под

контролем ультразвукового исследования, по результатам которой опухолевой ткани не обнаружено. Гистологический материал был представлен столбиками фиброзной ткани с полями бесклеточного муцина и очаговой лимфоидной инфильтрацией в биоптате.

Помимо этого, пациенту проведена видеокOLONоскопия: в просвете верхнеампулярного отдела прямой кишки сохраняется стенозирующая опухоль (рис. 11). По результатам гистологического исследования биоптатов опухолевых клеток не выявлено, фрагменты грануляционной ткани с участками слизистой оболочки толстой кишки (рис. 12).

С целью оценки метаболической активности метастазов и первичной опухоли пациенту выполнено ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ: патологическая активность стенки среднеампулярного отдела прямой кишки $38,4 \times 13,3$ мм, SUV max 13,50 (рис. 13).



Рис. 9. Частичный регресс, по данным компьютерной томографии органов брюшной полости, на фоне иммунотерапии пембролизумабом у пациента 38 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности (сентябрь 2023 г.)

Fig. 9. Partial response according to abdominal CT scan data during immunotherapy with pembrolizumab in a 38-year-old patient with metastatic MSI-H colorectal cancer (September 2023)

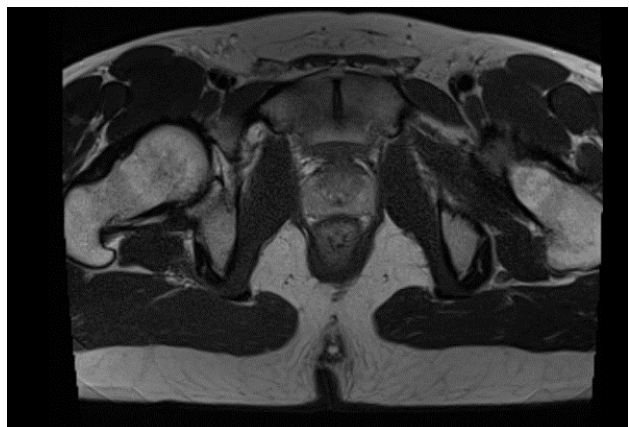


Рис. 10. Частичный регресс, по данным магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, на фоне иммунотерапии пембролизумабом у пациента 38 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности; МР-стадия T4a (CRM+, EMVI+) (сентябрь 2023 г.)

Fig. 10. Partial response according to abdominal magnetic resonance imaging during immunotherapy with pembrolizumab in a 38-year-old patient diagnosed with metastatic MSI-H colorectal cancer; MR stage T4a (CRM+, EMVI+) (September 2023)

В настоящее время пациент продолжает получать иммунотерапию пембролизумабом, время без прогрессирования составило 18+ мес.

Обсуждение

В данной статье мы проанализировали клинико-морфологические характеристики опухолей желудка, ободочной и прямой кишки.

Общими характеристиками для вышеописанных опухолей являются: местно-распространенный характер процесса (T3-T4, N2-N3), осложненное течение заболевания, превалирующее выпадение белков PMS2, MLH1, прогрессирование и низкая частота достижения объективного ответа на фоне проводимой ПХТ, высокая эффективность ИТ в монорежиме или в комбинации с ПХТ (уровень контроля над заболеванием (65 % и 73,68 % для опухолей желудка и КРР соответственно), медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов, завершивших лечение ингибиторами контрольных точек, не достигнута как в группе рака желудка, так и в группе колоректального рака [2, 3, 5, 6, 8, 9].

Для колоректального рака, ассоциированного с dMMR/MSI, в группе наших пациентов характерны преимущественно средний возраст манифестации заболевания и его первично-множественный характер (что, вероятно, обусловлено высокой распространенностью синдрома Линча в данной группе пациентов), связи локализации опухоли со статусом MSI нами выявлено не было [4, 6, 7].

При раке желудка, ассоциированном с dMMR/MSI, превалировали пациенты пожилого возраста, отмечена связь статуса MSI с локализацией опухоли в теле и антральном отделе, крайне редко встречалась локализация процесса в кардиальном отделе, что в целом не противоречит результатам многочисленных исследований [2, 4, 5].

Преобладания муцинозного/перстневидноклеточного компонента и ассоциации микросателлитной нестабильности со степенью дифференцировки опухоли в исследуемой группе не выявлено ни при раке желудка, ни при колоректальном раке.

Таким образом, опухоли с наличием dMMR/MSI представляют собой особую, отличную от MSS группу опухолей, причиной этому служит их высокая иммуногенность, обусловленная, в свою очередь, повышенным уровнем мутационной нагрузки, активной экспрессией молекул контрольных точек иммунитета, избыточной активацией и выраженной инфильтрацией микроокружения опухоли Т-лимфоцитами, что на практике объясняет характерное для данной группы опухолей обширное местное распространение,

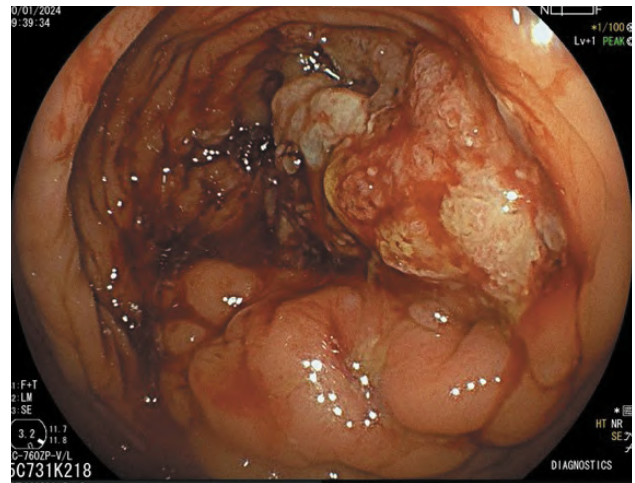


Рис. 11. Результаты видеокolonоскопии на фоне иммунотерапии пембролизумабом у пациента 38 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности; по данным трепан-биопсии опухолевых клеток не обнаружено (10 января 2024 г.)
Fig. 11. Results of video colonoscopy during immunotherapy with pembrolizumab in a 38-year-old patient diagnosed with metastatic MSI-H colorectal cancer; no tumour cells were detected after trephine biopsy (10 January 2024)

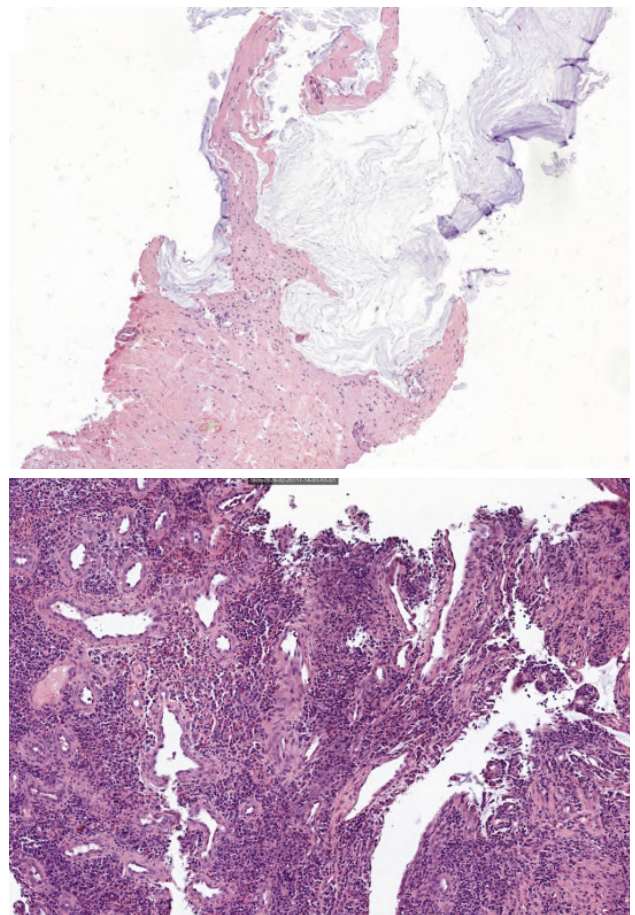


Рис. 12. Результаты морфологического исследования: а - препарат печени (×200), б-препарат кишки (×20) на фоне 14 введенных иммунотерапии пембролизумабом у пациента 38 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности; опухолевых клеток не выявлено
Fig. 12. Results of morphological examination: a - liver preparation (×200), b - intestine preparation (×20) against the background of 14 infusions of pembrolizumab immunotherapy in a 38-year-old patient diagnosed with metastatic MSI-H colorectal cancer; tumor cells were not detected

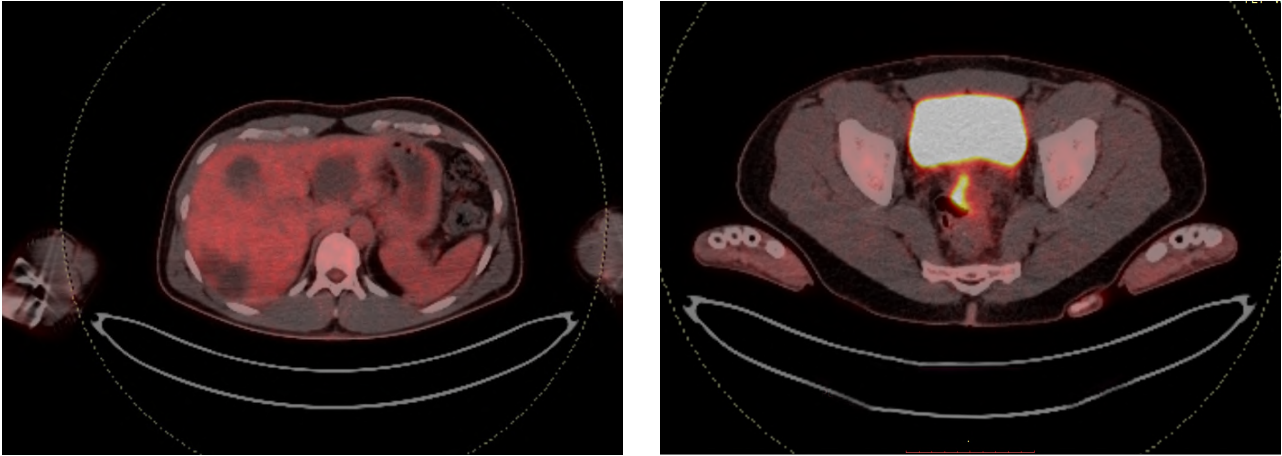


Рис. 13. Результаты позитронно-эмиссионной томографии с 18-ФДГ на фоне иммунотерапии пембролизумабом у пациента 38 лет с диагнозом метастатический колоректальный рак с признаками микросателлитной нестабильности; патологическая активность стенки среднеампулярного отдела прямой кишки 38,4 × 13,3 мм, SUV max 13,50 (март 2024 г.)

Fig. 13. Results of positron emission tomography with 18-FDG during immunotherapy with pembrolizumab in a 38-year-old patient diagnosed with metastatic MSI-H colorectal cancer; pathological activity of the wall of the mid-ampullary part of the rectum 38.4 × 13.3 mm, SUV max 13.50 (March 2024)

зачастую осложненное течение заболевания, и, соответственно, высокий уровень чувствительности к терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Заключение

Проведенное нами исследование позволило определить, что у большинства пациентов с колоректальным раком (72,2 %) и раком желудка (76,2 %) с наличием микросателлитной нестабильности опухолевый процесс диагностируется в местно-распространенной стадии заболевания и пациенты получают комплексное радикальное лечение.

При наличии первично-метастатического процесса или при прогрессировании заболевания те пациенты, которым была назначена в рамках 1 линии лечения иммунотерапия или химио-иммунотерапия имели значимое преимущество по выживаемости без прогрессирования: медианы выживаемости без прогрессирования не достигнуты на момент среза данных и значимо отличаются от ВБП в группе пациентов, получавших противоопухолевую лекарственную терапию без добавления ингибиторов PD-1 (5,0 мес. (95 % ДИ 3,2–6,8; $p = 0,002$) у больных КРР и 8,0 мес. (95 % ДИ 5,7–10,3; $p = 0,010$) у больных раком желудка).

Широкое применение ИГХ тестирования в реальной клинической практике приводит к большому количеству случаев выявления опухолей, ассоциированных с dMMR/MSI. Высокая эффективность иммуноонкологического лечения у данной когорты больных широко изучена и не вызывает сомнений, однако некоторые вопросы ещё остаются нерешенными на практике, такие как: место и время хирургического метода ле-

чения при достижении частичного или полного ответа на фоне иммунотерапии, наиболее эффективный метод оценки ответа с учетом механизма действия препаратов, оптимальная длительность лечения. В первом клиническом случае описана трудность подтверждения полного ответа заболевания, где кроме рентгенологических исследований потребовалось выполнение эндоскопического, морфологического, ПЭТ-КТ исследования. Второй и третий случаи открывают дискуссию о целесообразности хирургических вмешательств у пациентов при местно-распространенных нерезектабельных или олигометастатических процессах на фоне достигнутого ответа на фоне иммунотерапии. С одной стороны, имеется высокая вероятность достижения полного патоморфологического ответа (как в случае № 1), с другой стороны, при сохранении высокого метаболизма в опухолевых очагах, даже при отсутствии опухолевых клеток в гистологических биоптатах (как в случае № 3), есть вероятность сохранения жизнеспособной опухолевой ткани, что расширяет показания для возможных циторедуктивных вмешательств как с диагностической, так и с лечебной целью. Публикация серий клинических наблюдений позволяет расширить опыт практикующих онкологов и уточнить нюансы ведения пациентов с опухолями, ассоциированными с dMMR/MSI.

Таким образом, выявление сходных клинико-морфологических паттернов определяет потребность в тестировании опухоли на предмет dMMR/MSI и назначении высокоэффективного лечения.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the 2WMA Helsinki Declaration, as amended in 2013. All included patients received treatment in routine clinical practice after giving an informed consent for the treatment. Patients gave written informed consent for the publication of their data.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

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

Authors' contributions

All authors contributed substantially to the preparation for publication, conception of the article, acquisition, analysis and interpretation of data, drafting and revision of the article and final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article prior to 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. Мусаелян А.А., Оганян К.А., Назаров В.Д., et al. Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17(30): 12-17.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17>. [Musaelyan A.A., Ohanyan K.A., Nazarov V.D., et al. Microsatellite instability in gastric cancer: fundamentals and clinical application. *Effective*
2. Оганян К.А., Мусаелян А.А., Котикова М.А., et al. Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Медицинский совет*. 2022; 16(9): 139-146.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146>.-EDN: ADRJVH. [Oganyan K.A., Musaelyan A.A., Kotikova M.A., et al. Molecular genetic characteristics of colorectal cancer depending on the status of microsatellite instability. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2022; (9): 139-46.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2022-16-9-139-146>.-EDN: ADRJVH. (In Rus)].
3. Geiersbach K.B., Samowitz W.S. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(10): 1269-77.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0035-ra>.
4. Swets M., Graham Martinez C., van Vliet S., et al. Microsatellite instability in rectal cancer: what does it mean? A study of two randomized trials and a systematic review of the literature. *Histopathology*. 2022; 81(3): 352-62.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14710>.
5. Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S. Microsatellite instability in gastric cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021; 95: 102175.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102175>.
6. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterol*. 2010; 138(6): 2073-2087.e3.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064>.
7. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncology*. 2021; 7(6): 895.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>.
8. Gong X.L., Zhao L. Immune checkpoint inhibitors in the treatment of colorectal cancer: a review of clinical trials. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2022; 25(3): 205-213.-DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441530-20211219-00509>.
9. Diaz L.A., Shiu K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022; 23(5): 659-70.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00197-8).

Поступила в редакцию / Received / 15.07.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.08.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 29.08.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Наталья Петровна Беляк / Natalia P. Belyak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>, SPIN: 2937-4858.
Рашида Вахидовна Орлова / Rashida V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>, SPIN: 9932-6170.

Григорий Александрович Раскин / Grigoriy A. Raskin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7522-6552>.

Светлана Игоревна Кутукова / Svetlana I. Kutukova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>, SPIN: 6735-6556.

Александра Валерьевна Андросова / Aleksandra V. Androsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7111-1507>, SPIN: 8552-6219.

Наталья Валерьевна Смирнова / Natalia V. Smirnova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3593-3646>.

Анна Алексеевна Варанкина / Anna A. Varankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2182-5684>.

Софья Александровна Наталенко / Sofia A. Natalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2823-3482>.





© А.С. Полехин¹, А.Л. Филонов¹, А.Ч. Гапбаров²

Интервенционные радиологические вмешательства в диагностике и лечении опухоли Клатскина*

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Aleksei S. Polekhin¹, Aleksei L. Filonov¹, Artur Ch. Gapbarov²*

Diagnosis and Treatment of Klatskin Tumors Using Interventional Radiology

¹Leningrad Regional Oncology Center, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.P. Napalkov St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В мире сохраняется тенденция к росту заболеваемости опухолью Клатскина. Несмотря на развитие хирургических технологий и появление новых лекарственных препаратов, результаты диагностики и лечения этой патологии остаются неудовлетворительными.

Цель. Изучить результаты видеоассистированной внутрипротоковой биопсии и внутрипротоковой фотодинамической терапии в сочетании с регионарной химиотерапией у пациентов с опухолью Клатскина.

Материалы и методы. Оценены результаты лечения 18 больных опухолью Клатскина, получавших лечение в ГБУЗ ЛОКОД и ГБУЗ ЛОКБ (объединение в 2023 г.) с 2021 по ноябрь 2024 гг. Все пациенты после чрескожного чреспеченочного холангиодренирования. Классификация Bismuth - Corlett: IV — 8 (44 %); IIIa — 4 (22 %); IIIb — 5 (28 %) и II — 1 (6 %). 15 пациентам выполнена верификация по оригинальной запатентованной методике видеоассистированной внутрипротоковой щипковой биопсии под рентгеноскопическим контролем. Всего выполнили 45 сеансов внутрипротоковой фотодинамической терапии (от 1 до 7 раз) и 34 цикла регионарной химиотерапии (от 1 до 8 раз). Фотодинамическая терапия выполнялась по запатентованной методике с использованием цилиндрического диффузора. Регионарная химиотерапия: химиофузия в общую печеночную артерию по схеме Gemcis или GemOx (липидол + оксалиплатин при химиоэмболизации; n = 8). Трём больным с частичным ответом выполнены радикальные операции. Ещё трём выполнены стентирования. Результаты оценивали, контролируя уровень CA19-9, результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии, спустя 4–6 недель после каждых двух сочетанных циклов. Лечение повторяли через в среднем 2,6 мес.

Результаты. Осложнений не было. Живы 7 пациентов (44 %) в сроки от 3 до 43 мес. (в среднем 22); продолжается их лечение. 1-2-3 - летняя актуаральная выживаемость составила 89- 28-11 %. Умерли 10 (56 %) из 18 пациентов в сроки от 14 до 24 мес. Средняя продолжительность жизни составила 17,2 мес. Медиана общей выживаемости 18 мес.

Выводы. Видеоассистированная внутрипротоковая щипковая биопсия под рентгеноскопическим контролем — безопасная и простая методика, позволяющая достичь 100 % верификации диагноза опухоли Клатскина.

Introduction. The incidence of Klatskin Tumor (KT) continues to rise worldwide. Despite the development of surgical techniques and the emergence of new drugs, the results of diagnosis and treatment of this disease remain unsatisfactory.

Aim. To evaluate the efficacy of video-assisted intraductal biopsy and intraductal photodynamic therapy (iPDT) in combination with regional chemotherapy (RCT) in patients with KT.

Materials and methods. The results of treatment of 18 patients with KT treated in the Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary and in the Leningrad Regional Clinical Hospital (merged in 2023) from 2021 to November 2024 were evaluated. All patients following percutaneous transhepatic cholangiography (PTC). Bismuth-Corlette classification: IV — 8 (44 %); IIIa — 4 (22 %); IIIb — 5 (28 %) and II — 1 (6 %). 15 patients were examined using the original patented technique of video-assisted intraductal pinch biopsy under fluoroscopic guidance. A total of 45 sessions of iPDT (1 to 7 times) and 34 cycles of RCT (1 to 8 times) were conducted. A cylindrical diffuser was used in the original patented iPDT technique. RCT: chemoinfusion into the common hepatic artery according to the Gemcis or GemOx regimen (lipiodol + oxaliplatin during chemoembolization; n = 8). Three patients with a partial response underwent radical surgery. Three patients underwent stenting. Results were assessed by monitoring CA19-9, MSCT and MRI 4–6 weeks after every two combined cycles. Treatment was repeated after an average of 2.6 months.

Results. There were no complications. Currently, 7 patients (44 %) are alive between 3 and 43 months (mean 22 months) and their treatment is continuing. The actuarial survival rate for the 1-2-3 year period was 89 – 28 – 11 %. Ten (56 %) of 18 patients died between 14 and 24 months, mOS = 17.2 months. OS = 18 months.

Conclusion. Video-assisted intraductal pinch biopsy under fluoroscopic guidance is a safe and simple technique to achieve 100 % verification of the diagnosis of KT. The combination of iPDT and RCT improves survival (OS = 18 months) and

* Полный текст статьи на английском языке доступен по ссылке <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1-25-Diagnosis-and-Treatment-of-Klatskin-Tumors>

Сочетание методик внутрипротоковой фотодинамической терапии и регионарной химиотерапии позволяет улучшить показатели выживаемости, а также может быть эффективным в качестве неoadъювантной терапии перед обширными резекциями печени (безрецидивный период 28 мес.).

Ключевые слова: опухоль Клатскина; воротная холангиокарцинома; внутрипротоковая биопсия; видеохолангиоскопия; внутрипротоковая фотодинамическая терапия; химиоэмболизация печеночных артерий; регионарная химиоинфузия

Для цитирования: Полехин А.С., Филонов А.Л., Гапбаров А.Ч. Интервенционные радиологические вмешательства в диагностике и лечении опухоли Клатскина. Вопросы онкологии. 2025; 71(1): 155-162.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-155-162

✉ Контакты: Полехин Алексей Сергеевич, polehin_aleksey@mail.ru

Введение

Злокачественные опухоли желчевыводящих путей являются актуальной проблемой онкологии. Рак желчевыводящих путей составляет 15 % всех злокачественных опухолей печени. Среди них Опухоль Клатскина (ОК), или рак проксимальной части желчевыводящих путей, встречается в 70–80 %. По частоте встречаемости в структуре онкологических заболеваний эта патология занимает далеко не лидирующие позиции (2 %) [1, 2]. Однако ежегодно фиксируется прирост заболеваемости. По данным официальных статистических отчетов в Российской Федерации с 2012 по 2022 гг. прирост составил более 7 %, особенно в группе мужского населения (более 18 %) [3]. Особенностью данной опухоли является манифестация с яркой клинической картины синдрома механической желтухи, который требует срочной хирургической помощи в виде декомпрессии желчного дерева. По данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) устанавливается факт расширения внутрипеченочных желчных ходов и наличие инфильтрата в области ворот печени. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) можно выявить уровень и протяженность опухолевого поражения. ОК развивается во внепеченочной части желчных протоков от устьев долевых протоков, до уровня впадения пузырного протока. При такой локализации наиболее предпочтительными и эффективными считаются чрескожные, пункционные дренирования [4, 5, 6]. Критерием, определяющим количество и характер дренажей, является классификация Bismuth – Corlette [7]. Данная классификация является основной для ОК.

Наиболее эффективным методом лечения ОК остается хирургический, однако с момента первых клинических проявлений радикальное удаление опухоли возможно лишь в 15–20 % случаев [8, 9, 10]. Гистологически ОК являет-

ся эффективным как неoadъювантная терапия перед обширной резекцией (relapse-free survival 28 months).

Keywords: Klatskin tumor; portal cholangiocarcinoma; intraductal biopsy; videocholangioscopy; intraductal photodynamic therapy; chemoembolisation of hepatic arteries; regional chemoinfusion

For Citation: Aleksei S. Polekhin, Aleksei L. Filonov, Artur Ch. Gapbarov. Diagnosis and treatment of Klatskin tumors using interventional radiology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 155-162. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-155-162

ся холангиокарциномой или протоковой аденокарциномой, обладающей инфильтративным характером роста. Именно поэтому у той малой группы пациентов, которым удалось выполнить радикальную операцию, высок риск раннего рецидивирования. По данным разных авторов, в течение года рецидив заболевания наступает у 70 % пациентов, среднее время до прогрессирования составляет 8,5 мес. [11, 12].

При нерезектабельном процессе по международным данным, без противоопухолевого лечения показатели выживаемости крайне неудовлетворительны и составляют 6–9 мес. [13]. Для установления диагноза необходима гистологическая верификация злокачественного процесса. В последние годы с развитием молекулярно-генетических технологий и фармацевтики это становится все более актуальным. Однако гистологическая верификация ОК крайне затруднительна, учитывая внеорганный расположение опухоли и близость магистральных сосудов.

Согласно национальным клиническим рекомендациям при нерезектабельной форме ОК показана системная противоопухолевая лекарственная терапия, в т. ч. и с применением молекулярно-направленной терапии. Наиболее эффективной комбинацией считается гемцитабин + цисплатин + дурвалумаб, позволяющая достичь медианы общей выживаемости (ОВ) в 11 мес. Существующие схемы химиотерапии (ХТ) билиарного рака редко приводит к выраженному уменьшению размеров первичной опухоли, в связи с чем вероятность перевода нерезектабельного процесса в резектабельный низка. Паллиативный эффект также может достигаться при использовании внутриартериальной химиоэмболизации и интервенционных методов физического воздействия (радиочастотная или микроволновая абляция), однако преимущества данных методик перед химиолучевой терапией не доказаны [14, 15]. Использование комбинации методик холангиодренирования с регионарной химиотерапией (РХТ) значительно улучшает

качество и продолжительность жизни больных данной патологией [16, 17]. Стремление улучшить показатели выживаемости привело к развитию методов физического воздействия на опухоль. В мире активно применяется внутрипротоковая брахитерапия, однако данный метод далеко не всегда применим [18, 19]. В нашей стране широко используется внутрипротоковая фотодинамическая терапия (вФДТ). Согласно национальным клиническим рекомендациям вФДТ совместно со стентированием и/или дренированием, имеет преимущество перед стентированием и/или дренированием в самостоятельном варианте, в т. ч. по показателям выживаемости и качеству жизни, к тому же она выполнима практически во всех случаях и имеет схожую с брахитерапией эффективность [20]. При ОК актуальным является селективная доставка и распределение света именно в зоне опухолевого поражения [21, 22]. Цель настоящего исследования: изучить собственные результаты применения методов интервенционной радиологии в диагностике и лечении ОК.

Материалы и методы

Основу исследования составляют данные в отношении 18 больных ОК, получавших лечение в ГБУЗ ЛОКОД и ГБУЗ ЛОКБ (объединение в 2023 г.) с сентября 2021 г. по ноябрь 2024 г. Все пациенты перенесли чрескожное, чреспеченочное холангиодренирование (ЧЧХД): 8 (44 %) — в сторонних учреждениях, 10 (56 %) — дренированы в ЛОКБ. С целью адекватного пассажа желчи в желудочно-кишечный тракт выполняли наружновнутреннее холангиодренирование (НВЧХД), в т. ч. вторым этапом после наружного дренирования желчных протоков. В большинстве случаев использовали дренажные катетеры для наружновнутреннего дренирования (СООК – Medical) 10,2 F длиной 40 см. Учитывая высокий уровень поражения желчного дерева, зачастую моделировали дополнительные дренажные отверстия на 2–4 см проксимальнее рентгеноконтрастной метки. Считаем данный вид дренирования необходимым для дальнейшего лечебного процесса. По классификации Bismuth – Corlett типу IV соответствовали 8 (44 %); IIIa — 4 (22 %); IIIb — 5 (28 %) и II — 1 (6 %). У двух пациентов с IIIb и II типом имелось метастатическое поражение правой доли печени.

Всем пациентам выполнена верификация онкологического процесса с применением оригинальной запатентованной методики видеоассистированной внутрипротоковой щипковой биопсии под рентгеноскопическим контролем [23]. Сущность метода заключается в чрескож-

ной антеградной холангиоскопии как метода определения истинного расположения опухоли. На проводнике производили удаление НВЧХД, далее по проводнику под рентгеноскопическим контролем за дефект контрастирования заводили интродьюсер 10 F, проводник удаляли. Через интродьюсер за зону опухолевой окклюзии вводили ультратонкий эндоскоп CMOS – серия 11102 CM – Karl Storz (Германия; 2,9 мм = 8,7 F). После выявления истинного расположения опухоли интродьюсер подводили к концевой части эндоскопа. После чего эндоскоп удаляли, фиксируя положение интродьюсера. Далее через интродьюсер заводили эндоскопические щипцы для биопсии с шагом 1,5–2 мм и выполняли биопсию под рентгеноскопическим контролем (рис. 1). Во всех случаях объем полученного биоматериала был достаточным для гистологического и иммуногистохимического исследования.

Решение о тактике лечения принималось на мультидисциплинарной онкологической комиссии, с письменного согласия всех пациентов. Учитывая неоднозначность трактовки результатов обследований на высоте желтухи, все пациенты считались потенциально резектабельными. Всего выполнили 45 сеансов вФДТ (от 1 до 7) и 34 цикла РХТ (от 1 до 8). ФДТ выполнялась по оригинальной запатентованной методике антеградным доступом под рентгеноскопическим контролем с использованием цилиндрического диффузора, после предварительного внутривенного введения фотосенсибилизатора (радахлорин, фотодитазин) [24]. Метод заключается в использовании цилиндрического диффузора, изначально не предназначенного для внутрипротокового использования. Из дистальной части диффузора удалялся обтуратор, далее механически разрушался светооптический гель на глубину до 5 мм. В образовавшуюся полость вводили контрастное вещество (омнипак, ультравист), после чего возвращали обтуратор на место. В проксимальной части диффузора также удаляли обтуратор, после чего в светооптический гель вводили световод с микролинзой на глубину 5 мм. Таким образом, получали две рентгеноконтрастные метки, а промежуток между ними и являлся рабочей зоной для равномерного селективного распределения света внутри пораженного опухолью участка желчного протока. После удаления НВЧХД на проводниках по сохранившимся пункционным каналам внутрь желчного дерева вводили пластиковый катетер с цилиндрическим диффузором таким образом, чтобы проксимальная и дистальная метки находились перед и за дефектом контрастирования (рис. 2). С целью равномерного распределения света проводники удалялись из данной зоны. вФДТ проводили на лазерном аппарате Латус

(Аткус) после предварительного внутривенного введения фотосенсибилизатора, в режиме дозированного фракционирования света. Мощность излучения на выходе волокна составляла 1 Вт, плотность энергии в зоне опухолевого поражения составляла 100–300 Дж/см². Расчёт энергии производили индивидуально при помощи специальной программы, исходя из параметров площади поверхности цилиндра. После завершения сеанса вФДТ повторно реканализировали опухолевую стриктуру и восстанавливали НВЧЧД с заменой дренажей. С момента начала внутривенной инфузии пациент соблюдал световой режим. РХТ выполнялась по стандартной методике: чрескожный пункционный бедренный доступ, верхняя мезентерикография, целиакография и артериогаптогафия. Оценивалась артериальная анатомия гепатопанкреатодуоденальной зоны на наличие или отсутствие инвазии в магистральные артерии и вены. Далее проводилась химиоинфузия в общую или собственную печеночную артерию по схеме Gemcis: гемцитабин — 1000 мг/м² в течение 30 мин. и цисплатин — 25 мг/м² в течение 60 мин. При наличии метастазов в печени или инвазии в паренхиму выполняли РХТ по схеме GemOx: гемцитабин — 1000 мг/м² в течение 30 мин. с химиоэмболизацией очагов печени (липиодол + оксалиплатин; n = 8). Связано это с тем, что цисплатин представляет собой раствор большого объема, что не позволяет создать стабильную химиомазляную суспензию. Оксалиплатин же существует и в виде лиофилизата, таким образом, достаточная концентрация химиопрепарата в малом объеме растворителя позволяет создать приемлемый по составу химиоэмболизат. Трём пациентам выполнены билатеральные антеградные стентирования (2 — рецидивирующий холангит; 1 — при системном прогрессировании).

Интервал между циклами вФДТ и РХТ не превышал 7 дней. Оценку результатов лечения и динамики процесса производили посредством контроля уровня онкомаркера СА19-9, КТ и МРТ (МРХПГ), спустя 4–6 нед. после каждого двух сочетанных циклов (вФДТ + РХТ). В зависимости от результатов обследований, циклы повторяли через 1,5–3 (в среднем 2,1) мес. Наиболее целесообразным считаем следующую последовательность: первым этапом выполняется вФДТ, вторым РХТ или химиоэмболизация, т. к. это позволит беспрепятственно проникнуть фотосенсибилизатору в опухолевые сосуды.

Результаты

Серьёзных осложнений, потребовавших хирургического вмешательства или пребывания в отделении реанимации, не было. Нежелательных

эффектов из-за несоблюдения светового режима отмечено не было. Токсичности от применения цитостатиков не было.

Всем 15 пациентам удалось установить гистологический диагноз, таким образом, эффективность разработанной нами методики составляет 100 %. После видеоассистированной внутрипротоковой щипковой биопсии не было ни одного эпизода гемобилии. Наш способ позволил установить диагноз в кратчайшие сроки от манифестации заболевания и начать специализированное противоопухолевое лечение.

В настоящее время живы 8 (44 %) из 18 больных в сроки от 3 до 43 мес. (в среднем 22 мес.). Из них прогрессирование выявлено у 2, в виде метастатического поражения отдалённых лимфатических узлов. Получают циклы ХТ (Gemox) в сочетании с вФДТ между третьим и четвёртым циклами (24 и 23 мес. — стабилизация). Два пациента с местно-распространённым процессом получают лечение в виде сочетанных циклов вФДТ + РХТ с эффектом стабилизации заболевания (3 и 5 мес.). Одному пациенту с полирезистентным холангитом и диссеминацией опухолевого процесса выполнено стентирование общего печеночного и общего желчного протоков. На данный момент он получает монохимиотерапию препаратом капецитабин (лечение по схеме Gemox противопоказано из-за диабетической нефропатии и почечной недостаточности), жив в течение 25 мес. Двум пациентам выполнены оперативные вмешательства в объёме расширенной правосторонней гемигепатэктомии, после двух и трех вФДТ + РХТ, частичного ответа на лечение и предоперационной эмболизации правой ветви воротной вены. Оба живы, один в срок 39 мес. находится под динамическим наблюдением, специализированного противоопухолевого лечения не получает. Второй жив 43 мес., однако спустя 28 мес. выявлен рецидив в виде появления метастаза в оставшейся левой доле печени, без механической желтухи, возобновлены циклы внутриартериальной химиоэмболизации опухоли печени по схеме Gemox. У данного пациента имелось поражение желчных протоков, соответствовавшее типу II по Bismuth, с метастатическим поражением правой доли печени (T2N0M1 — печень; IV ст.). Одной пациентке после двух сочетанных циклов лечения выполнена левосторонняя гемигепатэктомия, безрецидивный период = 6 мес.

Умерли 10 (56 %) из 18 пациентов в сроки от 14 до 24 мес.: 6 — от прогрессирования (диссеминация опухолевого процесса / портальная гипертензия из-за местно-распространённого процесса); 3 — от холангита / сепсиса; 1 — от интеркуррентной патологии. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) составила 17,2 мес.

1-2-3 - летняя актуаральная выживаемость = 89–28–11 % соответственно. Медиана ОВ по методу Каплан – Майер = 18 мес. (рис. 3).

Обсуждение

В большинстве случаев ОК манифестирует синдромом механической желтухи и требует декомпрессии желчного дерева. На основании диагностических исследований выявляются расширенные внутрипеченочные желчные протоки при нерасширенном холедохе и желчном пузыре. При таком уровне поражения желчного дерева, так называемом «высоком блоке», наиболее предпочтительными и эффективными считаются чрескожные дренирующие операции. После декомпрессии желчного дерева и определения характера поражения, согласно классификации Bismuth – Corlette возникает вопрос о возможности хирургического лечения. Резектабельность при ОК не превышает 20 % с момента первых клинических проявлений.

При неоперабельном опухолевом процессе принципиально важным является гистологическая верификация. Данный постулат становится все более актуальным на фоне появления новых противоопухолевых лекарственных средств. Рутинный способ получения гистологического материала, такой как чрескожная трепан-биопсия, считается малоэффективным и крайне рискованным из-за внеорганного расположения опухоли и соседства с магистральными сосудами. Эндоскопические способы получения материала с применением методики «Spy – Glass» также малоэффективны (50–70 %) [25]. Связано это с тем, что несмотря на возможность визуального выявления опухоли, данный эндоскоп обладает малым диаметром и узким рабочим каналом, что позволяет получить крайне скудный тканевой материал. Это в большинстве случаев делает невозможным гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Желчь склонна к сладжу и камнеобразованию, особенно на фоне наличия дренажа и затруднения желчеоттока.

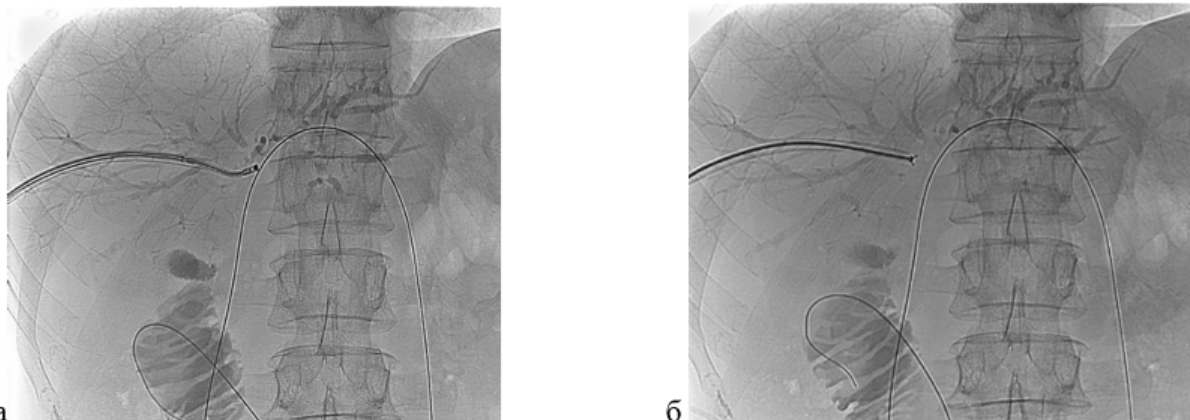


Рис. 1. Видеоассистированная внутрипротоковая щипковая биопсия под рентгеноскопическим контролем. а — рентгенограмма: ультратонкий эндоскоп установлен в месте выявленной опухоли на уровне конfluence общего печеночного протока; б — рентгенограмма: прицельная щипковая внутрипротоковая биопсия опухоли общего печеночного протока с использованием биопсийных щипцов

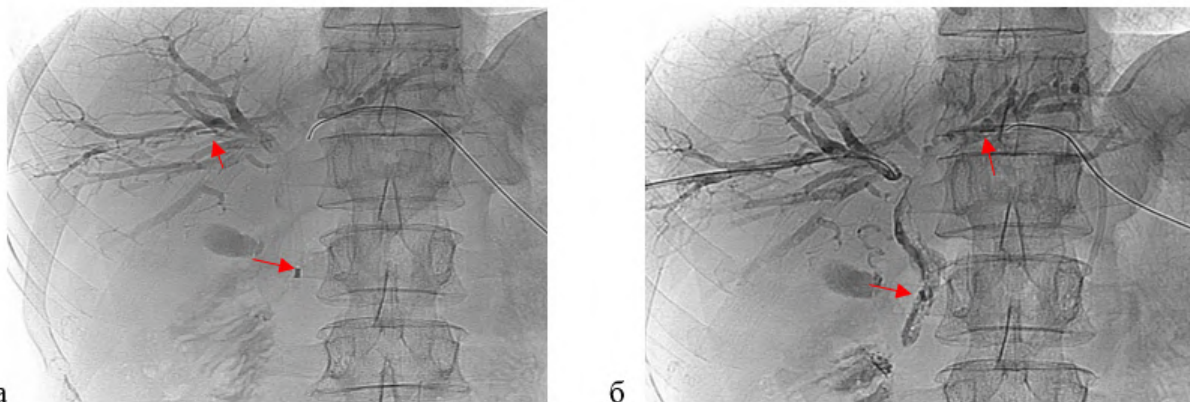


Рис. 2. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия под рентгеноскопическим контролем. а — рентгенограмма: катетер с цилиндрическим диффузором заведен через правый долевого проток и расположен непосредственно на уровне опухоли, между дистальной и проксимальной рентгеноконтрастными метками (стрелки); б — рентгенограмма: катетер с цилиндрическим диффузором заведен через левый долевого проток и расположен непосредственно на уровне опухоли, между дистальной и проксимальной рентгеноконтрастными метками (стрелки)

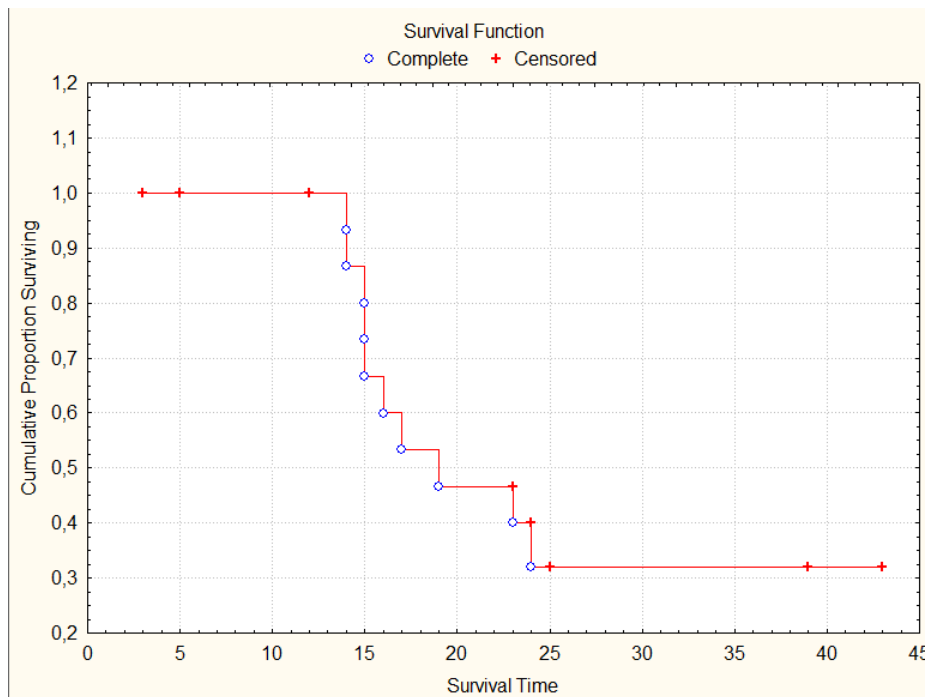


Рис. 3. Расчёт выживаемости у больных с опухолью Клатскина методом Каплан – Майер: + — живые; o — умершие

А антергадные методики, в основном, ориентированы на дефект контрастирования желчного дерева, который далеко не всегда соответствует истинному расположению опухоли.

В связи с этим длительное время основным методом получения гистологического материала оставался хирургический. Часто при попытке удаления опухоли, в воротах печени определялся плотный опухолевый инфильтрат, выполнялась его биопсия, операция завершалась на диагностическом этапе. Внедрение лапароскопической технологии изменило степень хирургической травмы при таком виде биопсии, однако не изменило итога — операция ради диагностики. Разработанный нами способ выполнения биопсии при ОК с применением ультратонкого эндоскопа и рентгеноскопического контроля позволяет безопасно и минимально инвазивно получить достаточный объем опухолевого материала. Во всех случаях были выполнены гистологические и иммуногистохимические исследования. Данный способ биопсии выполним уже спустя 10–14 дней от момента дренирования желчных протоков. Мы считаем данный срок достаточным для формирования пункционного канала и безопасного выполнения повторного эндобилиарного вмешательства.

После того, как установлен диагноз ОК, необходимо приступать к специализированному противоопухолевому лечению, ведь при адекватной декомпрессии желчного дерева, но без лечения, медиана общей выживаемости (ОВ) не превышает 6–9 мес. Результаты противоопухолевой лекарственной терапии нельзя назвать

удовлетворительными, так даже при использовании моноклональных антител медиана ОВ не превышает 11 мес. Обусловлено это в том числе и невозможностью четкого соблюдения цикличности лечения, ведь у данной группы пациентов часто возникают осложнения, связанные с желчными дренажами (дисфункция и смещение дренажей, хронический катетерный холангит). Регионарная химиотерапия позволяет создать более высокую концентрацию цитостатика внутри опухоли за счет эффекта первичного прохождения, при снижении системной токсичности. Это позволяет безопасно увеличить интервал между циклами с 3 нед. до 6–8 нед., что соответствует постулатам локорегионарной терапии. Ведь соблюдение такого же режима введения препаратов, что и при системной химиотерапии невозможно без использования имплантируемых артериальных порт – систем. В случае наличия признаков инвазии опухоли в паренхиму печени, или при метастатическом поражении, возможно выполнение химиоинфузии в сочетании с внутриартериальной химиоэмболизацией, это позволяет длительно фиксировать цитостатик внутри опухоли в условиях ишемии.

Внедрение вФДТ в сочетании с эндоваскулярным лечением, на наш взгляд, является наиболее перспективным способом лечения. Сама по себе фотодинамическая терапия — это универсальный способ противоопухолевого лечения, основанный на внутриклеточных фотохимических и фотохимических реакциях. В лечении ОК принципиален способ доставки света в столь труднодоступную зону. Разработанный нами спо-

соб с применением катетера с цилиндрическим диффузором позволяет не только селективно доставить свет с нужной длиной волны, но и равномерно распределить его внутри желчного протока, пораженного опухолью. После каждого цикла вФДТ (в среднем через 2,6 мес.) происходит замена холангиодренажей, это позволяет своевременно санировать желчное дерево, не допуская обострений хронического катетерного холангита, что также крайне принципиально у данной категории больных.

В нашем исследовании комбинация вФДТ и РХТ в трех случаях (16,6 %) позволила достичь частичного ответа на лечение и выполнить радикальное удаление опухоли при изначально нерезектабельном процессе. Таким образом, этот подход в выборе тактики лечения, в первую очередь, целесообразен при погранично-резектабельных случаях.

Выводы

Видеоассистированная внутрипротоковая щипковая биопсия под рентгеноскопическим контролем — безопасная и простая методика, позволяющая достичь 100 % верификации диагноза ОК. Сочетание методик вФДТ и РХТ позволяет улучшить показатели выживаемости (ОВ = 18 мес.), а также может быть эффективны в качестве неоадьювантного лечения и позволяет достичь безрецидивного периода вплоть до 28 мес.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты.

ЛИТЕРАТУРА

- Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016; 13(5): 261-280.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>.
- Suarez-Munoz M.A., Fernandez-Aguilar J.L., Sanchez-Perez B., et al. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2013; 5(7): 132.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i7.132>.
- Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023: 275. ISBN 978-5-85502-290-2.-URL: <https://ri-systems.ru/tpost/97xc67ifrl-sbornik-zlokachestvennie-novoobrazovaniy>.
- Mocan T., Horhat A., Mois E., et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World J of Gastrointest Oncol*. 2021; 13(12): 2050.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i12.2050>.
- Hameed A., Pang T., Chiou J., et al. Percutaneous vs. endoscopic pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma—a systematic review and meta-analysis. *Hpb*. 2016; 18(5): 400-410.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.03.002>.
- Ba Y., Yue P., Leung J.W., et al. Percutaneous transhepatic biliary drainage may be the preferred preoperative drainage method in hilar cholangiocarcinoma. *Endosc Int Open*. 2020; 8(2): E203-E210.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0990-9114>.
- Bismuth H., Corlette M.B. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975; 140(2): 170-178.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1079096/>
- Chen X.P., Lau W.Y., Huang Z.Y., et al. Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *BJS*. 2009; 96(10): 1167-1175.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.6618>.
- DeOliveira M.L. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007; 245(5): 755-762.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3>.
- Bismuth H., Nakache R., Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 1992; 215(1): 31.-DOI: <https://doi.org/10.1097/0000658-199201000-00005>.
- Saxena A., Chua T.C., Chu F.C., Morris D.L. Improved outcomes after aggressive surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: a critical analysis of recurrence and survival. *Am J Surg*. 2011; 202(3): 310-320.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.08.041>.
- Liu Z.P., Chen W.Y., Zhang Y.Q., et al. Postoperative morbidity adversely impacts oncological prognosis after curative resection for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(9): 948.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i9.948>.
- Singhal D., Van Gulik T.M., Gouma D.J. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol*. 2005; 14(2): 59-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2005.05.004>.
- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023; 13(3s2): 494-538.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-494-538>.
- Shin D.W., Kim M.J., Lee J.C., et al. Gemcitabine plus cisplatin chemotherapy prolongs the survival in advanced hilar cholangiocarcinoma: a large multicenter study. *Am J Clin Oncol*. 2020; 43(6): 422-427.-DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000682>.

16. Zheng W.H., Yu T., Luo Y.H., et al. Clinical efficacy of gemcitabine and cisplatin-based transcatheter arterial chemoembolization combined with radiotherapy in hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2019; 11(6): 489.-DOI: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i6.489>.
17. Andrašina T., Válek V., Pánek J., et al. Multimodal oncological therapy comprising stents, brachytherapy, and regional chemotherapy for cholangiocarcinoma. *Gut and Liver.* 2010; 4(1): 82.-DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.S1.S82>.
18. Zhang C., Song M., Sun Z., et al. Biliary drainage combined with simultaneous 125I seed strand brachytherapy for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *BMC cancer.* 2023; 23(1): 418.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10868-5>.
19. Taggar A.S., Mann P., Folkert M.R., et al. A systematic review of intraluminal high dose rate brachytherapy in the management of malignant biliary tract obstruction and cholangiocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology.* 2021; 165: 60-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.10.011>.
20. Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Долгушин Б.И. Эндобилиарная фотодинамическая терапия у больных гилусной холангиокарциномой часть 1: преклиническое обоснование применения метода. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2019; 13(4): 47-56.-DOI: <https://doi.org/10.25512/DIR.2019.13.4.05>.
21. Chen P., Yang T., Shi P., et al. Benefits and safety of photodynamic therapy in patients with hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022; 37: 102712.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102712>.
22. Польшалов В.Н., Гапбаров А.Ч., Полехин А.С., Гранов Д.А. Комбинированное лечение нерезектабельной опухоли Клатскина с использованием внутривидеотерапии фотодинамической терапии и регионарной химиотерапии. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(4): 485-489.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/867>.
23. Полехин А.С., Филонов А.Л., Гапбаров А.Ч. Патент № 2801529 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/94, А61В 17/00, А61В 10/06. Способ чрескожной чрепеченочной шипковой внутривидеотерапии биопсии: № 2022109821: заявл. 11.04.2022; опубл. 10.08.2023 - EDN QFCIUJ. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2801529C1>.
24. Польшалов В.Н., Полехин А.С., Гапбаров А.Ч. Патент № 2753402 С1 Российская Федерация, МПК А61Н 5/067. Способ фотодинамической терапии при лечении нерезектабельной аденокарциномы внепеченочных желчных протоков: № 2020113552: заявл. 15.04.2020; опубл. 16.08.2021; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – EDN: UAXKDW. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2753402C1>.
25. Ogawa T., Ito K., Koshita S., et al. Usefulness of cholangioscopic-guided mapping biopsy using SpyGlass DS for preoperative evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. *Endosc Int Open.* 2018; 6(02): E199-E204.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-117949>.

Поступила в редакцию / 24.06.2024
 Прошла рецензирование / 29.10.2024
 Принята к печати / 07.11.2024

Сведения об авторах / ORCID ID

Алексей Сергеевич Полехин / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2996-3372>, SPIN: 2123 - 3000.
 Алексей Леонидович Филонов / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0510-3160>, SPIN: 9408- 4192.
 Артур Чарыкулыевич Гапбаров / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7308-9873>, SPIN: 1937 - 0668.





© А.А. Невольских^{1,2}, В.А. Авдеенко^{1,2}, Р.Ф. Зибиров^{1,2}, Ю.Ю. Михалева^{1,2},
 Д.В. Белова², Т.П. Почуев¹, И.А. Орехов¹, Л.О. Петров¹, Л.Н. Титова¹, И.А. Гулидов¹,
 Т.П. Березовская¹, С.А. Иванов^{1,2,4}, А.Д. Каприн^{3,4,5}

Химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки — опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба

¹Медицинский 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

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Alexey A. Nevolskikh^{1,2}, Violetta A. Avdeenko^{1,2}, Ruslan F. Zibirov^{1,2}, Yulia Yu. Mikhaleva^{1,2},
 Daria V. Belova², Taras P. Pochuev¹, Ivan A. Orekhov¹, Leonid O. Petrov¹, Lyudmila N. Titova¹,
 Igor A. Gulidov¹, Tatyana P. Berezovskaya¹, Sergey A. Ivanov^{1,2,4}, Andrey D. Kaprin^{3,4,5}

Chemoradiotherapy in the Combined Treatment of Patients with Rectal Cancer: Experience of A. Tsyb MRRC

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

⁵P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Стандартом лечения больных ниже- и среднеампулярным раком прямой кишки (РПК) является сочетание лучевой и химиотерапии с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ), при этом только у 15 % пациентов при использовании стандартной химиолучевой терапии (ХЛТ) в дозе 50 Гр в сочетании с препаратами фторпиримидинового ряда наблюдается полный патоморфологический ответ на лечение (pCR). Применение консолидирующей химиотерапии (КХТ) в интервале между ХЛТ и операцией направлено на увеличение выживаемости больных и позволяет увеличить количество полных ответов опухоли на лечение.

Цель. Анализ непосредственных и отдаленных результатов применения химиолучевой терапии с 4 циклами КХТ в лечении больных местно-распространенным РПК.

Материал и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба при лечении местно-распространенного РПК с 2018 г. применяется ХЛТ с 4 циклами КХТ. В данном исследовании всем пациентам было запланировано проведение лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в сочетании с пероральным приемом капецитабина в суточной дозе 825 мг/м². Конвенциональное облучение проводили на линейном ускорителе методикой четырехпольного изо-

Introduction. The standard treatment for patients with lower and middle ampullary rectal cancer (RC) is a combination of radiation and chemotherapy with total mesorectal excision (TME). However, only about 15 % of patients who undergo standard chemoradiotherapy at a dose of 50 Gy and fluoropyrimidine drugs achieve a pathological complete response (pCR) to treatment. The use of consolidation chemotherapy (CCT) between CRT and surgery is aimed at improving patient survival and increasing the number of complete responses.

Aim. To analyze the immediate and long-term results of the use of chemoradiotherapy with 4 cycles of CCT in the treatment of patients with locally advanced RC.

Materials and methods. Since 2018, A. Tsyb MRRC has been using CRT with 4 cycles of CCT for the treatment of locally advanced RC. In this trial, all patients were to receive radiation therapy a total dose of 50 Gy in combination with capecitabine administered orally at a daily dose of 825 mg/m². Conventional irradiation was delivered using a linear accelerator with the four-field isocentric irradiation technique. Patients enrolled in the trial since June 2021 have received

центрического облучения. Пациентам, включенным в исследование с июня 2021 г., проводили конформную лучевую терапию с использованием технологий ротационной лучевой терапии с объемной модуляцией интенсивности излучения (VMAT — RapidArc), объемной визуализации мишени IGRT (CBCT).

Результаты. В исследование было включено 192 пациента с РПК ниже- и среднеампулярного отделов. У большинства пациентов имелась III клиническая стадия заболевания — 79,2 % (n = 152). Лучевая терапия в полном объеме была завершена у 190 (98,9 %) пациентов. При контрольном обследовании cCR ответ был зарегистрирован у 20 (10,4 %) пациентов. Тринадцать (65,0 %) из них были включены в группу активного динамического наблюдения (АДН). В 7 случаях пациентам с cCR были выполнены хирургические вмешательства. Хирургическое лечение в объеме ТМЭ было выполнено 147 (76,6 %) пациентам, при этом pCR из них был отмечен в 31 (21,1 %) случае. Общая частота полных ответов с учетом пациентов, включенных в АДН (cCR+pCR), составила 27,1 % (52 случая). Общая трехлетняя выживаемость всей группы пациентов составила $82,5 \pm 3,2$ %.

Выводы. ХЛТ с 4 циклами КХТ является безопасным методом лечения, применение которого приводит к полному ответу у 27,1 % пациентов. Применение методики АДН показано пациентам с полным клиническим ответом (cCR). Необходимо дальнейшее совершенствование методов инструментальной диагностики у пациентов с хорошим ответом на ХЛТ (mrTRG1-2) с целью выявления cCR.

Ключевые слова: рак прямой кишки; химиолучевая терапия; активное динамическое наблюдение; полный клинический ответ; полный патоморфологический ответ

Для цитирования: Неволевских А.А., Авдеенко В.А., Зибиров Р.Ф., Михалева Ю.Ю., Белова Д.В., Почуев Т.П., Орехов И.А., Петров Л.О., Титова Л.Н., Гулидов И.А., Березовская Т.П., Иванов С.А., Каприн А.Д. Химиолучевая терапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки – опыт МРНЦ им. А.Ф. Цыба. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 163-174.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-163-174

✉ Контакты: Авдеенко Виолетта Андреевна, avdeenko.vita@yandex.ru

Введение

Рак прямой кишки (РПК) является одной из ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости. Злокачественные новообразования прямой кишки составляют 5,8 % среди мужского населения России и 4,4 % — среди женского. Заболеваемость РПК постепенно растет, и в 2022 г. было зарегистрировано 16 300 впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований прямой кишки, ректосигмоидного отдела и ануса. При этом удельный вес злокачественных новообразований, выявляемых в I–II стадии, составляет 47,6 %, и еще почти в трети (29,7 %) случаев опухолевые новообразования выявляют в III стадии [1].

Стандартом лечения больных ниже- и среднеампулярным РПК является сочетание лучевой и химиотерапии с тотальной мезоректумэктомией (ТМЭ), целью которого является снижение частоты местных рецидивов. Однако данный подход сопровождается значительным сниже-

conformal radiation using rotational therapy with volumetric intensity-modulated arc radiotherapy (VMAT - RapidArc) and volumetric image-guided IGRT (CBCT).

Results. The study included 192 patients with lower and middle ampullary RC. Most patients had stage III disease - 79.2 % (n = 152). A total of 190 patients (98.9 %) received a full course of radiation therapy. At follow-up, 20 patients (10.4 %) had a clinical complete response (cCR). Thirteen of these (65.0 %) were in the active surveillance program group. Seven patients with cCR underwent surgery. TME was performed in 147 (76.6 %) patients, including 31 (21.1 %) patients with pCR. Overall, the complete response rate, including patients in the active surveillance arm (cCR+pCR), was 27.1 % (52 cases). The overall three-year survival rate for the entire group of patients was 82.5 ± 3.2 %.

Conclusion. CRT with 4 cycles of CCT is a safe regimen, resulting in a complete response in 27.1 % of patients. The use of the active surveillance program is indicated for patients with cCR. In patients with a good response to CRT (mrTRG1-2), there is a need to further improve instrumental diagnostic methods to identify cCR.

Keywords: rectal cancer; chemoradiotherapy; active surveillance program; clinical complete response; pathological complete response

For Citation: Alexey A. Nevolskikh, Violetta A. Avdeenko, Ruslan F. Zibirov, Yulia Yu. Mikhaleva, Daria V. Belova, Taras P. Pochuev, Ivan A. Orekhov, Leonid O. Petrov, Lyudmila N. Titova, Igor A. Gulidov, Tatyana P. Berezovskaya, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Chemoradiotherapy in the combined treatment of patients with rectal cancer: experience of A. Tsyb MRRC. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 163-174. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-163-174

нием качества жизни пациентов ввиду наличия у многих из них постоянной колостомы, дисфункции сфинктерного аппарата, мочеполовых нарушений или осложнений в послеоперационном периоде. Вместе с тем примерно у 15 % пациентов при использовании стандартной химиолучевой терапии в дозе 50 Гр в сочетании с препаратами фторпиримидинового ряда (чаще всего капецитабина в дозе 825 мг/м^2 дважды в день) наблюдается полный патоморфологический ответ на лечение (pCR), при котором опухоли в удаленном препарате прямой кишки после хирургического вмешательства не выявляется, а у ряда пациентов при этом регистрируется полный клинический ответ (cCR) [2–5]. С одной стороны, любой полный ответ как патоморфологический, так и клинический — это хорошо, т. к. у этих пациентов выше выживаемость, меньше частота как местных рецидивов, так и отдаленного метастазирования [4, 6, 7]. С другой стороны, если у пациента имеется полный клинический ответ на лечение, его в определенных клинических ситуациях можно

не оперировать. Особенно актуально использование тактики активного динамического наблюдения (АДН) у пациентов с низкими опухолями в тех случаях, когда речь идет о выполнении экстирпации прямой кишки или ультранизких резекциях с высоким риском функциональных нарушений после операции [8]. Таким образом, усиление противоопухолевого воздействия с целью увеличения частоты полных ответов является актуальной задачей при лечении больных с низкими опухолями прямой кишки.

Одной из возможных опций, влияющих на частоту полных ответов после химиолучевой терапии (ХЛТ), является применение консолидирующей химиотерапии (КХТ), под которой понимают проведение химиотерапии в тех режимах, которые применяются в адъювантном лечении в промежутке между завершением лучевой терапии и хирургическим вмешательством. В многоцентровом рандомизированном исследовании J. García-Aguilar и соавт. [9] показано, что применение 2, 4, или 6 циклов КХТ приводит к увеличению частоты pCR (25,0 %, 30,0 % и 38 %); разница между результатами ХЛТ с 6 циклами химиотерапии и стандартным режимом лечения была достоверной ($p = 0,011$).

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба при лечении местнораспространенного РПК с 2018 г. применяется ХЛТ с 4 циклами КХТ. Целью настоящей работы является анализ непосредственных и отдаленных результатов применения данного метода.

Материал и методы

Критериями включения в исследование было наличие гистологически подтвержденной аденокарциномы прямой кишки, локализующейся в ниже- или среднеампулярном отделах кишки с наличием одного или нескольких условий: cT2-T4 категория опухоли, множественное поражение регионарных лимфатических узлов (cN2) или поражение лимфатических узлов латерального коллектора метастазирования, вовлечение циркулярной границы резекции (ЦГР ≤ 2 мм) и/или наличие экстрамуральной сосудистой инвазии (ЭСИ), по данным МРТ, отсутствие признаков отдаленного метастазирования. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе хирургических вмешательств, лучевой или химиотерапии, проводимых по поводу рака прямой кишки и лучевой терапии на область малого таза. К критериям исключения относили локализацию опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки, а также наличие в анамнезе других злокачественных новообразований органов малого таза, за исключением рака *in situ* шейки матки, базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, а также наличие тяжелых

сопутствующих заболеваний, которые могли бы препятствовать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий.

Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза, по данным которой осуществляли оценку глубины инвазии опухоли, размеров новообразования, расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли, наличия ЭСИ и перинеуральной инвазии, а также расстояния от опухоли до потенциальной ЦГР. Также всем пациентам была проведена компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки для исключения отдаленного метастазирования.

Всем пациентам было запланировано проведение лучевой терапии в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в сочетании с пероральным приемом капецитабина в суточной дозе 825 мг/м² внутрь дважды в день с интервалом 12 ч. в дни лучевой терапии в течение 5 нед. Конвенциональное облучение проводили на линейном ускорителе методикой четырехполюсного изоцентрического облучения. Объем полей облучения включал первичную опухоль, лимфатические узлы параректальной клетчатки, а также пресакральные, лимфатические узлы вдоль дистальной части общей подвздошной артерии и вдоль внутренней подвздошной артерии и лимфатические узлы в средней части obturatorной ямки. Пациентам, включенным в исследование с июня 2021 г., проводили конформную лучевую терапию с использованием технологий ротационной лучевой терапии с объемной модуляцией интенсивности излучения (VMAT — RapidArc), объемной визуализации мишени IGRT (CBCT).

Оценку токсических реакций и повреждений во время и после химиолучевой терапии осуществляли согласно шкале RTOG [10]. Через 4 нед. после завершения лучевой терапии проводили промежуточное контрольное обследование в объеме МРТ малого таза, пальцевого исследования прямой кишки, ректоскопии. В дальнейшем после контрольного обследования через 3–4 нед. пациентам проводили 4 цикла КХТ в режиме FOLFOX6, токсические реакции, в процессе которой регистрировали согласно шкале CTC AE 5.0 [11].

Контрольное обследование через 4 нед. после завершения последнего цикла КХТ являлось основным при определении дальнейшей тактики лечения. Оценку клинической регрессии опухоли проводили по совокупности данных МРТ, пальцевого исследования и эндоскопической картины. При оценке клинической регрессии опухоли использовали критерии эндоскопической и МРТ оценки опухолевого ответа на неoadъювантное

лечение при РПК, предложенные N. Figuiredo и соавт. [12] и S.I. Felder и соавт. [13], модифицированные МРНЦ им. А.Ф. Цыба (табл. 1). При наличии полной клинической регрессии опухоли (сCR) — отсутствие первичной опухоли и ее метастазов в мезоректуме на МРТ (TRG1) и при эндоскопическом исследовании — больным предлагали активное динамическое наблюдение. При отсутствии сCR хирургическое лечение в объеме ТМЭ рассматривали как основной вариант лечения. При этом у пациентов с почти полным клиническим ответом (nCR) — TRG2-3 (усT1-2N0) на МРТ, изъязвление или остаточная аденоматозная ткань на месте первичной опухоли при эндоскопии, как возможную опцию предлагали выполнение трансанального эндомикрохирургического (ТЭМ) иссечения стенки кишки. В случаях неполного ответа опухоли на лечение (iCR) или его отсутствия пациентам выполняли хирургическое вмешательство в ТМЭ.

Все послеоперационные осложнения оценивали по общепринятой классификации Clvien-Dindo. Оценку патоморфоза опухоли проводили в соответствии с системой колледжа американских патологов [14]. При наличии признаков отдаленного метастазирования тактику дальнейшего лечения определяли на консилиуме индивидуально.

Адьювантную химиотерапию (не менее 4 циклов FOLFOX6) проводили больным, у которых при патогистологическом исследовании удаленного препарата после хирургического лечения было выявлено наличие одного или нескольких неблагоприятных прогностических факторов: подтвержденной инвазии опухоли в брюшину или смежные органы (pT4), наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (pN1-2), отдаленных метастазов (M1), лимфатической или перинеуральной инвазии, вовлечение ЦГР.

Для статистической обработки использовали коммерческие биомедицинские пакеты Prism 3.1 и InStat (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми, если величина p была меньше 0,05. Анализ выживаемости больных производили по методу Kaplan – Meier. Для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий. Оценку выживаемости проводили по 3-летним показателям. При расчете общей выживаемости «событием» считали смерть пациента. При расчете безрецидивной выживаемости «событием» считали местный рецидив, отдаленное метастазирование или смерть пациента от любой из причин. В группе АДН общую и безрецидивную выживаемость считали с момента завершения ХЛТ, в случае выполнения хирургического лечения — от даты операции.

При расчете общей выживаемости всей группы в, включавшей в себя оперированных и не оперированных пациентов, период наблюдения рассчитывали с даты окончания ХЛТ.

Результаты

В исследование было включено 192 пациента с РПК нижне- и среднеампулярного отделов, которым в период с 2018 по 2023 гг. была проведена ХЛТ с КХТ в режиме FOLFOX6 (табл. 2). Количество мужчин и женщин, включенных в исследование, составило 127 (66,1 %) и 65 (33,9 %) соответственно. Возраст пациентов колебался от 25 до 84 лет (медиана — 63 года). Медиана расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли составила 5,5 см (1,0–11,0 см). У большинства пациентов имелась III клиническая стадия заболевания — 79,2 % ($n = 152$), при этом размер опухоли в наибольшем измерении колебался в широком диапазоне от 1,7 до 12,0 см (медиана — 5,5 см).

Лучевая терапия в полном объеме была завершена у 190 (98,9 %) пациентов, в двух случаях (1,1 %) ввиду выраженных ранних лучевых реакций ХЛТ была прервана на СОД 38 Гр и 44 Гр. Лучевая терапия в конвенциональном режиме была проведена у 136 пациентов (70,8 %), в конформном — у 56 (29,2 %).

Токсические реакции в процессе ХЛТ в соответствии со шкалой RTOG были отмечены у 140 больных — 72,9 % (см. приложение online 1). Из гематологической токсичности наиболее часто отмечали лимфопению и нейтропению — в 95 (49,5 %) и в 18 (9,1 %) случаях соответственно. Гематологические токсические реакции 3 и более степени были зарегистрированы у 2 пациентов (1,1 %). Негематологическая токсичность была представлена в основном реакциями 1–2 степени, при этом у каждого второго пациента имелись явления лучевого ректита. Всего негематологические токсические реакции 3–4 степени были отмечены только у одного (0,5 %) пациента.

При проведении КХТ лечение, согласно протоколу (4 цикла FOLFOX6), было полностью завершено в 169 (88,0 %) случаях, у 23 (12,0 %) пациентов лечение было прервано по разным причинам. Ввиду того, что часть пациентов по разным причинам проходила лечение по месту жительства, оценка токсических реакций в процессе КХТ стала возможной у 154 (80,2 %) больных. Всего осложнения на КХТ были зарегистрированы в 59 (38,3 %) из 154 случаев, при этом у 17 (11,0 %) пациентов имелось два осложнения и более. Токсические реакции ≥ 3 степени по СТС АЕ отмечены у 10 (6,5 %) пациентов (см. приложение online 2).

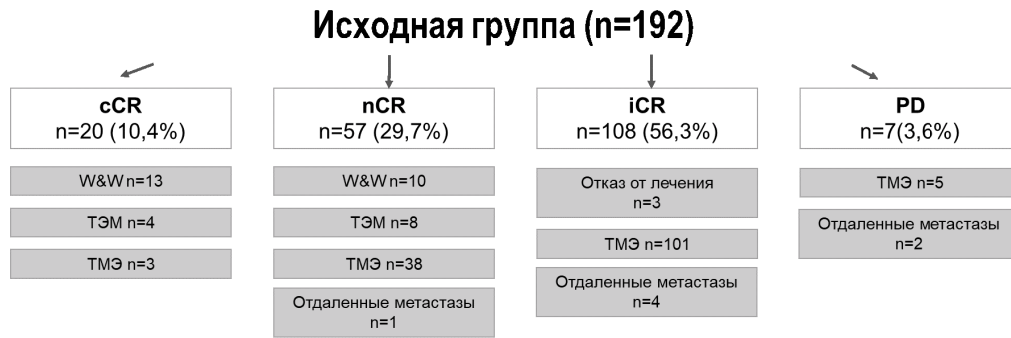


Рис. 1. Оценка клинического ответа после ХЛТ и КХТ
Fig. 1. Assessment of the clinical response after CRT and CT

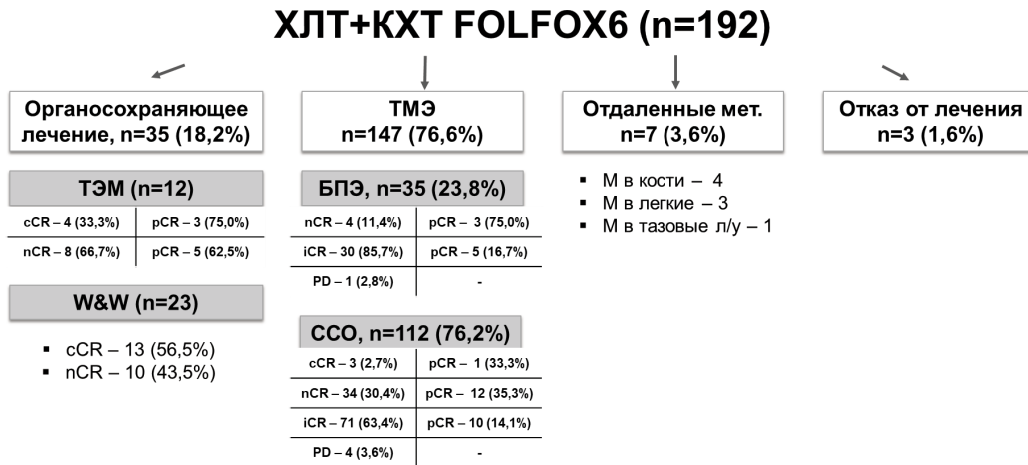


Рис. 2. Клинический и патоморфологический ответ на ХЛТ с КХТ по видам лечения
Fig. 2. Clinical and pathomorphological response to CRT and CT by type of treatment

Таблица 1. Критерии оценки полноты опухолевого ответа

Клинический ответ	Эндоскопическая картина		TRG
	Степень	Описание	
cCR	0	Плоский белый рубец с телеангиэктазиями	1–2
nCR	1	Неглубокая язва или красный рубец	2–3
	2	Изъязвленная остаточная опухоль или аденоматозная ткань	
iCR	3	Глубокая язва с приподнятыми краями	4–5
	4	Инфильтративная опухоль	

Table 1. Criteria for assessing the completeness of the tumor response

Clinical response	Endoscopic image		TRG
	Grade	Description	
cCR	0	A flat white scar with telangiectasia	1–2
nCR	1	A shallow ulcer or a red scar	2–3
	2	An ulcerated residual tumor or an adenomatous tissue	
iCR	3	A deep ulcer with raised edges	4–5
	4	Infiltrative tumor	

Таблица 2. Клиническая характеристика группы (n = 192)

Параметр	Данные
Пол (Ж/М)	65 (33,9 %) / 127 (66,1 %)
Медиана возраста, годы	63 (25–84)
Клиническая стадия заболевания	
I стадия	15 (7,8 %)
II стадия	25 (13,0 %)
III стадия	152 (79,2 %)
Клиническая категория T	
T1	2 (1,0 %)
T2	33 (17,2 %)
T3	120 (62,5 %)
T4	37 (19,3 %)
Клиническая категория N	
N0	40 (20,8 %)
N1	97 (50,5 %)
N2	55 (28,6 %)
Гистологический тип опухоли	
G1	83 (43,2 %)
G2	85 (44,3 %)
G3	18 (9,4 %)
Gx	6 (3,1 %)
Медиана расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли, см	5,5 (1,0–11,0)
Размер опухоли (медиана), см	5,5 (1,7–12,0)
мрЭСИ «+»	98 (51,0 %)
мрЦГР «+»	89 (46,4 %)

Table 2. Clinical characteristics of the group (n = 192)

Parameter	Data
Gender (F/M)	65 (33.9 %) / 127 (66.1 %)
Median age, years	63 (25–84)
Clinical stage of the disease	
stage I	15 (7.8 %)
stage II	25 (13.0 %)
stage III	152 (79.2 %)
Clinical T	
T1	2 (1.0 %)
T2	33 (17.2 %)
T3	120 (62.5 %)
T4	37 (19.3 %)
Clinical N	
N0	40 (20.8 %)
N1	97 (50.5 %)
N2	55 (28.6 %)
Histological type of tumor	
G1	83 (43.2 %)
G2	85 (44.3 %)
G3	18 (9.4 %)
Gx	6 (3.1 %)
Distance from the anal margin to the lower pole of the tumor, cm (median)	5.5 (1.0–11.0)
Tumor size (median), cm	5.5 (1.7–12.0)
mrEVI «+»	98 (51.0 %)
mrCRM «+»	89 (46.4 %)

Таблица 3. Непосредственные результаты ТМЭ

Параметр	Данные
Период ХЛТ – операция, нед.	18,3 (13,0–41,1)
Период КХТ – операция, нед.	6,0 (2,4–19,7)
Медиана длительности операции, мин.	240 (80–480)
Объем кровопотери (медиана), мл	100 (50–1700)
Хирургический доступ	
лапароскопический	136 (92,6 %)
лапаротомный/ laparotomy	8 (5,4 %)
Конверсия доступа	20 (13,6 %)
Медиана послеоперационного койко-дня, сутки	8 (3–37)
Операции в МРНЦ им. А.Ф. Цыба	143 (97,3 %)

Table 3. Immediate results of TME

Parameter	Data
CRT-operation period, weeks	18.3 (13.0–41.1)
CCT-operation period, weeks	6.0 (2.4–19.7)
Duration of surgery, min.	240 (80–480)
Blood loss, ml.	100 (50–1700)
Surgical access	
laparoscopic	136 (92.6 %)
laparotomy	8 (5.4 %)
Conversion	20 (13.6 %)
Median postoperative period, day	8 (3–37)
Operations in the A. Tsyb MRRC	143 (97.3 %)

Таблица 4. Соответствие клинического и патоморфологического стадирования больных (n = 143)

Клиническая категория	Патоморфологическая категория							
	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	ypN0	ypN1	ypN2
cT2 (n = 21)	8	3	6	4	-			
cT3 (n = 90)	20	5	27	38	-			
cT4 (n = 32)	3	2	7	14	6			
cN0 (n = 27)						26	1	-
cN1 (n = 71)						49	15	7
cN2 (n = 45)						37	3	5
Итого	31	10	40	56	6	112	19	12

Table 4. Correspondence of clinical and pathomorphological staging of patients (n = 143)

Clinical stage	Pathomorphological stage							
	ypT0	ypT1	ypT2	ypT3	ypT4	ypN0	ypN1	ypN2
cT2 (n = 21)	8	3	6	4	-			
cT3 (n = 90)	20	5	27	38	-			
cT4 (n = 32)	3	2	7	14	6			
cN0 (n = 27)						26	1	-
cN1 (n = 71)						49	15	7
cN2 (n = 45)						37	3	5
Total	31	10	40	56	6	112	19	12

При контрольном обследовании сCR ответ был зарегистрирован у 20 (10,4 %) пациентов (рис. 1). Тринадцать (65,0 %) из них были включены в группу АДН. В 7 случаях пациентам с сCR были выполнены хирургические вмешательства: у 4 пациентов с низкой локализацией опухоли (2,0; 2,8; 5,0 и 6,0 см) в объеме ТЭМ, у 3 больных — в объеме низкой передней резекции прямой кишки (расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли до лечения 6,0; 6,0 и 7,6 см). В группе nCR 10 (17,5 %) пациентов были включены в группу активного динамического наблюдения, хирургическое вмешательство в объеме ТЭМ было выполнено 8 (14,0 %) пациентам, а в 38 (66,7 %) случаях были выполнены ТМЭ. Отдаленное метастазирование в кости при обследовании после КХТ до операции было зарегистрировано у 1 (1,8 %) пациента, в связи с чем пациенту проводили системную химиотерапию. Большинство пациентов с iCR получили запланированное лечение в объеме ТМЭ — 101 пациент (93,5 %). У 4 пациентов с отдаленными метастазами проводили системную лекарственную терапию, еще трое пациентов отказались от хирургического лечения.

Всего в группу активного динамического наблюдения вошли 23 (12,0 %) пациента (рис. 2, см. приложение online 3). При медиане наблюдения 31,3 (3,5–72,8) мес. повторный рост опухоли

наблюдали у 7 из 23 (30,4 %) пациентов, что было обусловлено высокой частотой рецидивов у пациентов с nCR, включенных в группу динамического наблюдения. Местные рецидивы у пациентов с nCR были зарегистрированы в половине случаев, в т. ч. случаях в сочетании с отдаленным метастазированием. Четверо пациентов умерло: двое от прогрессирования основного заболевания, один — от другого злокачественного заболевания и еще в одном случае от сопутствующего заболевания. Из 13 пациентов с сCR, включенных в программу активного динамического наблюдения, местный рецидив был отмечен в двух случаях. Следует отметить, что у большей части пациентов с nCR исходно имелась III стадия заболевания, тогда как сCR чаще наблюдали у больных с I–II стадией (см. приложение online 3). Показатели 3-летней общей выживаемости составили $90,7 \pm 6,3$ %, безрецидивной — $56,3 \pm 12,3$ %. Вместе с тем, общая и безрецидивная выживаемость у пациентов только с сCR составила 100,0 % и $91,7 \pm 8,0$ % соответственно.

При анализе непосредственных результатов ТЭМ медиана длительности операции составила 120 (40–210) мин., медиана кровопотери — 20 мл (5–50). Осложнения в послеоперационном периоде наблюдали у 33,3 % больных, все они были представлены осложнениями I степени, потребовавшими изменений консервативного

лечения. Полный патоморфоз (pCR) был отмечен у 8 из 12 пациентов, у большинства из них при оценке степени регрессии, по данным МРТ, было TRG1-2. В одном случае была установлена остаточная опухоль в виде рака *in situ*. Двум пациентам с факторами неблагоприятного прогноза по результатам исследования препарата после ТЭМ были выполнены завершающие ТЭМ, у обоих пациентов в последующем развились отдаленные метастазы. Из 10 пациентов, перенесших ТЭМ, признаков местного прогрессирования установлено не было. При медиане наблюдения 39,9 (21,6–66,3) мес. 3-летняя общая выживаемость составила $80,0 \pm 12,6$ %, безрецидивная — $74,1 \pm 12,9$ %, выживаемость без стомы — $74,1 \pm 12,9$ %.

Хирургическое лечение в объеме ТЭМ на сроке 13,0–41,1 нед. (медиана — 18,6) после завершения ХЛТ было выполнено 147 (76,6 %) пациентам (табл. 3). Медиана длительности операции составила 240 мин. (80–480), медиана кровопотери — 100 мл (50–1 700). В 112 случаях (76,2 %) были выполнены сфинктеросохраняющие операции, в 35 (23,8 %) — брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки. Осложнения в послеоперационном периоде были зарегистрированы у 47 пациентов (32,0 %), из них осложнения 3 и более степени составили 6,1 % (9 случаев).

Уменьшение распространенности опухолевого процесса при патоморфологическом исследовании, по сравнению с данными МРТ до лечения, отмечено в 117 (81,8 %) из 143 случаев (табл. 4). Уменьшение категории Т отмечено у 89 (62,2 %) пациентов, категории N — также у 89 (62,2 %). Увеличение распространенности опухолевого процесса, по сравнению с данными МРТ до лечения, отмечено у 12 (8,4 %) больных: у 4 (2,8 %) отмечено увеличение категории Т, у 8 (5,6 %) — категории N, одновременное увеличение распространенности по категориям Т и N установлено не было.

Всего pCR был отмечен у 31 пациента (21,1 %), оперированного в объеме ТЭМ. При этом у 8 (5,4 %) пациентов pCR (патоморфоз 0 степени) был установлен после выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В 13 (8,8 %) случаях был зарегистрирован патоморфоз 1 степени, критериями которого является преобладание фиброзных изменений над опухолевыми. У 63 (42,9 %) пациентов наблюдали минимальный ответ опухоли (2 степень патоморфоза) и у 35 (23,8 %) пациентов была установлена 3 степень патоморфоза, что соответствовало отсутствию ответа опухоли на проведенное лечение. Оценка опухолевого патоморфоза в 5 (3,4 %) случаях не представлялась возможной. Следует отметить, что полный ответ

опухоли по данным патоморфологического исследования был зарегистрирован у 15 (14,9 %) из 101 пациента с iCR.

Показатели 3-летней общей выживаемости в группе ТЭМ составили $81,5 \pm 3,9$ %, безрецидивной — $58,2 \pm 4,8$ %. При этом 3-летняя кумулятивная частота местных рецидивов — $22,1 \pm 4,0$ %, а отдаленных метастазов — $40,6 \pm 4,8$ %.

Таким образом, cCR на лечение во всей группе был достигнут у 39 (20,3 %) пациентов: у 31 (16,1 %) — в группе ТЭМ и у 8 (4,2 %) — в группе ТЭМ. Общая частота полных ответов с учетом пациентов, включенных в группу активного динамического наблюдения (cCR+pCR), составила 27,1 % (52 случая). Общая трехлетняя выживаемость всей группы пациентов составила $82,5 \pm 3,2$ %.

Обсуждение

На протяжении многих лет полный клинический ответ наблюдали как случайное событие у 10–15 % пациентов на фоне стандартного лечения, в основном при использовании пролонгированных режимов ХЛТ. Вместе с тем в последние годы отмечается все большая тенденция к применению неоадьювантной химиотерапии с целью профилактики отдаленных метастазов у больных местно-распространенным РПК и наличием факторов неблагоприятного прогноза. Все методы и режимы неоадьювантного лечения, применяемые у больных РПК, направлены на достижение максимального опухолевого ответа и сохранение органа как такового. Это актуально у пациентов с низкими опухолями, у которых выполнение радикального хирургического вмешательства сопряжено с удалением анального канала или низкой резекцией прямой кишки с неудовлетворительными функциональными результатами. Достижение cCR позволяет избежать негативных последствий хирургического лечения и риска постоянной колостомы.

Проведение химиотерапии в интервале между лучевой терапией и хирургическим вмешательством является наиболее простой и эффективной опцией в достижении максимально полного ответа на лечение [15–18]. Одними из первых, кто показал эффективность такого подхода, были J. Garcia-Aguilar и соавт. [9], сравнившие в рамках рандомизированного многоцентрового исследования 4 группы пациентов: в группе 1 применяли стандартное лечение, во 2–4 группах пациенты получили 2, 4 и 6 циклов КХТ в режиме FOLFOX6. Частота pCR составила соответственно 18, 25, 30 и 38 %, при этом между 1 и 4 группами различия были статистически значимыми ($p = 0,011$). Анализируя полученные

данные, авторы приходят к тому, что важно не только применение химиотерапии в интервале между ХЛТ и операцией, но и увеличение интервала между ХЛТ и операцией (в группе 4 до 20 нед.), необходимого для регрессии опухоли.

В настоящее время считается допустимым и безопасным продлевать период наблюдения за пациентами с хорошим ответом на ХЛТ, особенно в случаях применения консолидирующей или тотальной неoadьювантной терапии, до 20–24 нед. [15, 16, 19]. Начиная в 2018 г. настоящее исследование, мы ориентировались во многом на данные J. Garcia-Aguilar и соавт. [9], однако исходили из действующих в то время методических рекомендаций, согласно которым оптимальный интервал между завершением ХЛТ и операцией не должен был превышать 10–12 нед., поэтому нами был выбран вариант с применением 4 циклов КХТ. Также следует сказать о том, что на тот период времени было недостаточно данных по диагностике сCR, а методика АДН за такими пациентами не входила ни в какие клинические рекомендации и отношение к ней было весьма противоречивым. В итоге в проведенном нами исследовании полный ответ на лечение был установлен у 27,1 % пациентов: у 31 (20,3 %) пациента был диагностирован pCR и у 13 (6,8) — cCR. В целом полученные нами данные соответствуют другим исследованиям, в которых ХЛТ с КХТ применяли у пациентов со II–III стадиями заболевания [16, 17].

Анализируя количество пациентов с cCR в нашем исследовании, следует сказать, что 10,4 % (рис. 1) — небольшая цифра, в сравнении с данными, приводимыми другими авторами [2, 5, 20]. В частности, A. Nabr-Gama и соавт. [2] докладывали о 29 % cCR, частота повторного роста при последующем наблюдении, за которыми была рекордно низкой — 3 %. В систематическом обзоре и мета-анализе Dattani [5] при анализе результатов 2 973 пациентов из 13 исследований частота cCR была более скромной, составив 22,4 % с общей частотой повторного роста опухоли 21,6 %. Однако при использовании современных технологий лучевой терапии и сочетании ее с КХТ, тотальной неoadьювантной химиотерапией, можно ожидать еще более хорошего ответа опухоли. Объяснить такое низкое количество пациентов с cCR в нашем исследовании можно, с одной стороны, большим количеством больных с факторами неблагоприятного прогноза (mTЦГР+ — 51,4 %, с III стадия — 79,2 %, сT4 категория — 19,3 %, ЭСИ+ — 46,4 %), с другой стороны, довольно жесткими критериями, используемыми при его выявлении (плоский белый рубец при эндоскопии, TRG1–2 по МРТ, отсутствие опухоли, ровные гладкие стеки кишки при пальцевом исследовании).

В рамках настоящей работы нами накоплен опыт наблюдения за пациентами с хорошим, но неполным ответом на ХЛТ. При этом у 5 из 10 пациентов был выявлен повторный рост опухоли, который в двух случаях сочетался с отдаленным метастазированием. Проанализировав наш опыт применения АДН у пациентов с nCR, а также данные литературы на эту тему, появившейся в последние годы [8, 16, 21], мы изменили тактику по отношению к этой группе пациентов. Нельзя наблюдать за пациентами с nCR так же, как за пациентами с cCR. В тех случаях, когда мы видим очень хороший клинический ответ с практически полным исчезновением опухоли и лишь небольшими остаточными изменениями на месте ранее существовавшей опухоли, не следует включать этих пациентов в программу АДН и наблюдать за ними с интервалом раз в 3 мес. с выполнением пальцевого исследования, эндоскопии и МРТ. Правильная тактика в подобных случаях — отложить финальную оценку клинического ответа на два месяца с тем, чтобы общий срок наблюдения после завершения ХЛТ не превышал полугод. Если при выполнении финальной оценки регистрируется cCR, только тогда таких пациентов можно включать в программу АДН, в противном случае целесообразно выполнять хирургическое вмешательство.

У 7 пациентов с cCR были выполнены хирургические вмешательства в объеме ТЭМ (4 пациента) или ТМЭ (3 пациента). При гистологическом исследовании полный лечебный патоморфоз (pCR) был установлен у 4 из них. Таким образом, в 3 из 7 случаев было отмечено наличие остаточной опухоли в удаленном препарате: T2N0M0 — у одного пациента и T3N0M0 — в двух случаях. В настоящее время, когда клинические, эндоскопические и рентгенологические критерии cCR четко определены, и показана нецелесообразность локального иссечения зоны опухоли с целью подтверждения полноты ответа, мы не применяем ТЭМ у пациентов с cCR, включая их в программу АДН [4, 15, 16].

Всего ТЭМ были выполнены у 12 пациентов, у 8 из которых был клинически определен nCR и у 4 — cCR. Ни в одном случае не было отмечено осложнений III или более степени по Clavien-Dindo. Вместе с тем это основная причина, из-за которой многие исследователи отказываются от выполнения ТЭМ после лучевой терапии [15, 22, 23]. Также следует отметить, что ни в одном случае при наблюдении в последующем у этих пациентов не было отмечено местных рецидивов в малом тазу.

Самая многочисленная группа в нашем исследовании — 147 пациентов, которым были выполнены хирургические вмешательства в

объеме ТМЭ. Планировалось, что это будут пациенты со слабым ответом на лучевую терапию и наличием остаточной опухоли. При анализе материала по степени патоморфоза у 31 (21,1 %), т. е. у каждого пятого пациента, опухолевых клеток в препарате выявлено не было. Большинству этих пациентов были выполнены сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства (76,6 %), однако у 8 пациентов, которым были выполнены брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки, был выявлен pCR (рис. 2). Клинически у них был установлен nCR (n = 4) или iCR (n = 5). Полный патоморфологический ответ у таких пациентов — это недодиагностированный полный клинический ответ. Возможно увеличение сроков наблюдения, увеличение количества циклов консолидирующей химиотерапии до 6–8 циклов FOLFOX6, как в исследовании OPRA [15], RAPIDO [17] или STELLAR [18], позволило бы перевести этих пациентов в группу cCR. Однако такого опыта и данных литературы на момент проведения настоящего исследования не было.

Выводы

Химиолучевая терапия в СОД 50 Гр с 4 циклами консолидирующей химиотерапии в режиме FOLFOX6 удовлетворительно переносится больными и сопровождается умеренной частотой токсических реакций, послеоперационных осложнений и летальности. Полный ответ на проведенное лечение был зарегистрирован у 27,1 % больных. Наш опыт свидетельствует о том, что применение методики АДН показано только пациентам с полным клиническим ответом (cCR) и локальное иссечение зоны рубца с целью подтверждения cCR не целесообразно. Необходимо дальнейшее совершенствование методов инструментальной диагностики у пациентов с хорошим ответом на ХЛТ (mrTRG1-2) с целью выявления cCR.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This trial was conducted in accordance with the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki, as amended in 2013. All participants provided informed consent before participating in the study.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Невольских А.А. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи;

Авдеенко В.А. — сбор материала исследования, статистическая обработка данных, аналитика, написание статьи;

Зибиров Р.Ф. — пересмотр всего морфологического материала по теме научной статьи, критический анализ работы;

Михалёва Ю.Ю. — ведение и хирургическое лечение больных, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Белова Д.В. — сбор материала исследования, написание статьи;

Почуев Т.П. — ведение и хирургическое лечение больных, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Орехов И.А. — ведение и хирургическое лечение больных, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;

Петров Л.О. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Титова Л.Н. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Гулидов И.А. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Березовская Т.П. — пересмотр данных магнитно-резонансной томографии по теме научной статьи, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Иванов С.А. — анализ научной работы, рецензирование;

Каприн А.Д. — анализ научной работы, рецензирование.

Authors' contributions

Nevol'skikh A.A. — developed the idea and design of the study, coordinated the study, performed critical revision of the manuscript for important intellectual content, drafted the manuscript;

Avdeenko V.A. — collected data, performed statistical data analysis, drafted the manuscript;

Zibirov R.F. — revised the morphological material, performed critical analysis;

Mikhaleva Yu.Yu. — managed and treated the patients, performed critical analysis;

Belova D.V. — collected the material and drafted the article;

Pochuev T.P. — managed and treated the patients, analyzed the work and provided critical intellectual input;

Orekhov I.A. — managed and treated the patients, analysed the work and provided valuable intellectual contribution;

Petrov L.O. — analysed the work, critically revised it and provided valuable intellectual input;

Titova L.N. — analysed the work, made critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

Gulidov I.A. — analysed the work, revised it and provided valuable intellectual input;

Berezovskaya T.P. — reviewed the magnetic resonance imaging data for an article, made critical revisions, and provided valuable insight;

Ivanov S.A. — analysis of the scientific work, scientific management;

Kaprin A.D. — analysis of the scientific work, scientific management.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022.-ISBN 978-5-85502-280-3. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Morbidity and Mortality), Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022.-ISBN 978-5-85502-280-3. (In Rus)].
- Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004; 240 (4): 711-7.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>.
- Sammour T., Price B.A., Krause K.J., et al. Nonoperative management or 'Watch and Wait' for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24: 1904-1915.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5841-3>.
- Van der Valk M., Hilling D., Bastiaannet E., et al. IWWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet.* 2018; 23: 391(10139): 2537-2545.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X).
- Dattani M., Heald R., Goussous G., et al. Oncological and survival outcomes in watch and wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg.* 2018; 268(6): 955-967.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002761>.
- Smith J.J., Strombom P., Chow O.S., et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA Oncol.* 2019; 1: 5(4): e185896.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5896>.
- Maas M., Lambregts D., Nelemans P., et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(12): 3873-80.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4687-9>.
- Fernandez L.M., São Julião G.P., Renehan A.G., et al. The risk of distant metastases in patients with clinical complete response managed by watch and wait after neoadjuvant therapy for rectal cancer: the influence of local regrowth in the International Watch and Wait Database. *DC&R.* 2023; 66(1): 41-49.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000002494>.
- Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D., et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8): 957-66.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00004-2).
- Cox J., Stetz J., Pajak T. 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: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C).
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2017.
- Figueiredo N., Panteleimonitis S., Popeskou S., et al. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical approach or short-term clinical outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(4): 484-489.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.088>.
- Felder S.I., Feuerlein S., Parsee A., et al. Endoscopic and MRI response evaluation following neoadjuvant treatment for rectal cancer: a pictorial review with matched MRI, endoscopic, and pathologic examples. *Abdom Radiol (NY).* 2021; 46(5): 1783-1804.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02827-6>.
- Cancer Protocol Templates. Classification of the College of American Pathologists for Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Ryan, Histopathology, 2019).-URL: www.cap.org/cancerprotocols.
- Thompson H.M., Omer D.M., Lin S., et al. Organ preservation and survival by clinical response grade in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy: a secondary analysis of the OPRA randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2024; 2; 7(1): e2350903.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.50903>.
- Custers P.A., Beets G.L., Bach S.P., et al. An international expert-based consensus on the definition of a clinical near-complete response after neoadjuvant (chemo)radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2024; 1; 67(6): 782-795.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000003209>.
- Zwart W.H., Temmink S., Hospers G., et al. Oncological outcomes after a pathological complete response following total neoadjuvant therapy or chemoradiotherapy for high-risk locally advanced rectal cancer in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer.* 2024; 204: 114044.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114044>.
- 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; 20; 40(15): 1681-1692.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>.
- Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Черных М.В., et al. Изменения в клинических рекомендациях по лечению колоректального рака в 2024 году. *Хирургия и онкология.* 14(1): 21-31.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-21-31>. [Gordeev S.S., Fedyanin M.Yu., Chernykh M.V., et al. Surgical tactics in the treatment of patients with recurrent tumors of the pelvic organs. *Khirurgiya i Onkologiya.* 2024; 14(1): 21-31.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-1-21-31>. (In Rus)].
- Nagtegaal I.D., Glynne-Jones R. How to measure tumour response in rectal cancer? An explanation of discrepancies and suggestions for improvement. *Cancer Treat Rev.* 2020; 84: 101964.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101964>.
- Hupkens B., Maas M., Martens M., et al. Organ preservation in rectal cancer after chemoradiation: should we extend the observation period in patients with a clinical near-complete response? *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(1): 197-203.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6213-8>.
- Serra-Aracil X., Pericay C., Badia-Closa J., et al. Short-term outcomes of chemoradiotherapy and local excision versus total mesorectal excision in T2-T3ab, N0, M0 rectal cancer: a multicentre randomised, controlled, phase III trial (the TAU-TEM study). *Ann Oncol.* 2023; 34(1): 78-90.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.160>.
- Невольских А.А., Бродский А.Р., Авдеенко В.А., et al. Трансанальные эндомикрохирургические вмешательства при раке прямой кишки после лучевой или химиолуче-

вой терапии - нюансы и результаты. *Колопроктология*. 2024; 23(1): 82-90.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-82-90>. [Nevolskikh A.A., Brodskiy A.R., Avdeenko V.A., et al. Transanal endoscopic microsurgery after radiation or chemoradiation therapy for rectal cancer - peculiarities and results. *Koloproktologia*. 2024; 23(1): 82-

90.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-1-82-90>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 25.11.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 17.12.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Алексей Алексеевич Невольских / Alexey A. Nevolskikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>.
Виолетта Андреевна Авдеенко / Violetta A. Avdeenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>.
Руслан Фяритович Зибилов / Ruslan F. Zibirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>.
Юлия Юрьевна Михалёва / Yulia Yu. Mikhaleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-2135>.
Дарья Валерьевна Белова / Daria V. Belova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-8350-5865>.
Тарас Петрович Почуев / Taras P. Pochuev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9243-6519>.
Иван Анатольевич Орехов / Ivan A. Orekhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6543-6356>.
Леонид Олегович Петров / Leonid O. Petrov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6272-9647>.
Людмила Николаевна Титова / Lyudmila N. Titova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6038-2851>.
Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>.
Татьяна Павловна Березовская / Tatyana P. Berezovskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3549-4499>.
Сергей Анатольевич Иванов / Sergey A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.
Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.





© К.А. Найдина¹, А.Д. Зирияходжаев¹⁻³, Н.В. Аблицова¹, М.В. Мошурова¹,
 В.О. Тимошкин¹, Д.В. Долгачева¹, Н.С. Скрептова¹, А.А. Махмудов¹

Результаты консервативной терапии капсулярной контрактуры II-III степени по Baker с помощью ботулинического токсина типа А

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

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

© Karina A. Naidina¹, Aziz D. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, Natalia V. Ablitsova¹, Marianna V. Moshurova¹,
 Vladislav O. Timoshkin¹, Daria V. Dolgacheva¹, Natalia S. Skreptsova¹, Anvar A. Makhmudov¹

Results of Conservative Therapy of Baker Grade II-III Capsular Contracture Treatment with Botulinum Toxin Type A

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) – the branch of the FSBI «National Medical Research Radiological Centre» (NMRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³Peoples' Friendship University of Russia - RUDN University, Moscow, the Russian Federation

Введение. Капсулярная контрактура — наиболее частое и клинически значимое осложнение как в эстетической, так и в реконструктивной хирургии рака молочной железы, в большинстве случаев требующее повторного хирургического вмешательства.

Цель. Определение показаний к профилактике и консервативному лечению капсулярных контрактур.

Материалы и методы. В исследование включено 25 пациенток с капсулярной контрактурой II-III степени по Baker после реконструктивно-пластических операций в плане комбинированного/комплексного лечения по поводу рака молочной железы, которым проведено консервативное лечение с использованием ботулотоксина типа А.

Результаты. В исследование вошли пациентки со средним возрастом $48,3 \pm 0,6$ лет. До введения ботулотоксина типа А определялась толщина капсулы с помощью ультразвукового исследования, и в среднем составила $1,94 \pm 0,05$ мм. Максимальное количество повторных введений — 3 в течение 6 мес. У пациенток, которым вводился ботулотоксин типа А по поводу капсулярных контрактур II-III степени, отмечался положительный эффект в виде снижения болевого синдрома, уменьшения деформации реконструированной молочной железы. Лечебный эффект сохранялся через 2 мес. после введения, а толщина капсулы составила в среднем $1,51 \pm 0,05$ мм.

Выводы. Инъекции ботулотоксина типа А могут стать потенциально новым методом в лечении капсулярной контрактуры после реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы; осложнения; капсулярная контрактура; реконструктивно-пластические операции; аугментационная маммопластика; ботулотоксин типа А

Introduction. Capsular contracture (CC) is the most common and clinically significant complication in both aesthetic and reconstructive surgery for breast cancer (BC), requiring reoperation in most cases.

Aim. To identify indications for the prevention and conservative treatment of CC.

Materials and Methods. The study included 25 patients with Baker grade II-III CC following reconstructive plastic surgery for combined/complex treatment of BC who underwent conservative treatment with botulinum toxin type A (BTA).

Results. Patients with a mean age of 48.3 ± 0.6 years were included in the study. Prior to the introduction of botulinum toxin type A, the capsule thickness was measured by ultrasound (US) and averaged 1.94 ± 0.05 mm. The maximum number of repeated injections was 3 in 6 months. Patients who received BTA for stage II-III CC showed a positive effect in terms of reduced pain and decreased deformation of the reconstructed mammary gland. After 2 months, the therapeutic effect was maintained and the mean capsule thickness was 1.51 ± 0.05 mm.

Conclusion. BTA injections may become a potential new method in the treatment of CC after reconstructive plastic surgery for BC.

Keywords: breast cancer; complications; capsular contracture; reconstructive plastic surgery; augmentation mammoplasty; botulinum toxin type A

Для цитирования: Найдина К.А., Зикиряходжаев А.Д., Аблицова Н.В., Мошурова М.В., Тимошкин В.О., Долгачева Д.В., Скрепцова Н.С., Махмудов А.А. Результаты консервативной терапии капсулярной контрактуры II-III степени по Baker с помощью ботулинического токсина типа А. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 175-181.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-175-181

For Citation: Karina A. Naidina, Aziz D. Zikiryakhodzhaev, Natalia V. Ablitsova, Marianna V. Moshurova, Vladislav O. Timoshkin, Daria V. Dolgacheva, Natalia S. Skreptsova, Anvar A. Makhmudov. Results of conservative therapy treatment of Baker grade II-III capsular contracture with botulinum toxin type A. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 175-181. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-175-181

✉ Контакты: Найдина Карина Александровна, karina_naidina@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее часто встречающееся заболевание у женщин в Российской Федерации. В 2022 г. число случаев впервые диагностированного РМЖ составило 526,4 случаев на 100 тыс. населения. На молодой возраст (30–45 лет) приходится 29 % случаев, что приводит к увеличению числа реконструктивно-пластических операций на молочной железе. По данным Американского общества пластических хирургов, в 2023 г. было выполнено 157 740 реконструктивно-пластических операций, что на 4 % больше, чем в 2022, и на 16 % больше, чем в 2019 г. На долю одномоментных реконструкций молочной железы с применением эндопротезов приходится около 60 % (82,6–54,5 %) [1, 2, 3].

Одним из клинически значимых и часто встречающихся осложнений является капсулярная контрактура (КК). По данным литературы, при реконструктивно-пластических операциях риск возникновения КК составляет до 30 % через 3 года после реконструкции молочной железы [4]. Образование капсулы вокруг имплантата является физиологическим процессом и в норме ее толщина не превышает 1–1,5 мм. В некоторых случаях фиброзная капсула подвергается патологическому утолщению, сокращению и уплотнению, что приводит к уплотнению и деформации молочной железы [5].

Ещё в 1976 г. пластическим хирургом J.L. Baker была предложена классификация капсулярной контрактуры, которая используется и в настоящее время. Данная классификация включает в себя 4 степени:

I степень — грудь мягкая, имплантат не пальпируется и не виден;

II степень — грудь плотная, при пальпации ощущаются края имплантата, но он не виден;

III степень — заметна деформация груди, имплантат не только легко можно ощутить при пальпации, но также заметить и визуальные контуры;

IV степень — грудная железа деформирована, при пальпации твердая, неэластичная, болезненная и холодная [6].

При I–II степени выраженности КК коррекции не требуется, при III–IV степени, как правило, требуется хирургическое лечение, которое

в свою очередь является основным методом и включает капсулэктомию и/или капсулотомию с заменой имплантата [7, 8]. Целью нашего исследования является оценить промежуточные результаты консервативного лечения капсулярной контрактуры II–III степени по Baker с использованием ботулинического токсина типа А.

Материалы и методы

В исследование было включено 25 пациентов с КК II–III степенью по Baker после реконструктивно-пластических операций в плане комбинированного/комплексного лечения по поводу РМЖ, которым проведено консервативное лечение с использованием БТА.

В исследование вошли пациентки в возрасте от 38 до 60 лет, средний возраст составил $48,3 \pm 0,6$ лет. Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса было следующее: преимущественно, IA и IIA — 8 человек (32 %) и 12 (48 %) соответственно, IIB — 3 человека (12 %), III — 2 человека (8 %).

Во всех случаях пациентам была проведена дистанционная лучевая терапия на реконструированную молочную железу — 25 человек (100 %).

Толщина капсулы определялась с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) на аппарате экспертного класса Philips Epiq 7G с применением линейного датчика с частотой 12 МГц. Сканирование осуществлялось полипозиционно (в положении на спине и на боку) и полипроекционно, с оценкой толщины капсулы. При эхографии капсула периимпланта представляла собой линейные структуры повышенной эхогенности, где внешняя представляла собой фиброзную капсулу, а внутренняя — поверхность эластомерной оболочки эндопротеза. Пространство между вышеописанными структурами пониженной эхогенности и являлось капсулой имплантата.

Толщина капсулы до введения БТА по данным УЗИ составила $1,94 \pm 0,05$ мм. Толщина капсулы оценивалась до введения БТА, через 1 и через 2 мес. после введения БТА.

Данная методика проводилась следующим образом: пациентке наносили предварительную разметку (рис. 1, а). 200 ЕД инкоботулоксина А разводили с физиологическим раствором (из

расчета 50 ЕД на 1 мл физиологического раствора). С помощью инсулинового шприца объемом 1 мл с шагом 2–3 см выполняли диффузное введение инкоботулоксина А (рис. 1, б). В местах менее выраженного утолщения капсулы имплантата — по 2 ЕД в одну точку, а местах максимального утолщения капсулы и в зону келлоидного рубца — по 5 ЕД в одну точку с шагом 1,5–2 см.

При появлении положительного эффекта в виде снижения выраженности болевого синдрома, уменьшения деформации реконструируемой молочной железы проводили повторные введения инкоботулоксина А через 3–4 нед.

Максимальное количество повторных введений — 3 в течение 6 мес. Суммарная доза препарата не должна превышать 600 ЕД в течение 1 курса [13].

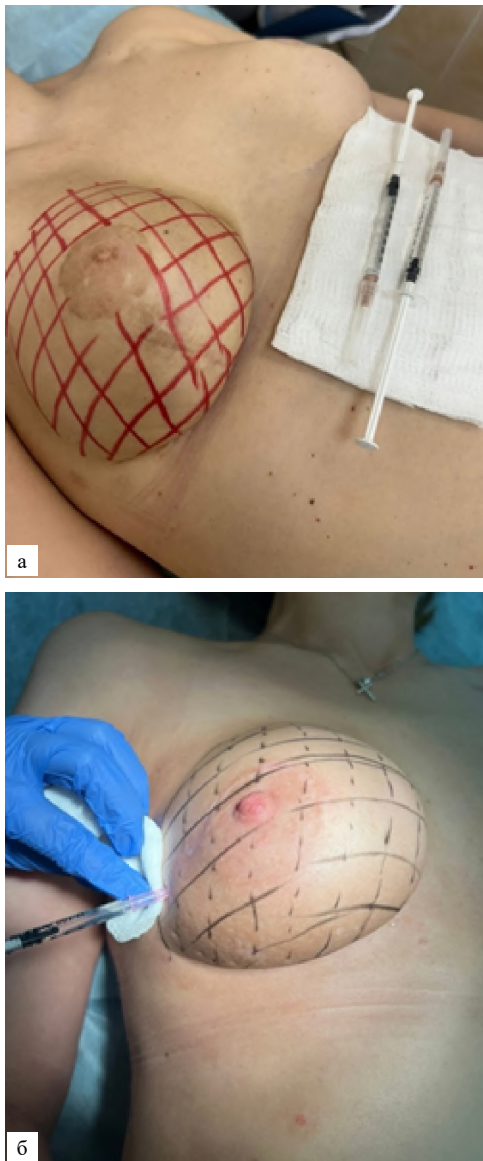


Рис. 1. а — предварительная разметка; б — диффузное введение инкоботулоксина А
 Fig. 1. a — preliminary marking; б — diffuse introduction of incobotulinum toxin A

Результаты

У пациенток с КК II–III степени, получивших лечение БТА, через 1 мес. отмечалось достоверное уменьшение толщины фиброзной капсулы, которое, по данным УЗИ, составило $1,42 \pm 0,05$ мм. Через 2 мес. сохранился лечебный эффект, и толщина капсулы составила $1,51 \pm 0,05$ мм (таблица).

Эффективность консервативной терапии у пациенток с фиброзной капсулярной контрактурой II–III степени по Baker

Время измерения	Толщина капсулы, мм
До лечения	$1,94 \pm 0,05$
После лечения через 1 мес.	$1,42 \pm 0,05$
После лечение через 2 мес.	$1,51 \pm 0,05$

Efficacy of conservative therapy in patients with fibrous capsular contracture grades II-III according to Baker

Measurement time	Capsule thickness, mm
Before treatment	1.94 ± 0.05
After 1 month of treatment	1.42 ± 0.05
After 2 months of treatment	1.51 ± 0.05

В клинических примерах представлены пациентки с разной степенью выраженности капсулярной контрактуры. В клиническом примере № 1 пациентка обратилась через 3 года после лучевой терапии с жалобами на уплотнение в реконструированной левой молочной железе. При осмотре и пальпации заметны и ощущаются контуры имплантата, также заметна деформации груди (рис. 2, а, б, д). Толщина капсулы до введения БТА по данным УЗИ максимально составила 2,78 мм (рис. 2, ж). Пациентке выполнено 2 курса инъекциями ботулоксина типа А. Через 2 месяца отмечался положительный эффект в виде снижения выраженности болевого синдрома, уменьшения деформации реконструируемой левой молочной железы, при пальпации реконструированная молочная железа мягче (рис. 2, в, е). По данным УЗИ толщина капсулы составила максимально 1,58 мм (рис. 2, з).

В клиническом примере № 2 обратилась пациентка через 1 год после лучевой терапии. При осмотре реконструированная левая молочная железа более плотная, чем до операции, форма груди не изменена, также при пальпации ощущаются края имплантата (рис. 3 а, б). Толщина капсулы по данным УЗИ максимально составляла 1,64 мм. Через 2 месяца после 2-х процедур введения БТА отмечается положительный эффект в виде уменьшения плотности железы (рис. 3, в, г). Максимальная толщина капсулы по данным УЗИ после 2-х процедур составила 1,26 мм.

Клинический пример № 1 Clinical example No 1

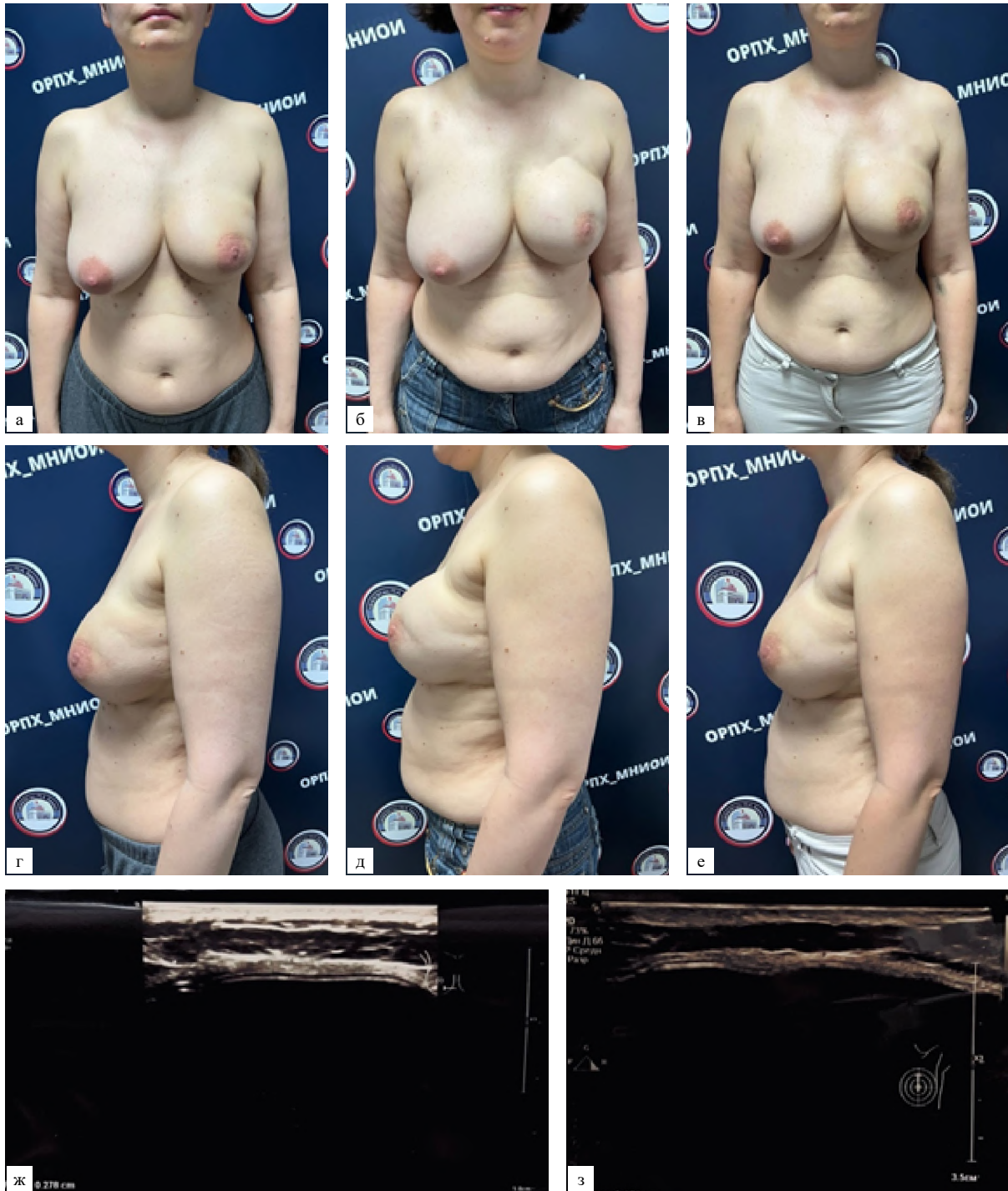


Рис. 2. а — перед лучевой терапией, прямая проекция; б — 3 года после лучевой терапии, КК III степени по J.L. Baker; перед 1 введением БТА, прямая проекция; в — через 2 мес. после 2 введений БТА, прямая проекция; г — перед лучевой терапией, боковая проекция; д — 3 года после лучевой терапии, КК III степени по J.L. Baker; перед 1 введением БТА, боковая проекция; е — через 2 мес. после 2 введений БТА, боковая проекция; ж — толщина фиброзной капсулы, по данным УЗИ, до введения БТА (максимально — 2,9 мм; минимально — 1,6 мм); з — толщина фиброзной капсулы, по данным УЗИ, через 2 мес. после введения БТА (максимально — 2,0 мм; минимально — 1,1 мм)

Fig. 2. a — before radiation therapy, frontal view; б — 3 years after radiation therapy, grade III CC according to J.L. Baker; before the 1st BTA injection, frontal view; в — 2 months after 2 BTA injections, frontal view; г — before radiation therapy, lateral view; д — 3 years after radiation therapy, grade III CC according to J.L. Baker; before the 1st BTA injection, lateral view; е — 2 months after 2 BTA injections, lateral view; ж — fibrous capsule thickness according to ultrasound data before BTA injection (max — 2.9 mm; min — 1.6 mm); з — fibrous capsule thickness according to ultrasound data 2 months after BTA injection (max — 2.0 mm; min — 1.1 mm).

Клинический пример № 2 Clinical example No 2

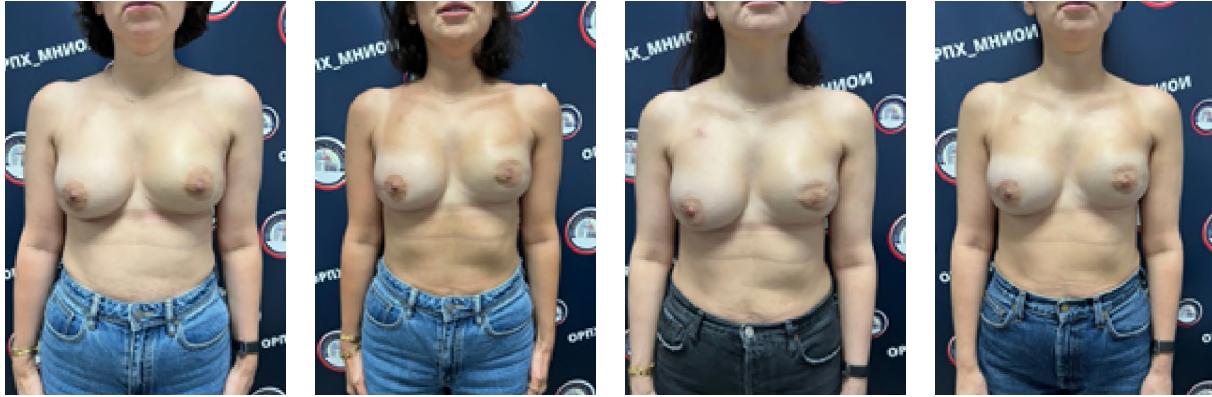


Рис. 3. а — перед лучевой терапией; б — 1 год после лучевой терапии, КК II степени по J.L. Baker, перед 1 введением БТА; в — 1 мес. после введения БТА, перед 2 введением БТА; г — через 2 мес. после введения БТА
Fig. 3. а — before radiation therapy; б — 1 year after radiation therapy, grade II CC according to J.L. Baker, before the 1st BTA injection; в — 1 month after BTA injection, before the 2nd BTA injection; г — 2 months after BTA injection

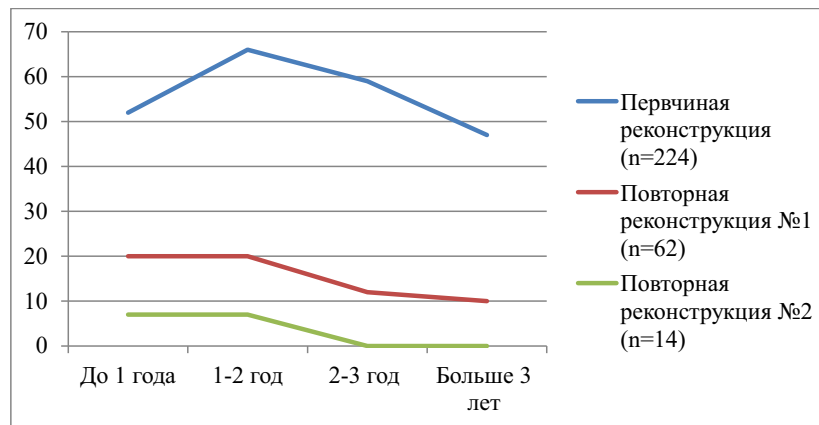


Рис. 4. Сроки формирования капсулярной контрактуры при первичных и повторных реконструкциях у пациентов РМЖ после реконструктивно-пластических операций с использованием имплантатов
Fig. 4. Timing of capsular contracture formation in primary and repeated reconstructions in breast cancer patients after reconstructive plastic surgery using implants

Обсуждение

Vivian L. Jakob и соавт. в своем исследовании проанализировали показания и изменения во временных интервалах между заменами имплантатов по поводу КК. В исследование вошли 323 пациентки, которым в период с 2012 по 2017 гг. проводилась замена или удаление имплантатов/экспандеров по поводу КК по Baker III и IV. Из 323 пациентов, включенных в исследование, 156 пациентам (48,3 %) были выполнены реконструктивно-пластические операции. Средний интервал времени до повторной операции по поводу КК составлял 8,4 года. Для второй замены/удаления имплантата по поводу КК временной интервал сократился до 4,1 года в реконструктивной группе. В случае третьей замены/удаления имплантата временной интервал не поддавался оценке из-за небольшого количества случаев (n = 1). Разница была значимой для интервала времени

от первой до второй замены/удаления имплантата ($p_{1-2} = 0,042$). Также при реконструктивно-пластических операциях оценивалось влияние предшествующей лучевой терапии на сроки повторного хирургического лечения по поводу КК. Средний интервал времени до первой замены имплантата по поводу КК составил 8,9 против 6,4 года для пациентов, не получавших и получавших лучевую терапию соответственно ($p = 0,232$). Для второй (n = 11) и третьей замены или удаления имплантата (n = 1) количество случаев было слишком мало, чтобы получить окончательный результат. Авторы пришли к выводу, что КК была, безусловно, наиболее частым показанием к первичной замене или удалению имплантата (65,4 %). У пациентов с более чем одним удалением или заменой имплантата наблюдалось сокращение временного интервала между первой, второй и третьей операциями, как в целом, так и при КК [9].

В нашем отделении были получены аналогичные результаты. Были проанализированы результаты у 224 пациенток с первичной реконструкцией. У большинства пациентов КК формировалась в 1–2-ой год после проведения комбинированного/комплексного лечения. Если КК возникала повторно, то интервал времени сокращался. То есть можно сделать вывод, — чем чаще происходила повторная реконструкция, тем временной интервал становился меньше для последующей замены (рис. 4).

В проанализированной нами литературе в настоящее время предложены различные варианты профилактики и консервативного лечения КК, но лишь небольшое количество исследований посвящено ботулиническому токсину типа А (БТА).

Инъекция БТА — простая процедура, которая не требует анестезии либо стационарного лечения. Лечение имеет мало побочных эффектов. Кроме того, инъекция БТА не вызывает нарушения чувствительности или дизестезии [10].

Подкожное введение БТА уменьшает склеротические изменения вокруг имплантата, подавляет функции фибробластов и, как правило, развивается нежная, тонкая соединительнотканная капсула [11].

В современной литературе приведено несколько механизмов действия БТА. Один из механизмов осуществляется за счет передачи сигналов TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста; transforming growth factor) в фибробластах человека. TGF- β 1 — многофункциональный цитокин, его ингибирование подавляет продукцию фибробластами коллагена I типа — основного компонента внеклеточного матрикса. Основной сигнальный путь осуществляется путем трансмембранной связи TGF- β 1 с рецептором серин/треонин киназы, активирующей цитоплазматические белки Smad1, Smad 2 и Smad3, впоследствии образуется гетеромерный комплекс Co-Smad (Smad4). За счет этого механизма фибробласты могут дифференцироваться в миофибробласты, что способствует уменьшению в объеме и расслаблению рубцовой ткани [12].

Заключение

Полученные результаты исследования продемонстрировали снижение среднего значения толщины фиброзной капсулы у пациенток с капсулярной контрактурой II–III степени по Baker при назначении в адекватных дозах, а также регулярных циклах введения ботулотоксина типа А, что приводит к уменьшению болевого синдрома, а также помогает длительно сохранять эффект от проведенной терапии.

Таким образом, инъекции ботулотоксина типа А могут стать потенциально новым методом в лечении капсулярной контрактуры после реконструктивно-пластических операций при РМЖ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом при МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, протокол № 111 от 26.01.2024 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных в журнале «Вопросы онкологии».

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). The study was approved by the Ethics Committee of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Protocol № 111 dated 26.01.2024. All patients gave written informed consent to participate in the study and publish the data in the journal «Voprosy Onkologii = Problems in Oncology».

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 and interpretation of data, drafting and editing of the article, revision and 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. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; (илл): 239.-ISBN: 978-5-85502-283-4. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2022. P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute - branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of

- the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. 2022; (ill): 239.-ISBN: 978-5-85502-283-4. (In Rus)].
- 2023 ASPS Procedural Statistics Release. Plastic & Reconstructive Surgery. 2024; 154(3S): 1-41.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0001028284.06979.be>.-URL: <https://www.plasticsurgery.org/documents/news/statistics/2023/plastic-surgery-statistics-report-2023.pdf>.
 - Бересток Т.С., Зирияходжаев А.Д., Ермошечкова М.В., et al. Осложнения после одномоментной одноэтапной и двухэтапной реконструкции имплантатами у больных раком молочной железы при проведении комбинированного/комплексного лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023; 12 (3); 54-61.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20231203154>. [Berestok T.S., Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshenkova M.V., et al. Complications after simultaneous one-stage and two-stage implant reconstruction in patients with breast cancer during combined/complex treatment. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2023; 12 (3); 54-61.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20231203154>. (In Rus)].
 - Wagner D.S., Mirhaidari S.J. Capsulectomy, implant exchange, and placement of acellular dermal matrix is effective in treating capsular contracture in breast augmentation patients. *Aesthet Surg J*. 2021; 41; 304-312.-DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa267>.
 - Headon H., Kasem A., Mokbel K. capsular contracture after breast augmentation: an update for clinical practice. *Arch Plast Surg*. 2015; 42; 532-543.-DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.5.532>.
 - Baker J.L.Jr., Owsley J.Q.Jr., Peterson R.A., eds. Augmentation mammoplasty. In: Symposium on Aesthetic Surgery of the Breast. St. Louis: Mosby. 1978: 256-263.
 - Susini P., Nisi G., Pierazzi D.M., et al. Advances on capsular contracture-prevention and management strategies: a narrative review of the literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023; 11(6): e5034.-DOI: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000005034>.
 - Добрякова О.Б., Кузнецова Н.В., Кузнецов Ю.В. Способ открытой капсулотомии у пациенток с фиброзной капсулярной контрактурой 3-4 степени после увеличивающей маммопластики силиконовыми протезами. Патент на изобретение RU 2582459 C1, 27.04.2016. Заявка № 2015115222/14 от 22.05.2015. [Dobryakova O.B., Kuznetsova N.V., Kuznetsov Yu.V. Method of open capsulotomy in patients with fibrous capsular contracture of 3-4 degrees after augmenting mammoplasty with silicone prostheses. Patent for the invention RU 2582459 C1, 04/27/2016. Application No. 2015115222/14 dated 05/22/2015. (In Rus)].
 - Jakob V.L., Keck M., Lohmeyer J.A. Decreasing time intervals in recurring capsular contracture? A single center retrospective study over 6 years. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023; 11(3): e4872.-DOI: <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000004872>.
 - Zikiryakhodzhaev A.D., Alekseeva G.S., Reshetov I.V., et al. Botulinum toxin type a as a tool for correcting capsular contracture after reconstructive breast surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021; 9(1): 3372.-DOI: <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000003372>.
 - Добрякова О.Б., Кузнецова Н.В. Результаты консервативного лечения фиброзной капсулярной контрактуры 2 степени. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; 6: 34. [Dobryakova O.B., Kuznetsova N.V. Results of conservative treatment of fibrous capsular contracture of the 2nd degree. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014; 6: 34. (In Rus)].
 - Kim S., Ahn M., Piao Y., et al. Effect of botulinum toxin type a on TGF- β /Smad pathway signaling: implications for silicone-induced capsule formation. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 138(5): 821-829.-DOI: <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000002625>.
 - Закиряходжаев А.Д., Алексеева Г.С., Старкова М.В., et al. Способ лечения клинически выраженной капсулярной контрактуры после установки силиконовых эндопротезов молочных желез. Патент на изобретение RU 2732308 C1, 15.09.2020. Заявка № 2020112663 от 27.03.2020. [Zakiryakhodzhaev A.D., Alekseeva G.S., Starkova M.V., et al. A method for the treatment of clinically pronounced capsular contracture after the installation of silicone breast endoprotheses. Patent for the invention RU 2732308 C1, 09/15/2020. Application No. 2020112663 dated 03/27/2020. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.09.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 16.09.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Карина Александровна Найдина / Karina A. Naidina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-6909>.
 Азиз Дилшодович Зирияходжаев / Aziz D. Zikiryakhodzhaev / ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7141-2502>.
 Наталья Валерьевна Аблицова / Natalia V. Ablitsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-1931>.
 Марианна Валентиновна Мошурова / Marianna V. Moshurova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4141-8414>.
 Владислав Олегович Тимошкин / Vladislav O. Timoshkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-9353>.
 Дарья Вячеславовна Долгачева / Daria V. Dolgacheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7108-522X>.
 Наталья Сергеевна Скрептова / Natalia S. Skreptsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-5324>.
 Анвар Агламович Махмудов / Anvar A. Makhmudov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-1198-1444>.



© Т.Ю. Безбородова¹, С.В. Танышин¹, С.В. Золотова¹, Ю.В. Струнина¹

Опыт комбинированного лечения пациентов с невриномами тройничного нерва с одновременным супра- и субтенториальным распространением

¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Российская Федерация

©Tatiana Yu. Bezborodova, Sergei V. Tanyashin, Svetlana V. Zolotova, Yuliya V. Strunina

Experience of the Combined Treatment of Patients with Trigeminal Neuromas with Simultaneous Supra- and Subtentorial Spread

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, the Russian Federation

Введение. Невринома тройничного нерва (ТН) — опухоль с переменным естественным течением заболевания. При супра- и субтенториальном распространении данное новообразование вызывает трудности при выборе метода лечения в связи с рисками инвалидизации после хирургии или прогрессии после облучения.

Цель. Оценить результаты комбинированного лечения пациентов с невриномами тройничного нерва с одновременным супра- и субтенториальным ростом.

Материалы и методы. В материал исследования вошли данные о 23 пациентах с невриномами тройничного нерва с одновременным ростом опухоли в нескольких черепных ямках, которым было проведено комбинированное лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2010 по 2022 г. На первом этапе всем пациентам была проведена операция по удалению опухоли, на втором — стереотаксически ориентированное лучевое лечение. Интервал между хирургией и облучением в среднем составил 14,1 мес.

Результаты. Проведенное комбинированное лечение способствовало улучшению мозжечковых нарушений (p -value = 0,008), исчезновению нистагма (p -value < 0,001), но также, в свою очередь, нарастанию недостаточности чувствительной порции тройничного нерва (p -value = 0,018), особенно гипестезии (p -value = 0,002), появлению нейропатической боли (p -value = 0,015) и парестезий в лице (p -value < 0,001), а также дисфункции двигательной порции тройничного нерва (p -value — 0,012).

При сравнении уровня активности по шкале Карновского до операции после хирургии и через 6 мес. после лучевого лечения наблюдалось снижение показателей непосредственно после удаления опухоли в 60 % случаев с последующим повышением уровня активности в отдаленном периоде в 65 % лечения (p -value < 0,001).

Медиана беспрогрессивной выживаемости в данной группе пациентов составила 106 мес. Трехлетняя беспрогрессивная выживаемость — 0,938.

Выводы. Нарастание дисфункции тройничного нерва после проведенного лечения вполне закономерно и обусловлено самой природой опухоли. Улучшение уровня активности по шкале Карновского в отдаленном периоде (более 6 мес. после лучевого лечения) и высокий результат трехлетней беспрогрессивной выживаемости позволяют рассматривать комбинированное лечение как метод выбора в лечении пациентов с невриномами тройничного нерва с супра- и субтенториальным ростом.

Introduction. Trigeminal neuroma is a tumor with a variable natural history. With supra- and subtentorial spread, these neoplasms cause difficulties in the choice of treatment due to the risk of disability after surgery or progression after radiation.

Aim. To evaluate the results of combined treatment of patients with trigeminal neuromas with concurrent supra- and subtentorial growth.

Materials and Methods. The study included 23 patients with trigeminal neuromas with simultaneous tumor growth in several cranial fossae, who underwent combined treatment at the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery from 2010 to 2022. All patients underwent tumor removal surgery as the first stage, and radiation treatment as the second stage. The average time between surgery and radiotherapy was 14.1 months.

Results. The combined treatment contributed to the improvement of cerebellar disorders (p -value = 0.008), the disappearance of nystagmus (p -value < 0.001), but also, in turn, an increase in the insufficiency of the sensitive portion of the trigeminal nerve (p -value = 0.018), especially hypoesthesia (p -value = 0.002), the appearance of neuropathic pain (p -value = 0.015) and paresthesia in the face (p -value < 0.001), as well as dysfunction of the motor portion of the trigeminal nerve (p -value — 0.012).

Comparing activity levels on the Karnofsky scale before surgery, after surgery and 6 months after radiation treatment, there was a decrease in activity levels immediately after tumor removal in 60 % of cases, followed by an increase in activity levels in the long term in 65 % of cases (p -value < 0.001).

The median progression-free survival in this group of patients was 106 months. 3-year progression-free survival — 0.938.

Conclusion. The increase in trigeminal nerve dysfunction after treatment is quite natural and is determined by the nature of the tumor. The improvement in Karnofsky activity scale in the long term (more than 6 months after radiation treatment) and the high 3-year progression-free survival result allow us to consider combined treatment as the method of choice in the treatment of patients with supra- and subtentorial trigeminal neuromas.

Ключевые слова: невринома тройничного нерва, тригеминальная невринома, опухоль тройничного нерва, опухоль черепных нервов, опухоль основания черепа

Для цитирования: Безбородова Т.Ю., Танышин С.В., Золотова С.В., Струнина Ю.В. Опыт комбинированного лечения пациентов с невринами тройничного нерва (ТН) с одновременным супра- и субтенториальным распространением. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (1): 182-191.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-182-191

Keywords: trigeminal schwannoma, trigeminal neuroma, trigeminal nerve tumor, cranial nerve tumor, skull base tumor

For Citation: Tatiana Yu. Bezborodova, Sergei V. Tanyashin, Svetlana V. Zolotova, Yuliya V. Strunina. Experience of the combined treatment of patients with trigeminal neuromas with simultaneous supra- and subtentorial spread. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(1): 182-191. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-182-191

✉ Контакты: Безбородова Татьяна Юрьевна, riabovatu@gmail.com

Введение

Невринома тройничного нерва (ТН) — это доброкачественное новообразование, растущее из оболочки тройничного нерва, которое развивается в результате инактивации белка-супрессора мерлина (моэзин-эзрин-радиксин-подобный белок, также известный как шванномин) в ядре шванновских клеток. Частота встречаемости данной опухоли очень низкая — не более 0,5 % среди всех внутричерепных новообразований. В то же время эти опухоли являются вторыми по частоте интракраниальными невринами после вестибулярных шванном. Невринома тройничного нерва регистрируется в любом возрасте с наибольшей встречаемостью в 30–40 лет [1].

Исходный рост невриномы тройничного нерва может происходить из любого его участка — корешка, узла, периферических ветвей, локализуясь интракраниально как в пределах одной, так и в нескольких черепных ямках [2]. Морфологически опухоль может быть невриномой/шванномой или нейрофибромой [3, 4].

Первая классификация неврином тройничного нерва была предложена в 1955 г. Jefferson и соавт. [5]. Несмотря на общие принципы формирования, на данный момент в литературе приводится большое количество классификаций, которые лежат в основе систематизации этих опухолей. Чаще остальных используется классификация К. Yoshida и Т. Kawasee 1999 г. Они разделили неврины тройничного нерва на 6 типов:

- тип Р представлен изолированным поражением ЗЧЯ за счет роста из корешка нерва;
- тип М представлен опухолями, поражающими СЧЯ, и растущими из Гассерова узла или из периферических ветвей, идущих в латеральной стенке кавернозного синуса;
- тип Е включает опухоли из периферических ветвей с экстракраниальным ростом. Этот вариант делится на две подкатегории: Е1 — с ростом невриномы в орбиту, Е2 — с прорастанием опухоли в крылонебную и/или подвисочную ямки.
- типы МР, МЕ и МРЕ являются комбинациями опухолей типа Р, М и Е [6].

Основными методами диагностики невриномы тройничного нерва являются клинические и нейровизуализационные данные. Клиническая картина характеризуется специфическими симптомами, связанными с дисфункцией тройничного нерва: гипестезией, снижением роговичного рефлекса, невралгической или нейропатической болью в лице, парестезиями, слабостью и атрофией височной и жевательной мышц. Также возможно развитие общемозговой симптоматики, недостаточности других черепных нервов, мозжечковой, вторично-стволовой, пирамидной и пароксизмальной симптоматики, а также экзофтальма, зрительных нарушений и др. В целом клиническая картина обусловлена топографией и распространением невриномы [1, 2, 5–8].

Данные МРТ головного мозга с контрастным усилением являются основным нейровизуализационным методом для диагностики невриномы тройничного нерва. Возможно также использование КТ головы с контрастированием и СКТ-перфузии в сложных диагностических случаях [9].

В зависимости от размера ТН делятся на:

- маленькие — до 2 см в диаметре;
- средние — от 2 до 3 см в диаметре;
- большие — более 3 см в диаметре [7].

Некоторые авторы выделяют гигантские ТН — более 4 см в диаметре [8]. В течение длительного времени при лечении неврином тройничного нерва в основном применялся хирургический метод. На данный момент существует несколько методов лечения данного заболевания. В хирургическом пособии помимо микрохирургических техник широко используется эндоскопия. С конца XX столетия активно применяется лучевое лечение как самостоятельный метод, так и в качестве комбинации с хирургией. При асимптомных небольших невринах используется также выжидательная тактика (“wait and see”), позволяющая части пациентов находиться под наблюдением с регулярным рентгенологическим контролем на протяжении нескольких лет — до фиксации прогрессии опухоли или появления и нарастания неврологического дефицита [1–2, 5–25]. Цель исследования — оценить результаты комбинированного лечения пациентов с невринами тройничного нерва с одновременным супра- и субтенториальным ростом.

Материалы и методы

В материал исследования вошли данные о 23 пациентах с невриномами тройничного нерва с одновременным ростом опухоли в нескольких черепных ямках, которым было проведено комбинированное лечение в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2010 по 2022 г. На первом этапе всем пациентам была сделана операция по удалению опухоли, на втором этапе проведено стереотаксически ориентированное лучевое лечение. Интервал между хирургией и облучением в среднем составил 14,1 мес.

Показания для комбинированного подхода в лечении пациентов с одновременным супра- и субтенториальным распространением ТН:

- при расположении ТН в нескольких черепных ямках и наибольшим диаметром опухоли в одной из них более 2 см и вызывает клиническую симптоматику, а в других — менее 2 см, вызывает минимальные проявления и не деформирует IV желудочек;

- явное вовлечение по данным МРТ в структуру опухоли магистральных сосудов (ВСА, ПА, БА и др.), что заранее обуславливает нетотальное удаление ТН;

- интраоперационная картина отсутствия четких границ между опухолью и окружающими структурами, что обуславливает нетотальное удаление ТН.

Перед началом лечения оценивался соматический, неврологический, офтальмологический и оториноларингологический статус больных, выполнялось МРТ головного мозга без и с контрастным усилением, КТ головы. При необходимости пациент проходил дополнительные исследования и консультации других специалистов.

Выбор режима облучения при проведении второго этапа лечения зависит от нескольких факторов. При остаточной опухоли небольшого размера, которая не компримирует ствол головного мозга, радиохирургия является методом выбора лучевого воздействия. Чем больше опухоль, хуже неврологический статус пациента, а также более выражена декомпенсация сопутствующих заболеваний, облучение в режимах гипофракционирования, а в редких случаях и стандартного фракционирования, становится преимущественным методом в лечении данной группы пациентов.

Результаты

Среди 23 вошедших в исследование пациентов соотношение мужчин и женщин составило 34,8 к 65,2 % (1:1,875 соответственно). Средний возраст — 41,52 года (мин. — 25,7, макс. — 58). Сопутствующие заболевания выявлены у 34,8 %

пациентов. Распределение ТН по топографо-анатомическим характеристикам в данной группе следующее: тип МР — 21 пациент (91,3 %), тип МРЕ — 2 пациента (8,7 %).

Основными симптомами заболевания в анализируемой группе являлись мозжечковые нарушения (73,9 %), снижение роговичного рефлекса (60,9 %), нистагм (56,5 %), гипестезия лица (52,2 %), общемозговая симптоматика (43,5 %) (рис. 1).

Перед операцией состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского: 70 баллов у 5, (21,7 %), 80 баллов у 12, (52,2 %), 90 баллов у 6 пациентов (26,1 %).

По данным МРТ головного мозга, средний объем опухоли в данной группе составил 14,91 см³. Средние размеры опухоли в СЧЯ — 1,9 × 2,07 × 1,9 см, средний объем 4,86 см³. При этом средняя доля кистозного компонента в опухолях СЧЯ — 31,63 %. Средние размеры опухоли в ЗЧЯ — 2,45 × 2,67 × 2,01 см, средний объем — 9,8 см³. Средняя доля кист в объеме опухоли в ЗЧЯ составила 46,96 %.

При расположении опухоли в ЗЧЯ в 80 % случаев обнаруживалась компрессия ствола головного мозга с деформацией IV желудочка, в 20 % — без деформации IV желудочка. При этом в 30 % присутствовал односторонний отек ствола мозга. В СЧЯ отек окружающих тканей не был выявлен ни в одном случае. У 1 пациента была диагностирована гидроцефалия обструктивного типа в результате компрессии ствола мозга с перивентрикулярным отеком.

На первом этапе всем пациентам было проведено оперативное лечение, средняя продолжительность которого составила 278,26 мин. В 12 случаях была удалена опухоль в задней черепной ямке (52,2 %), в 7 — средней черепной ямке (30,4 %), в 4 — опухоль и в СЧЯ, и в ЗЧЯ (17,4 %).

В 82,6 % (19 пациентам) случаев операция проводилась в положении на операционном столе «на спине», в 13 % (3 пациентам) — «полулежа», в 4,3 % (1 пациенту) — «на боку».

Ретросигмовидный доступ был использован в 52,2 % (у 12 пациентов), в 13 % (3 пациентам) — лобно-височный интрадуральный, в 13 % (3 пациента) — лобно-височный экстрадуральный, в 8,7 % (у 2 пациентов) — орбитозигоматический экстрадуральный, в 4,3 % (1 пациенту) — орбитозигоматический интрадуральный, в 4,3 % (1 пациент) — эндоскопический трансназальный, в 4,3 % (1 пациенту) — ЛРТЭД.

В 82,6 % случаев (у 18 пациентов) обнаружена четкая граница между опухолью и окружающими структурами. При этом невринома тесно прилежала к окружающим структурам в 90,9 % случаев. В 30,4 % случаев опухоль была мяг-

кая, в 34,8 % — плотная, в 34,8 % имела очаги различной плотности. Соотношение невриноом с однородной и неоднородной консистенцией составило 1:1,09 (47,8 % и 52,3 % соответственно). Кровоточивость опухоли была оценена как умеренная у 8 пациентов (34,8 %), интенсивная у 6 пациентов (26,1 %), малокровоточивая у 9 пациентов (39,1 %).

Радикальность удаления оценивалась в отношении той части опухоли, которая непосредственно являлась целью хирургической резекции. Тотальное удаление опухоли в нашем исследовании достигнуто в 47,8 % случаев (11 пациентов), почти тотальное в 21,7 % (5 пациентов), субтотальное в 21,7 % (5 пациентов), ча-

стичное в 4,3 % (1 пациент), биопсия в 4,3 % (1 пациент) (рис. 2). Интраоперационных осложнений не зафиксировано.

По данным морфологического исследования, у 19 пациентов диагностирована шваннома (WHO Grade I) (91,3 %), у 2 пациентов — нейрофиброма (WHO Grade I) (8,7 %).

В течение первых 7 суток после операции в клинической картине доминировали недостаточность чувствительной порции тройничного нерва (95,5 %) в виде снижения роговичного рефлекса (86,4 %), гипестезии лица (81,8 %), недостаточность отводящего нерва (45,5 %), мозжечковые нарушения (36,4 %), стволовые симптомы — нистагм (31,8 %).

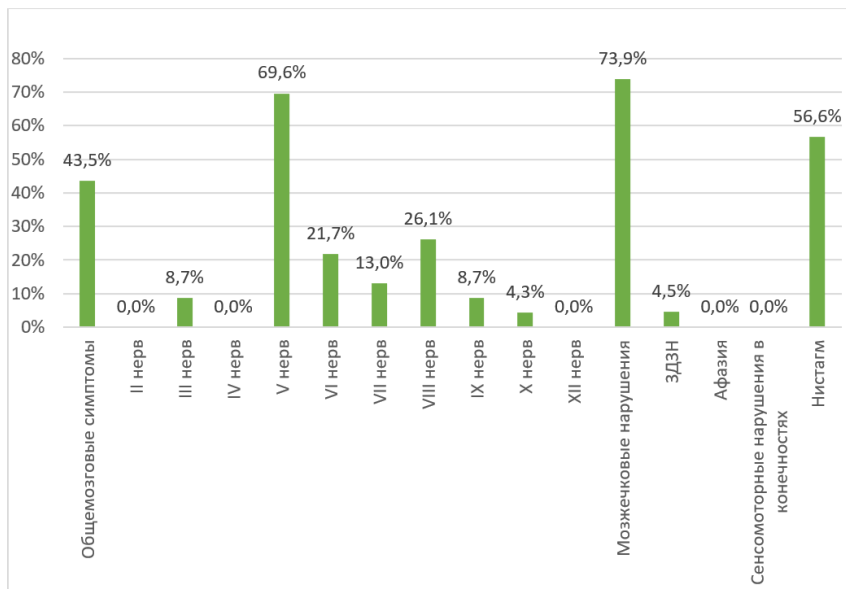


Рис. 1. Неврологический статус пациентов перед операцией
Fig. 1. Neurological status of patients before surgery

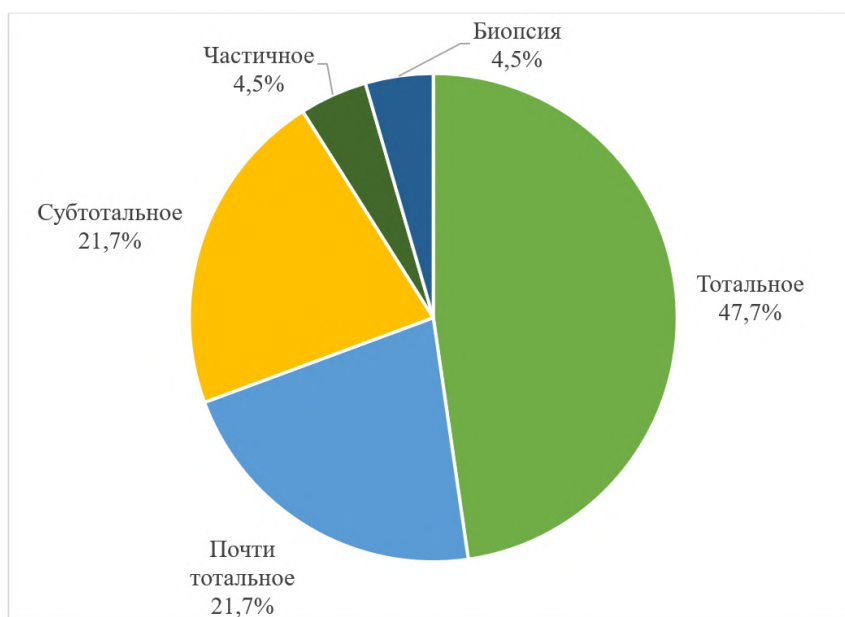


Рис. 2. Радикальность хирургического лечения
Fig. 2. Radicality of surgical treatment

После операции состояние пациентов оценивалось по шкале Карновского: на 40 баллов — 2 пациента (9,1 %), 60 баллов — 1 пациент (4,5 %), 70 баллов — 8 пациентов (36,4 %), 80 баллов — 10 пациентов (45,5 %), 90 баллов — 1 пациент (4,5 %).

Количество дней, проведенных в стационаре после операции, в среднем было равно 8. На момент выписки зафиксированы следующие исходы лечения: ухудшение произошло у 11 пациентов (47,8 %), без изменений осталось 7 пациентов (30,4 %), улучшение — у 5 пациентов (21,7 %).

Ранние осложнения (в течение 4 недель после операции) выявлены у 8 пациентов (34,8 %): кератопатия у 5 пациентов (21,7 %, лечение — консервативное), местные инфекционные осложнения в области раны (4,3 %, антибиотикотерапия), нарастающая гидроцефалия и массивный отек головного мозга (4,3 %, установка наружного вентрикулярного дренажа с последующим вентрикуло-перитонеальным шунтированием), бульбарный синдром (4,3 %, установка назогастрального зонда и трахеостомия), эпилептические приступы (4,3 %, лечение — консервативное), гемотимпанум (4,3 %, лечение — консервативное).

Облучение в режиме гипофракционирования проведено 12 пациентам (52,2 %), радиохирургии — 9 пациентам (39,1 %), стандартного фракционирования — 2 пациентам (8,7 %).

Расположение опухоли на момент облучения: СЧЯ — 3 пациента (13 %), ЗЧЯ — 1 пациент (4,3 %), СЧЯ и ЗЧЯ — 17 человек (73,9 %), СЧЯ, ЗЧЯ и периферические ветви — 2 пациента (8,7 %).

Средний объем облученной опухоли составил 13,305 см³ (min — 0,36 см³, max — 32 см³).

Предписанная доза при лечении на аппарате Гамма-нож составляла 12 Гр по 50 % изодозной кривой (5 пациентам); при лечении на аппарате Кибер-нож или Новалис средняя доза составляла 13,5–14 Гр.

В режиме стандартного фракционирования СОД 54 Гр была достигнута за 27–30 фракций с РОД 1,8–2 Гр.

При проведении лечения использовались следующие режимы гипофракционирования: 5 пациентов 3 по 6,5–7 Гр, 7 пациентов 5 по 5 Гр.

16 пациентам во время проведения лучевой терапии (ЛТ) вводились глюкокортикостероиды (84,2 %).

Через 6 мес. после лучевого лечения в клинической картине доминировали следующие симптомы: гипестезия (95,2 %), снижение роговичного рефлекса (85,7 %), парестезии (52,4 %), дисфункция двигательной порции V нерва (40 %), нейропатическая боль (28,6 %), невралгическая боль (14,3 %). Также встречались

недостаточность отводящего нерва (33,3 %), кохлеовестибулярные (33,3 %) и мозжечковые нарушения (33,3 %).

Состояние пациентов через 6 мес. также оценивалось по шкале Карновского: 70 баллов — 2 пациента (9,5 %), 80 баллов — 12 пациентов (57,1 %), 90 баллов — 6 пациентов (28,6 %), 100 баллов — 1 пациент (4,8 %).

Катамнез удалось проследить у 21 пациента. Средний период катамнестического наблюдения составил 49,8 мес. 13 человек вернулись к прежней работе, 1 — к более легкому труду, 7 пациентов не вернулись к труду. Реабилитационное лечение дополнительно прошли 3 пациента. Через 6 мес. после операции кератопатия сохранилась у 1 человека, который продолжал лечиться медикаментозно.

В данном исследовании выявлена статистически значимая связь использования радиохирургии с правой стороной расположения опухоли (p -value = 0,029). Также определена корреляция между наличием до операции в клинической картине недостаточности отводящего нерва и использованием радиохирургии как метода лучевого воздействия (p -value = 0,006).

Проведенное комбинированное лечение способствует улучшению мозжечковых нарушений (p -value = 0,008), исчезновению нистагма (p -value < 0,001), но также, в свою очередь, нарастанию недостаточности чувствительной порции тройничного нерва (p -value = 0,018), особенно гипестезии (p -value = 0,002), появлению нейропатической боли (p -value = 0,015) и парестезий в лице (p -value < 0,001), а также дисфункции двигательной порции тройничного нерва (p -value — 0,012).

При сравнении уровня активности по шкале Карновского до операции, после хирургии и через 6 мес. после лучевого лечения наблюдается снижение показателей непосредственно после удаления опухоли в 60 % случаев с последующим повышением уровня активности в отдаленном периоде в 65 % лечения (p -value < 0,001).

Медиана беспродвинутой выживаемости в данной группе пациентов составила 106 мес. Трехлетняя беспродвинутая выживаемость — 0,938.

На рис. 3 представлен график беспродвинутой выживаемости пациентов, разделенных на две группы: прошедшие лучевое лечение в пределах 12 мес. после операции и более чем через год после удаления.

Для иллюстрации «типичного пациента» для данного исследования приводим следующий клинический случай. В результате выбранной тактики был достигнут удовлетворительный результат в рамках контроля роста опухоли, а также сохранения качества жизни.

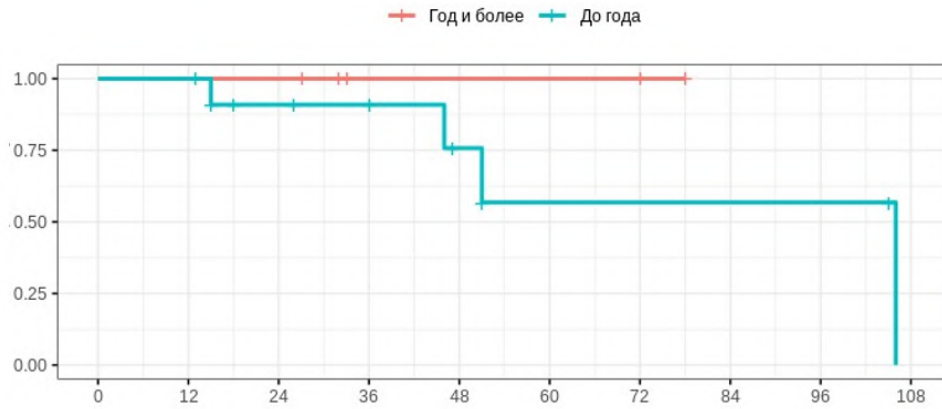


Рис. 3. Кривая Каплана-Майера для оценки беспрогрессивной выживаемости в двух группах пациентов. Ось абсцисс — время (месяцы). Ось ординат — вероятность дожития
 Fig. 3. Kaplan-Meier curve for the assessment of progression-free survival in two groups of patients. The x-axis is time (months). The y-axis is the probability of survival

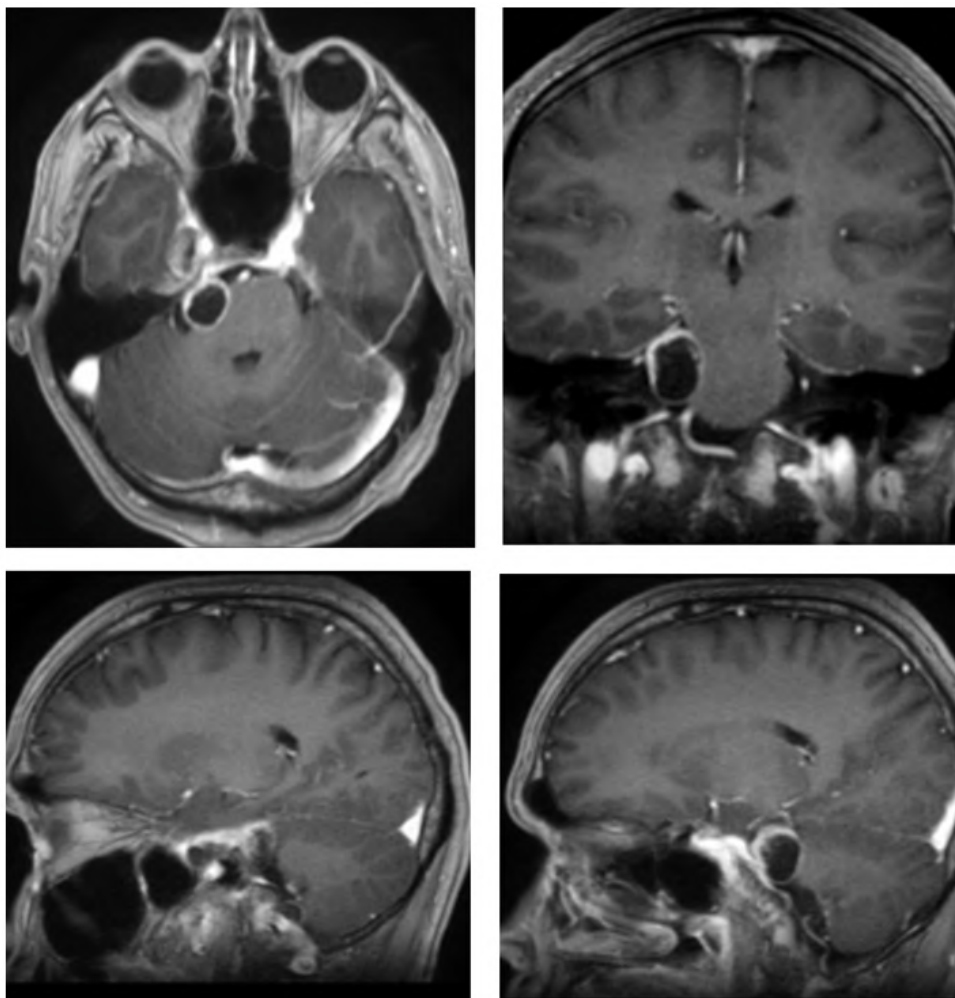


Рис. 4. МРТ пациента О. до операции. Внемозговая опухоль СЧЯ и ЗЧЯ, накапливающая контрастное вещество
 Fig. 4. MRI of patient O. before surgery. Extracerebral tumor of MCF and PCF with contrast enhancement

В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко обратился пациент О., 33 лет. Развитие заболевания протекало в течение года в виде онемения в правой половине лица и болью в области внутреннего угла глаза. По данным МРТ, выявлена внемозговая опухоль средней и задней черепных ямок справа, накапливающая контрастное веще-

ство, размеры узла в СЧЯ $1,2 \times 1,25 \times 1,4$ см, в ЗЧЯ — $2,16 \times 1,9 \times 1,56$ см (рис. 4). Объем опухоли в СЧЯ — $2,37$ см³, в ЗЧЯ — $3,85$ см³. При объективном обследовании перед операцией выявлены нарушения функции тройничного нерва справа в виде снижения роговичного рефлекса, а также горизонтальный нистагм.

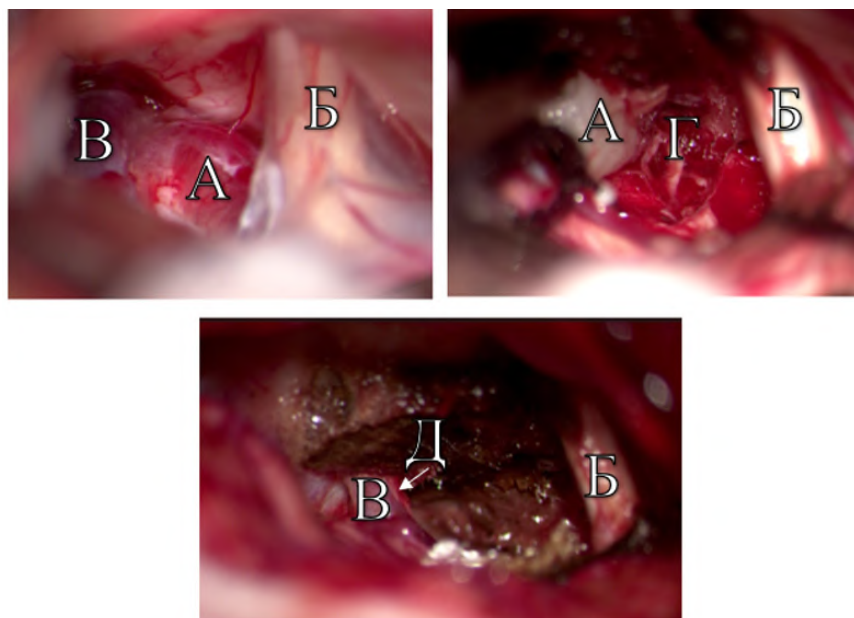


Рис. 5. Интраоперационные снимки удаления опухоли в ЗЧЯ пациента О. А — невринома тройничного нерва; Б — акустико-фациальная группа нервов; В — верхняя каменистая вена; Г — отводящий нерв; Д — волокна тройничного нерва
Fig. 5. Intraoperative images of tumor removal in the PCF of patient O. A — trigeminal neuroma; Б — facial acoustic nerve group; В — superior petrosal vein; Г — abducens nerve; Д — trigeminal nerve fibres

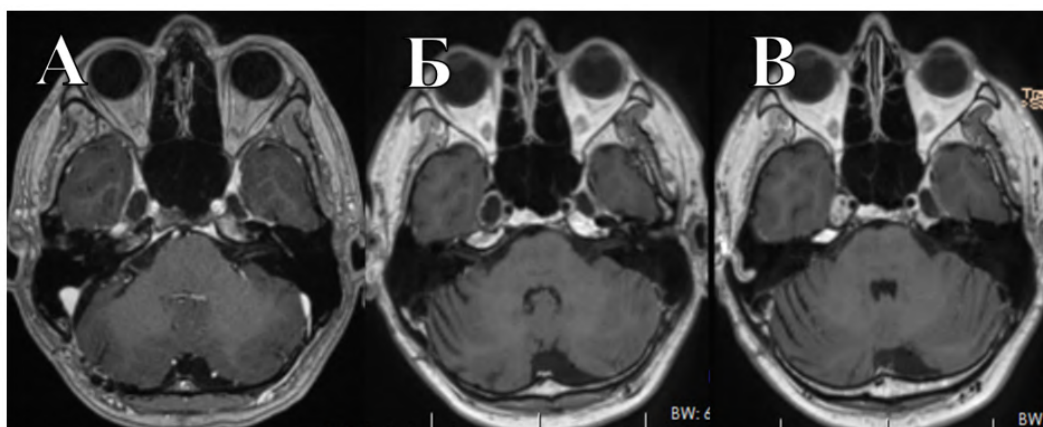


Рис. 6. МРТ пациента О.: А — перед лучевой терапией: невринома в СЧЯ, опухоль в ЗЧЯ удалена totally; Б — через 6 мес. после лучевой терапии: небольшой остаток опухоли в СЧЯ; В — через 1 г. после лучевой терапии: небольшой остаток опухоли в СЧЯ

Fig. 6. MRI of patient O.: A — before radiation therapy: neuroma in MCF, tumor in PCF completely removed; Б — 6 months after radiation therapy: small tumor remnant in MCF; В — 1 year after radiation therapy: small tumor remnant in MCF

Учитывая наличие в ЗЧЯ опухоли большого объема с кистозным компонентом и компрессию ствола мозга, было принято решение о проведении комбинированного лечения. Первым этапом стало микрохирургическое удаление, вторым — лучевая терапия на опухоли в СЧЯ.

Операция выполнена в положении «лежа» на спине с поворотом головы влево. Проведено тотальное удаление опухоли из ретросигмовидного доступа (рис. 5).

В течение первых суток после операции выполнена КТ головы, по результатам которой не зафиксировано наличие послеоперационных осложнений.

На седьмые сутки после операции пациент выписан из стационара в удовлетворительном

состоянии. В клинической картине нараста симптоматика со стороны тройничного нерва в виде появления гипестезии правой половины лица. По данным морфологического исследования — шваннома, WHO Grade I.

Через 6 мес. после операции пациенту проведено лучевое лечение на аппарате Кибер-нож в режиме радиохирургии. Разовая доза — 13,52 Гр, объем облученной опухоли составил 3,46 см³. На МРТ перед лучевой терапии визуализирован фрагмент невриномы тройничного узла в СЧЯ справа размерами 1,56×1,59×1,35 см, объем опухоли 2,46 см³ (рис. 6). В клинической картине на момент облучения сохранялась гипестезия и снижение роговичного рефлекса, однако через 3 мес. присоединились парестезии в лице и сла-

бость жевательной и височной мышц на стороне операции.

Через 1 г. после лучевой терапии в клинической картине пациент отмечает частичное восстановление чувствительности на лице, а также появление недостаточности VIII черепного нерва справа. Контрольная МРТ продемонстрировала уменьшение опухоли, размеры — $1 \times 1,88 \times 0,74$ см, объем — $0,73$ см³ (рис. 6).

Обсуждение

Первое описание операции удаления опухоли из Гассерова узла представил А. Krogius в 1896 г. [26]. С этого момента хирургия длительное время была доминирующим способом лечения невринома тройничного нерва. Частота летальных исходов и осложнений была очень высокой, но постепенно снижалась благодаря развитию и внедрению в рутинную практику нейрохирурга микроскопа и базальных доступов, а также улучшению анестезиологического пособия. В 1960 г. G. Schisano и H. Olivecrona описали результаты хирургического лечения 39 пациентов. 41 % (16 пациентов) умерли после проведенной операции [27]. На протяжении же последних 10–15 лет летальность после удаления невринома тройничного нерва снизилась радикальным образом и на сегодняшний день не превышает 2,5 % [1, 2, 5–12, 14–16, 24–25]. Целью хирургического лечения является максимально возможная резекция опухолевой ткани.

В 1988 г. Wallner и соавт. представили результаты лучевой терапии невринома тройничного нерва [17]. Это стало отправной точкой развития самостоятельного метода лечения данного заболевания. В настоящее время применяются различные режимы лучевого лечения: стереотаксическая радиохирurgia, лучевая терапия в режимах стандартного фракционирования и гипофракционирования. Целью лучевой терапии является контроль роста опухоли. Это достигается как за счет непосредственного разрушения ДНК в клетках опухоли, так и благодаря отложенной облитерации внутриопухолевых сосудов [20].

В доступной литературе на данный момент обнаруживаются малочисленные описания случаев комбинированного лечения пациентов с невринами тройничного нерва, поэтому возможность непосредственного сопоставления результатов данного исследования с аналогичными затруднена. Однако практически в каждой статье о хирургическом или лучевом лечении данного заболевания встречаются пациенты, прошедшие оба вида терапии.

Чаще всего облучение дополняет хирургию в случаях отсутствия возможности радикально-

го удаления невринома. Обычно такое решение принимается интраоперационно. В редких случаях комбинированное лечение является заранее запланированным лечебным подходом к пациенту.

Возможен и обратный порядок применения методов: в случаях истинной прогрессии после проведенной лучевой терапии требуется резекция увеличенной в объеме опухоли.

В данное исследование вошли пациенты с ростом опухоли в нескольких черепных ямках. С точки зрения выбора метода лечения эта группа пациентов является наиболее трудной. Большая операция одноэтапного удаления, двухэтапная хирургия через временной промежуток в несколько месяцев, лучевое лечение или комбинация хирургии и облучения — выбор того или иного метода всегда требует от специалиста взвешенного подхода с соотношением возможных рисков и пользы; а также необходимо принимать во внимание пожелания самого пациента.

До операции среди пациентов данного исследования в клинической картине помимо дисфункции тройничного нерва доминировали мозжечковые нарушения, нистагм и общемозговая симптоматика. Согласно полученным результатам статистического анализа проведенное комбинированное лечение способствовало улучшению мозжечковых симптомов и исчезновению нистагма. Нарастание недостаточности тройничного нерва вполне закономерно. Несмотря на вид проведенного лечения, сама природа опухоли обуславливает ухудшение как чувствительных, так и двигательных функций тройничного нерва.

Ухудшение результатов оценки пациентов после операции по шкале Карновского также объяснимо и связано с тяжестью проведенного лечения. При этом в отдаленном периоде после лучевой терапии наблюдается статистически значимое улучшение показателей по данной шкале функционального состояния пациентов. В 65 % это улучшение приводит к достижению предоперационного уровня, в 20 % превышает его.

Данное исследование демонстрирует высокий результат трехлетней беспрогрессивной выживаемости (0,938). Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 106 мес. — 8,8 г., что является достаточно обнадеживающим для пациентов с данным заболеванием.

Заключение

Невринома тройничного нерва — доброкачественное новообразование с большим разнообразием вариантов естественного течения за-

болевания. Широкий спектр методов лечения дает возможность индивидуального подхода к пациенту с данной патологией.

Методы и технологии хирургического и лучевого лечения постоянно совершенствуются. Хирургические технологии позволяют с одной стороны снизить травматичность оперативного вмешательства и риск развития инвалидизирующих осложнений, с другой — добиться значимого уменьшения объема опухоли, что, несомненно, ведет к повышению качества жизни после операции. Лучевое лечение, благодаря расширению спектра его разновидностей, дает возможность уверенно контролировать развитие опухоли при сопутствующей низкой травматичности и высокой точности метода, что реализуется минимальным нарастанием неврологического дефицита.

Комбинация этих лечебных методов может рассматриваться как наиболее рациональный и обоснованный выбор при опухолях, имеющих широкое распространение по основанию черепа, которые не могут быть надежно и эффективно пролечены при помощи изолированного применения методик лечения, пусть даже и многократных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 12/2021 от 08.12.2021. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the Ethics Committee of the N.N. Burdenko National Medical Research Centre of Neurosurgery. Protocol No. 12/2021, dated 08.12.2021. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Financing

The work was performed without external funding.

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 and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kononov A.N., Spallone A., Mukhamedjanov D.J., et al. Trigeminal neurinomas. A series of surgical cases from a single institution. *Acta Neurochirurgica*. 1996; 138(9): 1027-1035.-DOI: 10.1007/BF01412304.
- Niranjan A., Barnett S., Anand V., Agazzi S. Multimodality management of trigeminal schwannomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016; 77(4): 371-378.-DOI: 10.1055/s-0036-1581138.
- Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. Издательство СПб; РНХИ. 1998; 197: цв. ил.; 27.-ISBN: 5-900356-10-8. [Matsko D.E., Korshunov A.G. Atlas of tumors of the central nervous system. St. Petersburg: RNSI. 1998; 197: col. Ill; 27.-ISBN: 5-900356-10-8 (In Rus)].
- 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.
- Jefferson G. The trigeminal neurinomas with some remarks on malignant invasion of the gasserian ganglion. *Clin Neurosurg*. 1955; 1: 11-54.-DOI: 10.1093/neurosurgery/1.cn_suppl_1.11.
- Yoshida K., Kawase T. Trigeminal neurinomas extending into multiple fossae: surgical methods and review of the literature. *J Neurosurg*. 1999; 91: 202-211.-DOI: 10.3171/jns.1999.91.2.0202.
- Wanibuchi M., Fukushima T., Zomordi A.R., et al. Trigeminal schwannomas: skull base approaches and operative results in 105 patients. *Neurosurg*. 2012; 70 (1, Suppl Operative): 132-143.-DOI: 10.1227/NEU.0b013e31822efb21.
- Fukaya R., Yoshida K., Ohira T., Kawase T. Trigeminal schwannomas: experience with 57 cases and a review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2010; 34(02): 159-171.-DOI: 10.1007/s10143-010-0289-y.
- Osborn A.G., Barkovich, J. Diagnostic imaging brain. Amirsys, Salt Lake City. 2010; 84-85.-URL: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3564540>.
- Samii M., Migliori M.M., Tatagiba M., Babu R. Surgical treatment of trigeminal schwannomas. *J Neurosurg*. 1995; 82: 711-718.-DOI: 10.3171/jns.1995.82.5.0711.
- Wang X., Bao Y., Chen G., et al. Trigeminal schwannomas in middle fossa could breach into subdural space: Report of 4 cases and review of literature. *World Neurosurg*. 2019; 127: 534-541.-DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.194.
- Goel A., Muzumdar D., Raman C. Trigeminal neuroma: analysis of surgical experience with 73 cases. *Neurosurg*. 2003; 52(4): 783-790.-DOI: 10.1227/01.neu.0000053365.05795.03.
- Peciu-Florianul I., Régis J., Levivier M., et al. Tumor control and trigeminal dysfunction improvement after stereotactic radiosurgery for trigeminal schwannomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2021; 44(5): 2391-2403.-DOI: 10.1007/s10143-020-01433-w.
- Park H.H., Hong S.D., Kim Y.H., et al. Endoscopic transorbital and endonasal approach for trigeminal schwannomas: a retrospective multicenter analysis (KOSEN-005). *J Neurosurg*. 2020; 133(2): 467-476.-DOI: 10.3171/2019.3.JNS19492.

15. Raza S.M., Amine M.A., Anand V., Schwartz T.H. Endoscopic endonasal resection of trigeminal schwannomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2015; 26: 473-479.-DOI: 10.1016/j.nec.2015.03.010.
16. Коновалов А.Н., Калинин П.Л., Шиманский В.Н. и соавт. Опыт хирургического лечения невринома тройничного нерва с одновременным распространением в среднюю и заднюю черепные ямки. *Вопросы нейрохирургии.* 2014; 78(5): 23-32. [Konovalov A.N., Kalinin P.L., Shimanskiĭ V.N., et al. Experience of surgical management of trigeminal schwannomas that simultaneously spread to the middle and posterior cranial fossae. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2014; 78(5): 23-32 (In Rus)].
17. Wallner K.E., Pitts L.H., Davis R.L., Sheline G.E. Radiation therapy for the treatment of non-eight nerve intracranial neurilemmoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14: 287-290.-DOI: 10.1016/0360-3016(88)90434-8.
18. Huang C.F., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Stereotactic radiosurgery for trigeminal schwannomas. *Neurosurg.* 1999; 45(1): 11-16.-DOI: 10.1097/00006123-199907000-00002.
19. Linskey M.E., Lunsford L.D., Flickinger J.C. Neuroimaging of acoustic nerve sheath tumors after stereotaxic radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991; 12: 1165-1175.
20. Anniko M., Arndt J., Noren G. The human acoustic neurinoma in organ culture: II- Tissue change after gamma irradiation. *Acta Otolaryngol.* 1981; 91: 223-235.-DOI: 10.3109/00016488109138503.
21. Choi C.Y.H., Soltys S.G., Gibbs I.C., et al. Stereotactic radiosurgery of cranial nonvestibular schwannomas: results of single- and multisession radiosurgery. *Neurosurg.* 2011; 68(5): 1200-8.-DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c0474.
22. Ryu J., Lee S.H., Choi S.K., Lim Y.J. Gamma knife radiosurgery for trigeminal schwannoma: a 20-year experience with long-term treatment outcome. *J Neurooncol.* 2018; 140: 89-97.-DOI: 10.1007/s11060-018-2934-1.
23. Champ C.E., Mishra M.V., Shi W., et al. Stereotactic radiotherapy for trigeminal schwannomas. *Neurosurg.* 2012; 71(2): 270-277.-DOI: 10.1227/NEU.0b013e318256bbc5.
24. Makarenro S., Ye V., Akagami R. Natural history, multimodal management, and quality of life outcomes of trigeminal schwannomas. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2018; 79: 586-592.-DOI: 10.1055/s-0038-1651503.
25. Neves M.W.F., de Aguiar P.H., Belsuzarri T.A.B., et al. Microsurgical management of trigeminal schwannoma: cohort analysis and systematic review. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2019; 80(3): 264-269.-DOI: 10.1055/s-0038-1669418.
26. Ross D.L., Tew J.M. Jr., Benton C., Eisentrout C. Trigeminal schwannoma in a child. *Neurosurg.* 1984; 15(1): 108-110.-DOI: 10.1227/00006123-198407000-00021.
27. Schisano G., Olivecrona H. Neurinomas of the Gasserian ganglion and trigeminal root. *J Neurosurg.* 1960; 17: 306-322.-DOI: 10.3171/jns.1960.17.2.0306.

Поступила в редакцию / Received / 03.02.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Татьяна Юрьевна Безбородова / Tatiana Yu. Bezborodova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2490-1682>.
 Сергей Владимирович Тяншин / Sergei V. Tanyashin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8351-5074>, SPIN: 5490-1820.
 Светлана Вячеславовна Золотова / Svetlana V. Zolotova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-3830>, SPIN: 8844-8530.
 Юлия Владимировна Струнина / Uliya V. Strunina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5010-6661>, SPIN: 9799-5066.





© П.Е. Короткевич¹, С.Н. Пивоварчик¹, О.В. Гуленко¹, Э.Х. Саридзе¹,
В.В. Шумовец², И.Е. Андролойт²

Клинический случай хирургического лечения функционирующей параганглиомы левого предсердия

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Беларусь

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»», г. Минск, Беларусь

© Pavel E. Korotkevich¹, Sergey N. Pivovarchik¹, Oleg V. Gulenko¹, Eldar H. Sarydze¹,
Vadim V. Shumavets², Igor E. Andraloits²

Case Report of Surgical Treatment of an Active Left Atrial Paraganglioma

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

²Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

Введение. Параганглиома — опухоль из клеток параганглиев, производных нервного гребня. В грудной полости возникает вдоль превертебральных и паравертебральных цепочек симпатических ганглиев и симпатических волокон. Параганглиомы сердца встречаются крайне редко.

Описание случая. В статье представлен случай хирургического лечения функционирующей параганглиомы левого предсердия с использованием комбинированного доступа: левосторонняя видеоассистированная торакоскопия и правосторонняя торакотомия с резекцией и пластикой левого предсердия в условиях искусственного кровообращения.

Заключение. Левосторонняя видеоторакоскопия с мобилизацией опухоли в сочетании с правосторонней торакотомией для удаления опухоли левого предсердия с его пластикой на наш взгляд позволяет безопасно выделить опухоль. Подключение аппарата искусственного кровообращения из правосторонней торакотомии производится без технических сложностей.

Ключевые слова: параганглиома; видеоассистированная торакоскопия; искусственное кровообращение; пластика левого предсердия

Для цитирования: Короткевич П.Е., Пивоварчик С.Н., Гуленко О.В., Саридзе Э.Х., Шумовец В.В., Андролойт И.Е. Клинический случай хирургического лечения функционирующей параганглиомы левого предсердия. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 192-198.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2019

Introduction. Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors that arise from extra-adrenal parasympathetic or sympathetic ganglia neural crest cells. Cardiac paragangliomas are exceedingly rare tumors.

Case description. A case report of surgical treatment of an active left atrial paraganglioma is described. A combined approach was used. Left-sided VATS with tumour mobilization combined with right-sided thoracotomy with cardiopulmonary bypass was performed.

Conclusion. Left-sided VATS with tumor mobilization combined with right-sided thoracotomy for removal of the left atrial tumor with its plastic surgery allows, in our opinion, safe isolation of the tumor. Connecting a heart-lung machine from a right-sided thoracotomy is technically straightforward.

Keywords: left atrial paraganglioma; VATS; cardiopulmonary bypass; reconstruction of the left atrium

For Citation: Pavel E. Korotkevich, Sergey N. Pivovarchik, Oleg V. Gulenko, Eldar H. Sarydze, Vadim V. Shumavets, Igor E. Andraloits. Case report of surgical treatment of an active left atrial paraganglioma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71 (1): 192-198. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2019

✉ Контакты: Короткевич Павел Евгеньевич, pavelkorotkevich@mail.ru

Введение

Параганглиома — опухоль из клеток параганглиев, производных нервного гребня. Может развиваться в любом возрасте, пик заболеваемости — с 4 по 6 декаду жизни. Немного чаще встречается у женщин. Параганглиомы характеризуются медленным ростом. В 10 % случаев имеется мультифокальное поражение. Параганглиомы способны синтезировать катехолами-

ны: эпинефрин, норэпинефрин, допамин, что обуславливает клинические проявления. Около 40 % параганглиом нефункционирующие.

В соответствии с последней международной гистологической классификацией ВОЗ опухолей грудной полости (5-е издание, 2021 г.), параганглиома относится к злокачественным новообразованиям. Нет гистологических критериев, являющихся предикторами поведения опухоли. Наличие SDHB мутации ассоциировано с вы-

соким риском метастазирования и худшими показателями выживаемости. Метастазы развиваются в костях, печени, лёгких [1].

Наиболее часто параганглиомы развиваются в брюшной полости и забрюшинном пространстве (80–95 %), реже на шее (4 %) и в грудной полости (2 %) [2, 3]. Параганглиомы сердца встречаются крайне редко. В литературе представлены лишь единичные случаи хирургического лечения параганглиом сердца [4, 5].

Описание случая

Пациентка Л., 33 года, поступила в онкологическое (торакальное) отделение УЗ «Республиканский-научно практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» (далее — РНПЦ ОМР) с жалобами

на повышение артериального давления (САД до 220 мм рт. ст.), давящие боли за грудиной без четкой связи с нагрузкой, ночную периодическую потливость. Из анамнеза заболевания известно, что вышеуказанные жалобы беспокоили в течение 6 мес. Специфическую гипотензивную терапию амбулаторно не принимала. В плане обследования пациентке выполнено УЗИ сердца, по результатам которого в проекции левого предсердия определялось образование с четкими контурами, размером 84 × 49 мм, сдавливающее левое предсердие, легочные вены. Была заподозрена опухоль висцерального отдела средостения (Лимфома? Бронхогенная/энтерогенная киста?). По результатам компьютерной ангиотомографии органов грудной клетки (КТА ОГК), в заднем отделе средостения определялась опухоль с четкими ровными контурами, с накоплением

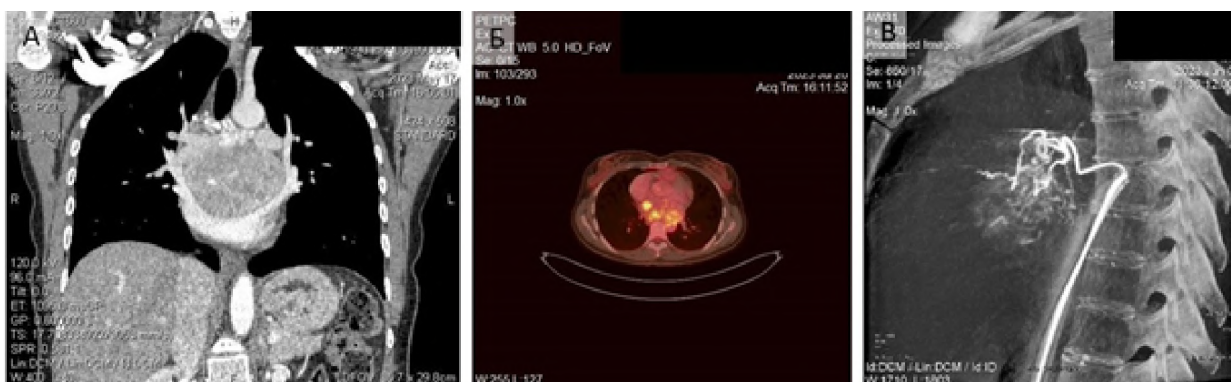


Рис. 1. Результаты рентгенологических методов исследования: А — КТА-ОГК; Б — ФДГ ПЭТ-КТ; В — Селективная ангиография
 Fig. 1. Results of radiological evaluation: A — chest CTA; Б — FDG-PET-CT; В — selective angiography

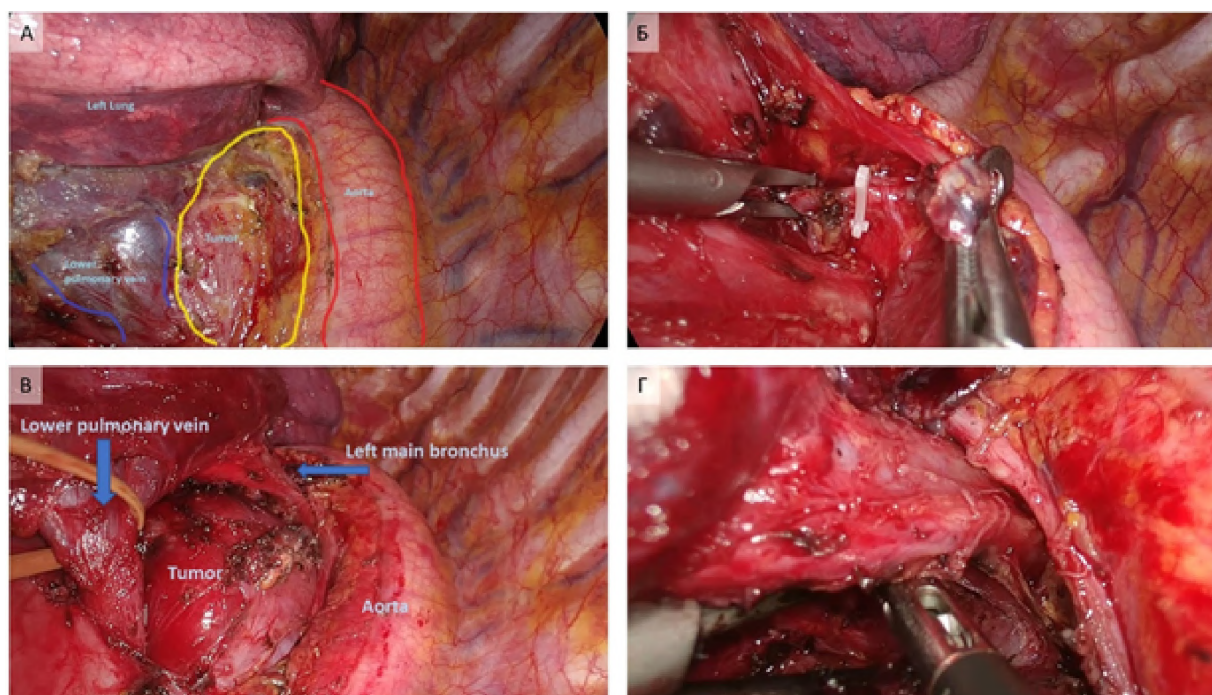


Рис. 2. Этапы 1-го этапа хирургического лечения (ВАТС слева): А — вид опухоли; Б — клипирование левой бронхиальной артерии; В — мобилизация левых легочных вен; Г — мобилизация левого главного бронха
 Fig. 2. Stages of the 1st stage of surgical treatment (left VATS): А — type of tumor; Б - clipping of the left bronchial artery; В — mobilization of the left pulmonary veins; Г — mobilization of the left main bronchus

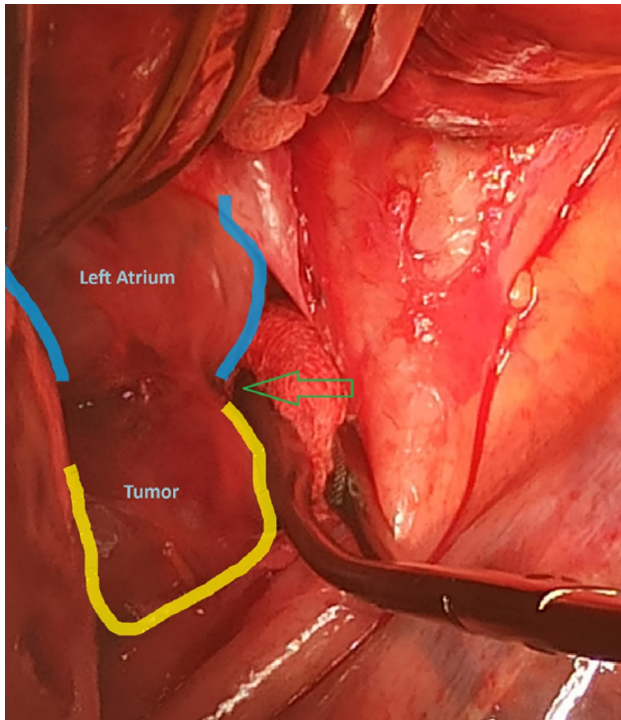


Рис. 3. Инвазия опухоли в левое предсердие (интраоперационное фото)
 Fig. 3. Tumor invasion into the left atrium (intraoperative photo)

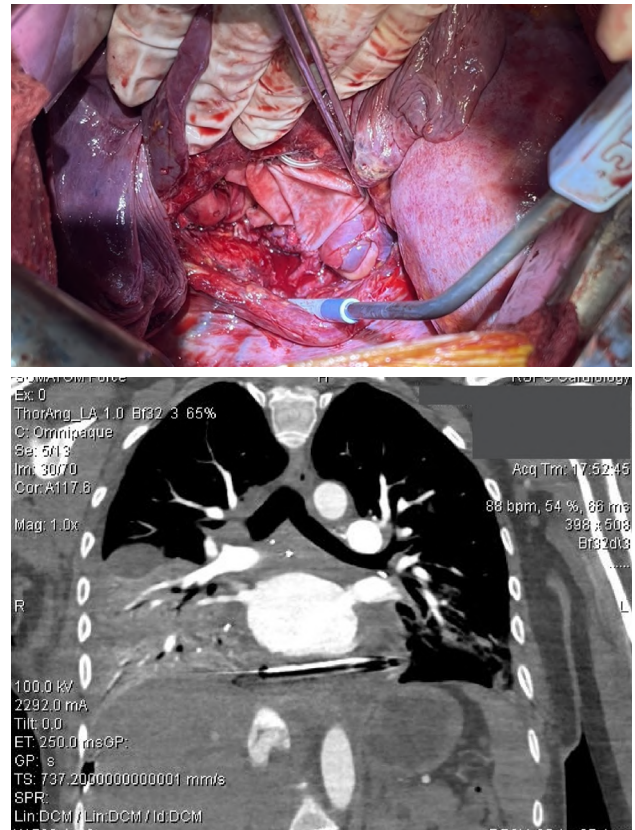


Рис. 4. Вид после завершения реконструкции предсердия бычьим перикардом: А — интраоперационное фото; Б — КТА-ОГК после операции
 Fig. 4. View after completion of atrial reconstruction with bovine pericardium: А — intraoperative photo; Б — postoperative thoracic CTA

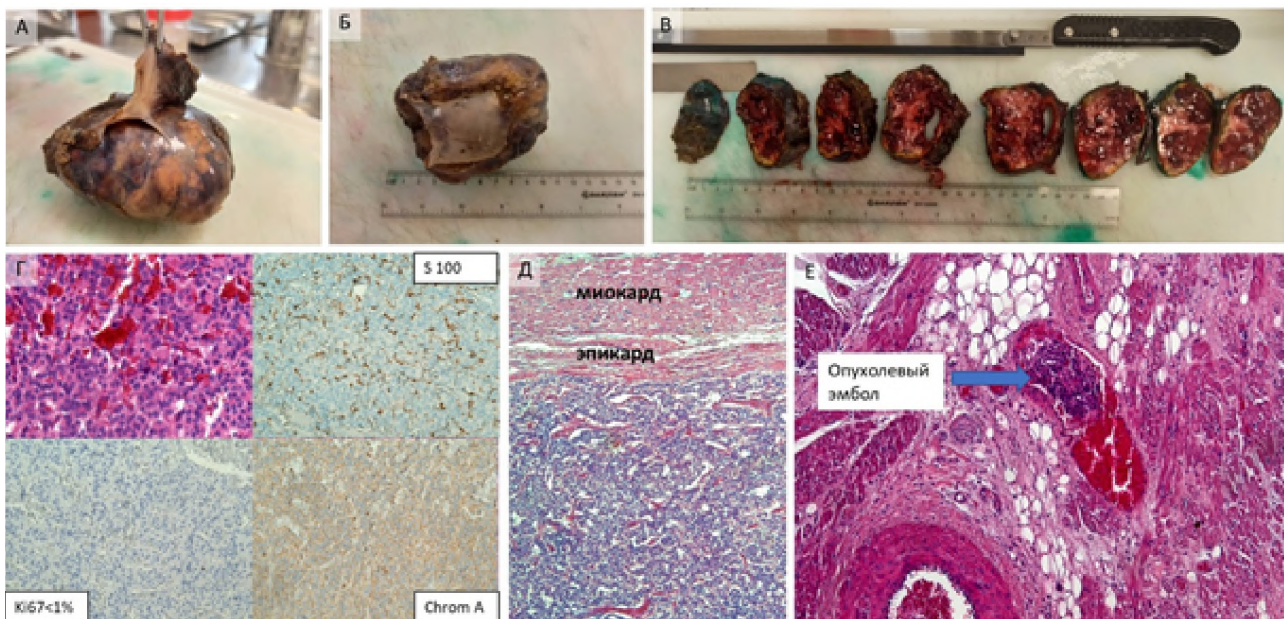


Рис. 5. Результаты патоморфологического исследования: А, Б, В — макроскопическое исследование удалённой опухоли (В — вид опухоли в серийных срезах); Г — микроскопическое исследование опухоли: окраска гематоксилином-эозином; ув. 200. ИГХ - исследование: диффузная экспрессия ChromA, S100 в sustentacularных клетках, низкий пролиферативный индекс Ki67; ув. 200; Д — ограниченная тонкой капсулой опухоль с резецированным участком предсердия; окраска гематоксилином-эозином; ув. 100; Е — опухолевый эмбол в просвете венозного сосуда стенки предсердия; окраска гематоксилином-эозином; ув. 200
 Fig. 5. Results of pathomorphological examination: А, Б, В — macroscopic examination of the removed tumor (В — type of tumor in serial sections); Г — microscopic examination of the tumor: staining with hematoxylin-eosin; magnification $\times 200$. IHC study: diffuse expression of ChromA, S100 in sustentacular cells, low proliferative index Ki67; magnification $\times 200$; Д — tumor limited to a thin capsule with a resected portion of the atrium; hematoxylin-eosin staining; magnification $\times 100$; Е — tumor embolus in the lumen of the venous vessel of the atrium wall; hematoxylin-eosin staining; magnification $\times 200$

контрастного вещества с 37 ед.Х до 110 ед.Х, сдавливающая легочную артерию, левое предсердие, с развитием артериальных коллатералей, общим размером 84 × 49 × 71 мм. Консилиумом рентгенологов КТ-картина была описана как опухоль заднего средостения с преимущественным интраперикардальным распространением (рис. 1, А). Для оценки инвазии опухоли в структуры сердца пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), при которой в проекции заднего отдела средостения определялось образование, размером 85 × 78 × 55 мм, с четким ровным наружным контуром, сдавливающее полость левого предсердия, уменьшая его объем. По сигнальным МР-характеристикам структура опухоли изоинтенсивна мышечной ткани.

Для дифференциальной диагностики с лимфопролиферативными заболеваниями, а также для уточнения распространенности опухолевого процесса была выполнена позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой (ФДГ ПЭТ-КТ) (рис. 1, Б), по результатам которой в висцеральном отделе средостения определялось гетерогенное солидное образование с четкими контурами, размером до 80 × 53 × 70 мм, содержащее в структуре единичные линейные сосуды. Опухоль диффузно и неравномерно накапливала радиофармпрепарат (SUVmax 2,7-6,1).

При ангиографии установлен источник кровоснабжения опухоли: ветви левой бронхиальной артерии (рис. 1, В). Однако селективная установка микрокатетера оказалась невозможной в связи с выраженной извитостью ветвей бронхиальной артерии, что сделало проведение безопасной эмболизации невозможной.

В плазме крови отмечалось повышение уровня норметанефрина до 220 пг/мл (0–216).

По результатам проведенных исследований признаков инвазии в левое предсердие, крупные сосуды и трахеобронхиальное дерево не было выявлено. При этом имелись клинико-лабораторные и рентгенологические признаки функционирующей параганглиомы.

Учитывая выраженную васкуляризацию опухоли, было принято решение от биопсии воздержаться в связи с высоким риском кровотечения. Выставлены показания к хирургическому лечению. Запланированный объем операции: билатеральная видеоассистированная торакоскопия (ВАТС), удаление опухоли средостения.

До начала операции сразу после интубации правого главного бронха у пациентки отмечен подъем артериального давления до 190/110 мм. рт. ст., ЧСС — до 110/мин, что было расценено как реакция на интубацию трахеи, гипертензивная реакция купирована в течение 7 мин.

После поворота на правый бок и укладки пациентки развилась артериальная гипотензия до 80/40 мм. рт. ст., которая потребовала вазопресорной поддержки. Далее течение анестезии при проведении ВАТС слева гладкое.

На первом этапе операции выполнен мультипортальный доступ слева. Произведена мобилизация опухоли от перикарда, левых легочных вен, левой легочной артерии, левого главного бронха, пищевода, аорты с клипированием левой бронхиальной артерии у места отхождения (рис. 2). Технических сложностей на данном этапе не возникло.

На втором этапе операции выполнен мультипортальный доступ справа. Начата мобилизация опухоли. Однако развилась десатурация до 75 %, которая потребовала перехода на двухлегочную вентиляцию и увеличения фракции кислорода во вдыхаемой смеси до 80 %. Заподозрена травма мембранозной части трахеи. Интраоперационно выполнена диагностическая фибробронхоскопия, травма исключена. Ввиду непереносимости однологочной вентиляции продолжена двухлегочная ИВЛ, выполнена торакотомия справа. Произведено клипирование дренирующих опухоль вен в паратрахеальной области. При дальнейшей ревизии выявлена связь опухоли с задней стенкой левого предсердия (рис. 3). Для выполнения радикальной операции требовалась резекция левого предсердия в условиях искусственного кровообращения (ИК), что невозможно в условиях РНПЦ ОМР, в связи с чем операция была завершена. При манипуляциях с опухолью отмечались неоднократные подъемы артериального давления до 180/110 мм рт. ст и ЧСС до 120/мин, которые купировались в течение 5–10 мин. после прекращения манипуляций с опухолью.

По окончании операции пациентка доставлена в отделение анестезиологии и реанимации для продленной ИВЛ, где была отлучена от ИВЛ и экстубирована на следующее утро. Весь период нахождения в отделении анестезиологии и реанимации сопровождался подъемами АД и тахикардией, вегетативными реакциями (гиперемия кожи и т. п.), эмоциональной лабильностью, несмотря на проводимую терапию (урапидил, метопролол, парацетамол, декскетопрофен, внутривенная инфузия лидокаина, внутривенная инфузия суфентанила, моксонидин, кветиапин, мидазолам).

На 3-и сутки после операции пациентка переведена в РНПЦ «Кардиология». Через 10 дней после первой операции совместной бригадой онко- и кардиохирургов в условиях ИК было выполнено удаление опухоли с резекцией и пластикой левого предсердия. Учитывая первичное выполнение частичной мобилизации опухоли из

левосторонней VATC и правосторонней торакотомии, возможность подключения ИК различными способами, для выполнения операции был выбран доступ в виде правосторонней переднебоковой реторакотомии в 5-ом межреберье. Этот доступ также обеспечивает лучшую достижимость и практически полную визуализацию задней стенки ЛП, по сравнению со срединной стернотомией. Интраперикардially и экстраперикардially были мобилизованы легочные вены, правая легочная артерия, верхняя полая вена. Опухоль мобилизована от бифуркации трахеи, левого и правого главных бронхов с клипированием питающих сосудов диаметром до 2 мм. Затем стандартно был подключен АИК по схеме «правое предсердие — восходящая аорта». Операция выполнена в условиях нормотермической перфузии и кардиopleгии на основе крови. После остановки сердца устья правых легочных вен отсечены с площадкой ЛП, свободной от опухоли. Произведена резекция задней и верхней стенки левого предсердия с исходящей из нее опухолью с сохранением устьев левых легочных вен. Гиперваскуляризация опухоли, несмотря на предварительное клипирование основных питающих сосудов, потребовала дополнительного прошивания вен, дренирующих опухоль в проекции левого главного бронха. Для восстановления целостности левого предсердия было произведено его формирование «de novo» полотном ксеноперикарда крупного рогатого скота «Биокард» (СП ООО «Фармлэнд», РБ) обвивным непрерывным швом размером 5 × 6 см. Во вновь сформированном предсердии было выполнено отверстие 2 × 3 см, куда реимплантированы устья правых легочных вен. Самостоятельное восстановление сердечной деятельности после реперфузии. Длительность ишемии составила 134 мин., ИК — 190 мин. Пациентка экстубирована через 3 ч. после окончания операции, общий объем послеоперационной кровопотери в первые сутки составил 450 мл.

На 2 послеоперационные сутки диагностирована полисегментарная пневмония, которая разрешилась на 9 сут. Пациентка выписана на 10 сут. после операции. Объем левого предсердия и его функция адекватные, по результатам ЭХО-КГ и КТ-ангиографии (рис. 4).

При контрольном обследовании через 12 мес. после операции (исследование крови на метанефрин, норметанефрин, ПЭТ-КТ, МРТ сердца) данных за рецидив нет.

При микроскопическом исследовании опухоль состояла из эпителиоидных, полигональных клеток, с достаточно мономорфными округлыми ядрами. Клетки организованы в солидно-альвеолярные плотно упакованные гнезда, трабекулярные структуры. Митозы не определялись. При

иммуногистохимическом исследовании имелась экспрессия нейроэндокринных маркеров Synaptophysin и Chromogranin, экспрессия SDHB, отсутствие экспрессии PanCK, S100 — в цитоплазме редких разбросанных sustentakuлярных клеток. Пролиферативный индекс ki67 — менее 1 % (рис. 5).

Обсуждение

На сегодняшний день срединная стернотомия остается золотым стандартом при операциях по поводу опухолей сердца с использованием ИК. Однако существующие современные техники для выполнения канюляции, подключения ИК и безопасность кардиопротекции во время интракардиального этапа позволяют использовать альтернативные, менее инвазивные доступы. Так, выбранная для операции правосторонняя торакотомия обеспечивает лучшую визуализацию боковой и задней поверхности сердца.

Группой ученых из Стэнфордского университета США опубликован случай хирургического лечения интраперикардially параганглиомы, исходящей из левого предсердия. Для доступа использована срединная стернотомия с подключением АИК. Чтобы избежать эксплантации сердца, была пересечена верхняя полая вена, что позволило ротировать сердце влево и обеспечило доступ к левому предсердию, после чего опухоль была удалена и произведена пластика предсердия бычьим перикардом [5].

Группой исследователей из Хьюстона (США) представлены результаты лечения 21 пациента с параганглиомами сердца. У 19 пациентов проведено хирургическое лечение. В 13 случаях опухоль исходила из левого предсердия, в 6 — из корня легочного ствола и аорты. Все операции выполнялись через срединную стернотомию с подключением АИК. У 9 из 13 пациентов с локализацией опухоли в левом предсердии выполнялась эксплантация сердца с последующей аутотрансплантацией. 30-дневная летальность составила 10,5 % [6].

Рядом исследователей предпринимаются попытки выполнения операций с использованием менее травматичного торакотомного доступа, а также малоинвазивных технологий: видеоассистированной и робот-ассистированной торакоскопий [7, 8, 9].

Японскими авторами опубликован случай удаления интраперикардially гигантской параганглиомы (89 × 65 мм), тесно прилегающей к левому предсердию, с использованием торакотомного доступа без ИК. На первом этапе выполнена VATC биопсия опухоли, в результате которой верифицирована параганглиома. При проведении биопсии отмечалась высокая крово-

точивость, с которой удалось справиться. Вторым этапом выполнена правосторонняя заднебоковая торакотомия. После перикардотомии выявлена тесная связь опухоли с левым предсердием. Выполнено интраоперационное УЗИ, по результатам которого инвазии предсердия не определялось. При пальцевом выделении опухоли развилось массивное кровотечение из-за мацерации стенки предсердия, что привело к остановке сердечной деятельности. Дефект левого предсердия был ушит, после чего восстановлена сердечная деятельность. Пациент выписан на 14 день после операции без осложнений [7].

Несмотря на отсутствие признаков рецидива через 15 мес. после операции, на наш взгляд радикальность данной операции сомнительна. Выполнение хирургического вмешательства с использованием ИК представляется более безопасным и обеспечивает радикальное удаление опухоли.

Andrew G. Marthy и соавт. предприняли попытку удаления субкаринальной параганглиомы размером 6 см путем правосторонней робот-ассистированной торакоскопии. Однако во время операции выявлена инвазия опухоли в левое предсердие, подтвержденная интраоперационным чрезпищеводным УЗИ, что не позволило выполнить операцию малоинвазивно. Пациент был оперирован повторно через 2 недели с использованием срединной стернотомии. Выполнено удаление опухоли с резекцией и пластикой левого предсердия в условиях ИК [8].

Kote Itagaki и соавт. опубликовали случай хирургического лечения параганглиомы аортопюльмонального окна. Размер опухоли составлял 45 мм. По результатам лабораторных тестов признаков, гормональной активности выявлено не было. При ангиографии определено, что опухоль кровоснабжается из ветвей левой бронхиальной, левой внутренней грудной и огибающей коронарной артерий. За день до операции произведена селективная эмболизация ветвей левой бронхиальной и внутренней грудной артерий. Для удаления опухоли использован комбинированный доступ: левосторонняя ВАТС и срединная стернотомия без ИК [9].

Заключение

Использованный нами подход: левосторонняя ВАТС с мобилизацией опухоли в сочетании с правосторонней торакотомией для удаления опухоли левого предсердия с его пластикой на наш взгляд позволяет безопасно выделить опухоль. Подключение АИК из правосторонней торакотомии производится без технических сложностей. При этом визуализация опухоли, исходящей из задней стенки левого предсердия,

гораздо лучше, чем из срединной стернотомии, которая зачастую используется кардиохирургами. Использование данного доступа не требует эксплантации сердца для доступа к опухоли, что значительно снижает травматичность операции.

Несмотря на отсутствие убедительных признаков инвазии в камеры сердца и крупные сосуды, необходимо помнить, что данные опухоли могут развиваться из эпикарда предсердия и параганглиев, окутывающих восходящий отдел аорты и легочного ствола. Лишь резекция вышеуказанных структур позволяет выполнить радикальное вмешательство. В связи с вышеизложенным при планировании операции должна быть возможность подключения АИК. Недоучет этих данных при лечении представленной пациентки потребовал повторной операции в центре, оснащенном АИК.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. 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 the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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. WHO Classification of Tumors. Thoracic tumors. WHO classification of tumors editorial board. 5th ed. Vol.5. France, Lyon: IARC. 2021. ISBN-13; 978-92-832-4506-3.
2. Hayek E.R., Hughes M.M., Speakman E.D., et al. Cardiac paraganglioma presenting with acute myocardial infarction and stroke. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(5): 1882-1884.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.12.023>.
3. Joynt K.E., Moslehi J.J., Baughman K.L. Paragangliomas: etiology, presentation, and management. *Cardiol Rev.* 2009; 17(4): 159-164.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181a6de40>.
4. Alakeel F., Al Sanna G., Ibarra-Cortez S.H., et al. Cardiac paragangliomas: A case series with clinicopathologic features and succinate dehydrogenase B immunostaining. *Ann Diagn Pathol.* 2020; 45: 151477.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151477>.
5. Guenthart B.A., Trope W., Keeypaj W., et al. Intracardiac paragangliomas: surgical approach and perioperative management. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 69(3): 555-559.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01503-2>.
6. Chan E.Y., Ali A., Umana J.P., et al. Management of primary cardiac paraganglioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 164(1): 158-166.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.09.100>.
7. Yamamoto Y., Kodama K., Yamato H., Takeda M. Successful removal of giant intrapericardial paraganglioma via posterolateral thoracotomy. *Case Rep Surg.* 2014; 2014: 308462.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/308462>.
8. Marthy A.G., Smith N., Samy S., et al. Robotic approach to a subcarinal functional paraganglioma. *Respir Med Case Rep.* 2020; 30: 101092.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101092>.
9. Itagaki K., Notsuda H., Suzuki T., et al. Combined left thoracoscopic and median sternotomy approach to resect aortopulmonary mediastinal paraganglioma following feeding artery embolization: a case report. *Surg Case Rep.* 2022; 8(1): 176.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-022-01534-2>.

Поступила в редакцию / Received / 12.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 12.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Павел Евгеньевич Короткевич / Pavel E. Korotkevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4186-488X>.
 Сергей Николаевич Пивоварчик / Sergey N. Pivovarchik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-2260>.
 Олег Васильевич Гуленко / Oleg V. Gulenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-4340>.
 Эльдар Хасанович Саридзе / Eldar K. Saridze / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8190-982X>.
 Вадим Владимирович Шумовец / Vadim V. Shumovets / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3589-9207>.
 Игорь Евгеньевич Андролойт / Igor E. Androlojt / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0766-000X>.





© Д.И. Румянцева¹, Э.М. Мамишев¹, Я.П. Башмакова², А.К. Носов¹

Клинический случай: периоперационная флуоресцентная ICG-ангиография мочеточников у пациента с ортотопическим резервуаром после повторных стриктур уретероилеоанастомозов

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

²Университет Британской Колумбии Оканеган, Келоуна, Британская Колумбия, Канада

© Darya I. Rumiantseva¹, Eldar M. Mamizhev¹, Iana P. Bashmakova², Alexander K. Nosov¹

Clinical Case: Perioperative Fluorescein ICG-Angiography of the Ureters in a Patient with an Orthotopic Neobladder after Repeated Ureteroileoanastomotic Strictures

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²The University of British Columbia Okanagan, Kelowna, BC, Canada

Введение. Радикальная цистэктомия является одной из наиболее сложных операций в оперативной онкологии и урологии. Частота осложнений ортотопического мочевого резервуара колеблется на уровне 40–50 %, включая стриктуры уретероилеоанастомозов до 20 % случаев. Периоперационная флуоресценция тканей позволяет достоверно оценить степень их кровоснабжения. Нами был разработан и запатентован способ периоперационной визуализации мочеточников методом ICG-ангиографии.

Описание случая. Мужчина, 60 лет, после комплексного лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря в объёме трансуретральной резекции, неoadъювантной химиотерапии и радикальной цистэктомии с формированием ортотопического мочевого резервуара по Штудеру обратился по поводу нарушения самостоятельного мочеиспускания спустя 7 лет после основного лечения. При обследовании выявлены повторные стриктуры обоих уретероилеоанастомозов, наличие нефростомических дренажей. Выполнено оперативное вмешательство в объёме лапароскопической реимплантации обоих мочеточников к ортотопическому резервуару с использованием методики периоперационной флуоресцентной ICG-диагностики мочеточников. Операционный и послеоперационный период прошли без непосредственных осложнений. В настоящий момент пациент более трёх лет находится под динамическим наблюдением без признаков рецидива стриктур уретероилеоанастомозов.

Заключение. Периоперационная ICG-ангиография является эффективным и доступным методом диагностики и профилактики послеоперационных осложнений, ассоциированных с уретероилеоанастомозами.

Ключевые слова: мочеточник; реконструкция; флуоресценция; индоцианин зелёный; рак мочевого пузыря

Для цитирования: Румянцева Д.И., Мамишев Э.М., Башмакова Я.П., Носов А.К. Клинический случай: Периоперационная флуоресцентная ICG-ангиография мочеточников у пациента с ортотопическим резервуаром после повторных стриктур уретероилеоанастомозов. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (1): 199-204.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-199-204

Introduction. Radical cystectomy is one of the most complex operations in surgical oncology and urology. The complication rate of the orthotopic urinary reservoir is 40–50 %, including ureteroileoanastomotic strictures in up to 20 % of cases. Perioperative tissue fluorescence allows reliable assessment of the degree of tissue perfusion. We have developed and patented a method for perioperative visualization of the ureter using ICG angiography.

Case description. A 60-year-old man presented with problems with spontaneous urination 7 years after complex treatment for muscle-invasive bladder cancer, including transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy with formation of an orthotopic urinary reservoir using the Studer technique. Examination revealed repeated strictures of both ureteroileoanastomoses and the presence of nephrostomy drainages. Surgical intervention was performed in the form of laparoscopic reimplantation of both ureters into the orthotopic reservoir using the technique of perioperative fluorescent ICG diagnosis of the ureters. There were no immediate complications during the surgical and post-operative period. Currently, the patient is under dynamic follow-up for more than three years with no evidence of recurrence of ureteroileoanastomotic strictures.

Conclusion. Perioperative ICG angiography is an effective and affordable method for the diagnosis and prevention of postoperative complications associated with ureteroileoanastomosis.

Keywords: ureter; reconstruction; fluorescence; indocyanine green; bladder cancer

For Citation: Darya I. Rumiantseva, Eldar M. Mamizhev, Iana P. Bashmakova, Alexander K. Nosov. Clinical case: Perioperative fluorescein ICG-angiography of the ureters in a patient with an orthotopic neobladder after repeated ureteroileoanastomotic strictures. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(1): 199-204. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-199-204

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с формированием ортотопического резервуара по Штудеру является одной из наиболее сложных в техническом плане операций в онкологии и урологии. Сегодня это предпочтительный вариант лечения для молодых и социально активных пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, ассоциированный с лучшим качеством жизни, по сравнению с формированием подвздошного кондукта [1]. Развитие осложнений после РЦЭ наступает с частотой от 28 до 58 % [2-4]. До половины всех осложнений связаны либо со стомой, либо с уретероилеоанастомозами (УИА). По данным современных исследований, частота осложнений ортотопического неоцистиса как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде, также сохраняется на уровне 40-50 %, включая развитие стенозов УИА до 20 % случаев [5].

Наилучшим вариантом профилактики и лечения ассоциированных с УИА осложнений представляется использование при операции современных методов визуализации мочеточников. Методы флуоресцентной визуализации тканей позволяют достоверно оценить степень перфузии во время операции. Нами был разработан и запатентован способ периоперационной визуализации мочеточников методом ICG-ангиографии.

Клинический случай

На амбулаторный приём ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России обратился мужчина 60 лет с жалобами на наличие нефростом с двух сторон. Ранее 7 лет назад, по данным МРТ и гистологического исследования материала трансуретральной резекции, у пациента был выявлен мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря cT2N0M0 high grade. Учитывая тип опухоли, удовлетворительное физическое состояние (CCI 3, ASAII-II, ИМТ 25,7), активный социальный статус (музыкант) пациента, было принято решение о выполнении комплексного лечения в объёме 4 курсов неoadьювантной химиотерапии «ВЕР» с последующей РЦЭ с формированием ортотопического резервуара. Цистэктомия была выполнена из классического лапароскопического доступа в стандартном объёме с удалением мочевого пузыря, предстательной железы с семенными пузырьками и супер-расширенной лимфодиссекцией, включающей группы лимфатических узлов подвздошной, пресакральной области, запирающую ямку, наружные подвздошные лимфатические узлы и лимфоидную ткань да-

лее до уровня нижней брыжеечной артерии. Ортотопический резервуар был сформирован из участка подвздошной кишки протяжённостью 40 см аппаратным швом. Мочеточники были имплантированы в резервуар шестью узловыми швами каждый с использованием шовного материала диаметром сечения 3-0. Интраоперационных осложнений зафиксировано не было (продолжительность операции — 220 мин., кровопотеря — 50 мл), послеоперационный период гладкий. Пациент выписан под амбулаторное наблюдение на 15-е послеоперационные сутки.

Спустя пять лет после операции, пациент обратился с жалобами по поводу нарушения самостоятельного мочеиспускания. При обследовании выявлены стриктуры обоих УИА, по поводу чего было выполнено оперативное вмешательство в объёме лапароскопического уретеролиза мочеточников с их реимплантацией к ортотопическому резервуару. Интраоперационно было выполнено иссечение рубцовой ткани в области уретероилеоанастомозов с двух сторон на протяжении 1 см слева и 2 см справа. Мочеточники были реимплантированы в резервуар 6 узловыми швами каждый с использованием шовного материала диаметром сечения 5-0. Операция и послеоперационный период протекали благополучно, пациент был выписан под амбулаторное наблюдение на 10-е послеоперационные сутки. По результатам гистологического исследования операционного материала данных за местный рецидив получено не было.

В течение двух лет пациент не появлялся на амбулаторном приёме нашего центра до появления текущих жалоб. По данным обследования, выявлены повторные стриктуры УИА (рис. 1). Учитывая длительный анамнез пациента, рецидив стриктур обоих УИА, нами было принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объёме лапароскопической реимплантации мочеточников к мочевому резервуару с использованием периоперационной ICG-флуоресценции мочеточников в режиме ангиографии.

Описание процедуры

После обработки операционного поля и нефростомических дренажей в положении пациента лёжа на спине и установки уретрального катетера Ch 14 в стерильных условиях, пациент был переведён в положение Тренделенбурга. Далее осуществлён стандартный лапароскопический доступ в область малого таза с использованием оптического троакара в окологупочной области (10 мм), двух портов хирурга в левой

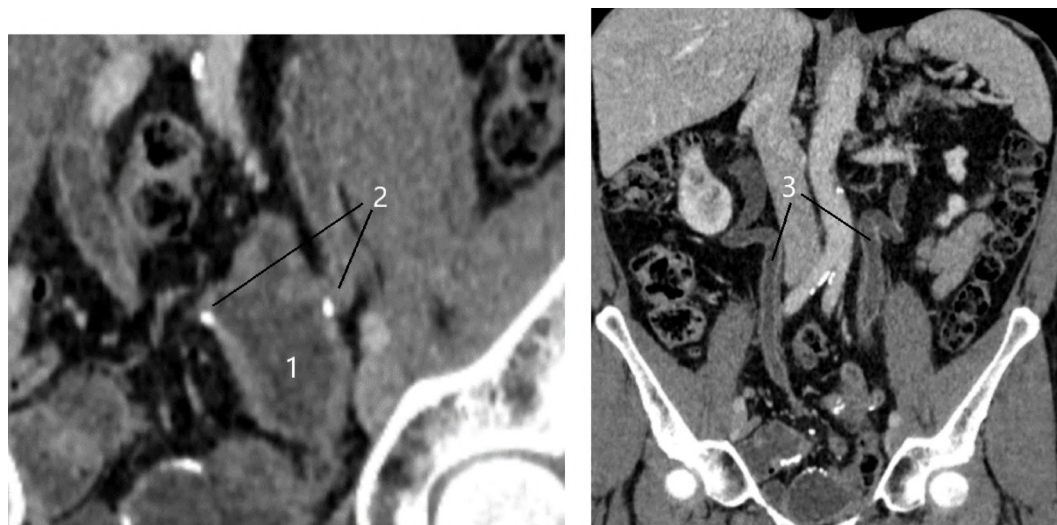


Рис. 1. Предоперационная КТ в режиме урографии — билатеральная стриктура УИА: 1 — ортотопический резервуар по Штудеру; 2 — стриктуры УИА; 3 — билатеральный гидроуретер
 Fig. 1. Preoperative CT urogram — bilateral stricture of UIA: 1 — orthotopic neobladder (Studer); 2 — UIA strictures; 3 — bilateral hydroureter

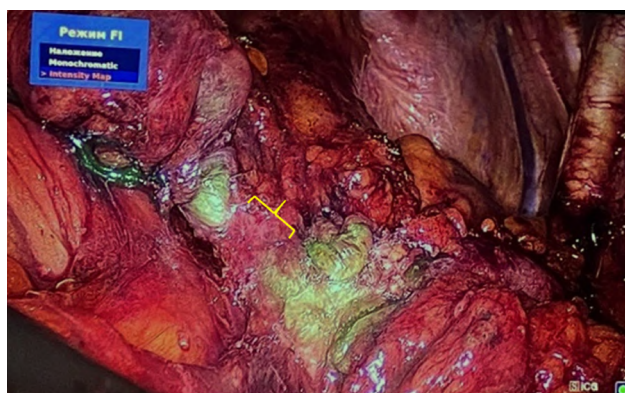


Рис. 2. ICG-ангиография правого УИА: желтым выделена область стриктуры
 Fig. 2. ICG-angiography of the right UIA: the area of stricture is highlighted in yellow



Рис. 3. ICG-ангиография правого УИА в монохромном режиме: желтым выделена область стриктуры
 Fig. 3. ICG angiography of the right UIA: the area of stricture is highlighted in yellow

подвздошной области (12 и 5 мм) и одного ассистентского порта в правой подвздошной области (5 мм). Нами была использована видеоэндоскопическая система с поддержкой флуоресцентной визуализации в режиме реального времени. Первым этапом операции тупым и острым способом была выполнена мобилизация зон обоих уртероилеальных анастомозов. При визуализации невооружённым глазом были выявлены участки уплотнения мочеточников в области уртероилеоанастомозов на протяжении 3 и 5 см слева и справа соответственно. Вторым этапом проведена ICG ангиография мочеточников. Анестезиологом была выполнена внутривенная инъекция готового раствора ICG-красителя (2 мг/мл) в объёме 5 мл. В течение полутора минут при активированном режиме флуоресценции краситель определялся в тканях мочеточников с достаточной перфузией в виде зелёного свечения с пиком концентрации через 4–5 мин. При повторной оценке кровоснабжения УИА определялись

зоны отсутствия перфузии на протяжении 1 см слева и 2 см справа (рис. 2, 3).

Третьим этапом операции выполнено двустороннее иссечение стриктур УИА в пределах здоровых тканей с ремплантацией к ортотопическому резервуару по Штудеру с использованием мочеточниковых стентов Ch 8 и шовного материала с диаметром иглы 5-0. Сформировано 6 узловых швов с каждой стороны.

Заключительным этапом выполнено повторное введение 5 мл ICG-красителя с целью оценки кровоснабжения УИА — анастомозы с достаточной перфузией. Завершение операции.

Наблюдение

Послеоперационный период проходил гладко, без непосредственных осложнений. Нефростомические дренажи удалены на 7-е послеоперационные сутки. Пациент отпущен под амбулаторное наблюдение на 10-е послеоперационные

сутки. Мочеточниковые стенты удалены на 30-е послеоперационные сутки. По результатам гистологического исследования операционного материала, данных за местный рецидив получено не было.

В настоящий момент пациент наблюдается на протяжении трёх лет после повторной реимплантации мочеточников. По результатам контрольного обследования, пациент активных жалоб не предъявляет, мочеиспускание свободное, самостоятельное. Лабораторно креатинин, СКФ, мочевина в пределах референсных значений. По результатам КТ, данных за прогрессирование, рецидив основного заболевания, повторные стриктуры УИА не получено. Определяется умеренная пиелoureтерозктазия без нарушения почечной функции.

Обсуждение

Возможность проведения диагностического исследования непосредственно во время операции высоко ценится специалистами во всём мире. Такие современные технические средства как лапароскопические ультразвуковые датчики, а также компактные мобильные рентгенологические установки «С-дуга», уже давно стали рутинной опцией в руках опытного хирурга. Однако описанные методики имеют ряд неудобств в виде временных затрат, не всегда очевидной визуальной картины, а также лучевой нагрузки, направленной на пациента и операционную бригаду.

Использование индоцианина зелёного (ICG) в онкологии началось с исследований по визуализации сигнальных лимфатических узлов. E.A. Gold и соавт. одним из первых удалось использовать флуоресцентный краситель для верификации сигнального лимфатического узла у пациентов, проходивших лечение по поводу рака околоушной железы [6, 7]. ICG представляет собой молекулу трикарбоцианина, которая поглощает ближний инфракрасный свет с пиком спектрального поглощения на длине волны 778 нм, а после возбуждения излучает обратный флуоресцентный свет на длине волны 830 нм. В настоящее время использование ICG одобрено FDA и EMA и допустимо для внутривенного введения у больных с онкологической патологией.

Наибольшее число работ посвящено исследованию ICG в области колоректальной хирургии, а также рака молочной железы. В 1994 г. A.E. Giuliano была опубликована работа, посвящённая эффективности идентификации сигнальных лимфатических узлов при помощи ICG-флуоресценции у 174 пациентов [8, 9]. W. Polom и соавт. было проведено исследование, по результатам которого использование

флуоресцентных красителей (ICG и метиленового синего) способствовало оптимальному периоперационному контролю состояния перфузии кишечных и мочеточников анастомозов [10]. В исследование было включено 12 пациентов после лапароскопических и открытых колоректальных операций различной сложности. При помощи внутривенного введения ICG либо метиленового синего во время различных этапов оперативного вмешательства производился визуальный контроль кровоснабжения тканей кишечника и мочеточников, а также состоятельности сформированных анастомозов. Во всех двенадцати случаях флуоресцентная ICG-ангиография перед наложением анастомозов прошла успешно и ни в одном случае не потребовалось произвести корректировку операционного плана. После формирования анастомозов дополнительный метод визуальной оценки перфузии способствовал выявлению ятрогенного повреждения мочеточников в 0,4 % случаев и осложнений, связанных с кишечным анастомозом, в 5,5 % случаев.

Многоцентровое исследование PILLAR II (США), включившее в себя опыт работы 11 центров, продемонстрировало достоверную пользу и осуществимость использования интраоперационной флуоресцентной ICG-ангиографии для оценки перфузии толстой и прямой кишки [11]. Всего в исследование было включено 139 пациентов, прооперированных по поводу дивертикулита (44 %), рака прямой кишки (25 %) и рака толстой кишки (21 %). У большинства пациентов выполнялась мобилизация селезёночного изгиба (81 %) и перевязка нижней брыжеечной артерии (62 %). Флуоресценция была успешно проведена в 99 % случаев, при этом изменение хирургической тактики ввиду данных ICG-диагностики имело место у 11 пациентов (8 %). Частота несостоятельности кишечного анастомоза составила 1,4 %, однако сюда не вошёл ни один из одиннадцати пациентов с изменённой хирургической тактикой. Метаанализ E. Rausa, включивший 3 844 пациента, также выявил значительное увеличение числа несостоятельств кишечных анастомозов в контрольных группах, в сравнении с ICG-флуоресценцией (RR 0.44; CrI 0.14–0.87) [12].

Использование индоцианина зелёного для флуоресцентной диагностики опухолевых узлов почек в оперативной урологии известно с 2006 г., благодаря работе Scott Tobias [13]. 15 пациентам было выполнено 16 открытых операций по поводу резекций почек, в ходе которых было выявлено 14 опухолевых злокачественных образований. Все образования были афлуоресцентными либо гипофлуоресцентными, по сравнению с нормальной почечной паренхимой. Также внутривенное введение индоцианина зе-

лёного способствовало чёткой идентификации внутрикорневых сосудов почек и селективному пережатию почечных артерий у трёх пациентов. В совокупности ICG-ангиография позволила выполнить все операции в полном объёме с максимальным сохранением почечной паренхимы при отрицательном хирургическом крае, по данным гистологических исследований.

Учитывая крайнюю степень чувствительности стенки мочеточника к любому механическому и термическому воздействию, особый интерес в плане диагностики и профилактики периоперационная ICG-ангиография имеет при формировании уретероилеоанастомозов в ходе радикальной цистэктомии с кишечной деривацией мочи у пациентов при раке мочевого пузыря. Результаты исследований S.H. Shah и C.B. Anderson наглядно показали пользу от подобной практики [14, 15]. В обоих исследованиях было выявлено статистически значимое снижение стриктур уретероилеоанастомозов в группах флуоресцентной визуализации с ICG, по сравнению с контролем. При этом случаи со сниженной перфузией мочеточнико-подвздошных соединений подвергались повторному формированию анастомозов, что способствовало сокращению развития стриктур мочеточников в послеоперационном периоде с 7,5 % до 0 % и с 6,6 % до 0 % соответственно.

В своём опыте использования ICG-ангиографии мы также отмечаем непосредственную пользу методики как доступного и простого способа визуализации мочеточников и их анастомозов у пациентов после повторных оперативных вмешательств с нетипичной анатомией и послеоперационными изменениями тканей.

Заключение

Несомненными преимуществами флуоресценции с индоцианином зелёным является возможность чёткого разграничения а-, гипо- и гиперперфузионных зон мочеточников или их анастомозов в режиме реального времени практически без привлечения дополнительного оборудования и узких специалистов. Данный клинический случай демонстрирует, что ICG-ангиография один из наиболее перспективных методов немедленной периоперационной диагностики в оперативной урологии и онкологии.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты под-

писали 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 as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

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 and analysis of data, drafting and editing of the article, revision and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cerruto M.A., D'Elia C., Siracusano S., et al. Is Health-related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires really better in patients with ileal orthotopic neobladder compared to ileal conduit: a meta-analysis of retrospective comparative studies. *Curr Urol.* 2017; 10(2): 57-68.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000447153>.
2. Porena M., Mearini L., Zucchi A., et al. Perugia ileal neobladder: functional results and complications. *World J Urol.* 2012; 30(6): 747-752.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0985-z>.
3. Kim S.H., Yu A., Jung J.H., et al. Incidence and risk factors of 30-day early and 90-day late morbidity and mortality of radical cystectomy during a 13-year follow-up: a comparative propensity-score matched analysis of complications between neobladder and ileal conduit. *Jpn J Clin Oncol.* 2014; 44(7): 677-685.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu051>.
4. Moeen A.M., Safwat A.S., Gadelmoula M.M., et al. Does the site of the orthotopic neobladder outlet matter? A prospective randomized comparative study. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(6): 847-852.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.01.094>.
5. Zhong H., Shen Y., Yao Z., et al. Long-term outcome of spiral ileal neobladder with orthotopic ureteral reimplantation. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52(1): 41-49.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02296-x>.
6. Мудунов А.М., Гельфанд И.М., Кропотов М.А., et al. Улучшение диагностики «скрытого» метастазирования при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта cT1-2N0M0. *Опухоли головы и шеи.* 2022; 12(1): 12-25.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25>. [Mudunov A.M., Gelfand I.M., Kropotov M.A., et al. Improved diagnostics of «concealed» metastases in patients with cT1-2N0M0 oral squamous cell carcinoma. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022; 12(1): 12-25.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-1-12-25>. (In Rus)].
7. Алексеев М.В., Рыбаков Е.Г., Севостьянов С.И. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зелёным – метод профилактики несостоятельности колопротального анастомоза (систематический обзор литературы). *Колопроктология.* 2017; (4): 82-87.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-4-82-87>. [Aleksseev M.V.,

- Rybakov E.G., Sevostyanov S.I. Indocyanine green intraoperative angiography as prophylaxis of colorectal anastomotic leakage (a systematic review). *Koloproktologia*. 2017; (4): 82-87.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-4-82-87>. (In Rus)].
8. Kitai T., Inomoto T., Miwa M., Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005; 12(3): 211-215.-DOI: <https://doi.org/10.2325/jbcs.12.211>.
 9. Тихоновская М. Н., Шевчук А. С. Исследование сторожевых лимфатических узлов при раннем раке яичников: первый опыт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. *Тазовая хирургия и Онкология*. 2022; 12(3): 19-25.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-19-25>. [Tikhonovskaya M.N., Shevchuk A.S. Sentinel lymph node detection in early stage ovarian cancer: the primary experience in N. N. Blokhin national medical Research Center of Oncology. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022; 12(3): 19-25.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-19-25>. (In Rus)].
 10. Polom W., Migaczewski M., Skokowski J., et al. Multispectral imaging using fluorescent properties of indocyanine green and methylene blue in colorectal surgery-initial experience. *J Clin Med*. 2022; 11(2): 368.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11020368>.
 11. Jafari M.D., Wexner S.D., Martz J.E., et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg*. 2015; 220(1): 82-92.e1.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015>.
 12. Rausa E., Zappa M.A., Kelly M.E., et al. A standardized use of intraoperative anastomotic testing in colorectal surgery in the new millennium: is technology taking over? A systematic review and network meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2019; 23(7): 625-631.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02034-6>.
 13. Tobis S., Knopf J.K., Silvers C.R., et al. Near infrared fluorescence imaging after intravenous indocyanine green: initial clinical experience with open partial nephrectomy for renal cortical tumors. *Urology*. 2012; 79(4): 958-964.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.10.016>.
 14. Shah S.H., Movassaghi K., Skinner D., et al. Ureteroenteric strictures after open radical cystectomy and urinary diversion: the University of Southern California experience. *Urology*. 2015; 86(1): 87-91.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.03.014>.
 15. Anderson C.B., Morgan T.M., Kappa S., et al. Ureteroenteric anastomotic strictures after radical cystectomy-does operative approach matter? *J Urol*. 2013; 189(2): 541-547.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.034>.

Поступила в редакцию / Received / 26.04.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 01.06.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Дарья Игоревна Румянцева / Darya I. Rumiantseva / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0002-8067-9150>.

Эльдар Мухамедович Мамажев / Eldar M. Mamizhev / ORCID ID: <https://orcid.org/000-0001-6883-777X>.

Яна Павловна Башмакова / Iana P. Bashmakova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0872-7784>.

Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>.





© Ю.В. Диникина, В.Э. Карсанова, Ю.К. Тошина, Г.Г. Бараташвили

Гипертриглицеридемия, ассоциированная с применением пэгаспаргазы у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинические случаи

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Yulia V. Dinikina, Vita E. Karsanova, Yulia K. Toshina, George G Baratashvili

PEG-asparaginase-induced Hypertriglyceridemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Cases

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Аспарагиназа (АСП) является незаменимым противоопухолевым препаратом в комбинированной терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), определяя улучшение показателей выживаемости при данной нозологии. Тем не менее следует отметить высокие риски развития ассоциированной токсичности, включая реакции гиперчувствительности, тромботические осложнения, панкреатит, нарушения функции печени и другие, более редкие, требующие внимания врачей-специалистов всех профилей с целью их своевременной диагностики и коррекции.

Описание случаев. В статье представлено описание редких клинических случаев развития гипертриглицеридемии (ГТ) тяжелой степени у пациентов подросткового возраста с В-ОЛЛ после применения пегелированной формы АСП (ПЭГ-АСП). Развившиеся осложнения являлись причиной ухудшения состояния пациентов с рисками жизнеугрожающих осложнений, а также противопоказанием к продолжению специфической терапии. Своевременная верификация диагноза и выбранная тактика сопроводительной терапии с применением методов терапевтического афереза (плазмообмена и каскадной плазмофильтрации), гепаринизации, диеты и корригирующей инфузионной терапии, способствовали купированию указанного варианта токсичности.

Заключение. Проанализированы данные международной литературы в отношении эпидемиологии, факторов риска и методов лечения ГТ у пациентов детского возраста, ассоциированных с терапией АСП. Исследование липидного обмена и выполнение молекулярно-генетической диагностики с целью исключения наследственной формы гиперхолестеринемии, должно быть включено в объем планового обследования при использовании препаратов АСП у подростков и молодых взрослых.

Ключевые слова: дети; острый лейкоз; аспарагиназа; токсичность; гипертриглицеридемия; панкреатит; плазмообмен

Для цитирования: Диникина Ю.В., Карсанова В.Э., Тошина Ю.К., Бараташвили Г.Г. Гипертриглицеридемия, ассоциированная с применением пэгаспаргазы у детей с острым лимфобластным лейкозом: клинические случаи. *Вопросы онкологии.* 2025; 71 (1): 205-213.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-205-213

Introduction. Asparaginase (ASP) is an essential antitumor agent in multiagent therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and plays a key role in improving survival rates. However, it should be noted that there is a high risk of associated toxicity, including hypersensitivity reactions, thrombotic events, pancreatitis, liver dysfunction and other less frequent events that require the attention of medical professionals of all specialties and immediate modification of concomitant therapy.

Case description. We present rare clinical cases of severe hypertriglyceridemia (HT) in adolescent patients with B-ALL following the use of a pegylated form of ASP (PEG-ASP). The complications that developed in our patients led to a deterioration in their health, with an increased risk of life-threatening conditions, and were a contraindication to further anti-cancer treatment. Prompt diagnosis and correct treatment strategy, including therapeutic apheresis (plasma exchange, double filtration plasmapheresis), heparinization, diet and corrective infusion therapy, helped to eliminate this variant of toxicity.

Conclusion. The article reviews international literature data on risk factors, epidemiology and management of HT in pediatric patients associated with ASP therapy. Lipid metabolism and molecular genetic testing (to exclude hereditary forms of hypercholesterolemia) should be included in routine screening of adolescents and young adults on ASP therapy.

Keywords: children; acute leukemia; asparaginase; toxicity; hypertriglyceridemia; pancreatitis; plasmapheresis

For Citation: Julia V. Dinikina, Vita E. Karsanova, Yulia K. Toshina, George G Baratashvili. PEG-asparaginase-induced hypertriglyceridemia in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical Cases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(1): 205-213. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-205-213

✉ Контакты: Тошина Юлия Константиновна, yuliyatoshina@ya.ru

Введение

Аспарагиназа (АСП) представляет собой противоопухолевый препарат из группы ферментов, используемый в большинстве протоколов лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. Механизм действия АСП основан на ключевой роли аспарагина в обеспечении жизнедеятельности клеток, а также различиях в метаболизме между здоровыми и опухолевыми клетками. Отсутствие фермента аспарагинсинтазы у последних обуславливает невозможность самостоятельно синтезировать L-аспарагин при развитии его дефицита [1, 2]. Попадая в кровеносное русло, АСП гидролизует аспарагин до аспарагиновой кислоты и аммония, тем самым лишая лейкоэмические клетки аспарагина, отсутствие которого останавливает зависящий от него синтез белка и приводит к ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и снижению степени лейкоэмической пролиферации [3, 4]. Стоит отметить, что АСП обладает свойством не только избирательного воздействия на аминокислоту аспарагин, но и частично вызывает гидролиз L-глутамина, который является транспортным субстратом аминного азота для биохимических процессов в организме человека, в частности в гепатоцитах [5]. Опосредованное снижение концентрации L-глутамина может быть причиной развития широкого спектра нежелательных явлений, связанных с биосинтетической, метаболической и барьерной функциями печени, в т. ч. ГТ и гиперхолестеринемии [5]. В статье представлены клинические случаи симптоматической ГТ у пациентов подросткового возраста с ОЛЛ, развившихся в отсроченном периоде (медиана — 13 дней) после применения ПЭГ-АСП в составе комбинированной противоопухолевой терапии. Авторами рассмотрены механизмы развития ГТ, эпидемиология, факторы риска, а также возможные методы лечения. Своевременная верификация диагноза в представленных случаях и достаточный объем сопроводительного лечения способствовали быстрому купированию ГТ, обеспечив возможность продолжения специфической терапии.

Клинический случай № 1

Девочка, 16 лет, с диагнозом изолированно-позднего костномозгового рецидива ВП-ОЛЛ была госпитализирована в отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с целью противорецидивного лечения. Основными жалобами при поступлении в стационар были генерализованные боли в костях, слабость. По результатам выполненного объема

диагностики, верифицирован В-П ОЛЛ с коэкспрессией CD13+ с тотальной инфильтрацией костного мозга и отсутствием признаков экстрамедуллярного поражения. Учитывая тип рецидива (изолированный костномозговой) и сроки (3,5 года) развития после завершения первичной терапии ОЛЛ, согласно рекомендациям протокола ALL REZ MB 2016, пациентка стратифицирована в группу S2, что определяло необходимость проведения стандартных режимов противоопухолевой терапии с включением ПЭГ-АСП.

Из анамнеза известно, что лечение первой активной фазы ОЛЛ проводилось в возрасте 11 лет, согласно протоколу ALL-MB 2015 (терапевтическая группа А), с достижением полной клинико-гематологической, МОБ (минимальная остаточная болезнь) негативной ремиссии заболевания. Переносимость препаратов АСП в периоды индукции и консолидации была удовлетворительной. Зарегистрированными осложнениями противоопухолевой терапии были остеопороз тяжелой степени с формированием асептических некрозов дистальных отделов большеберцовых костей, инфекционные осложнения средней степени тяжести. Других особенностей течения заболевания не было.

Индукция ремиссии в рецидиве ОЛЛ включала последовательное проведение блоков F1 (дексаметазон — 20 мг/м², 1–5 дни терапии, винкристин — 1, 5 мг/м², 1 и 6 дни терапии, метотрексат — 1 гр/м² за 36 часов с 1 дня терапии; интратекально: метотрексат, цитарабин, преднизолон) и F2 (дексаметазон — 20 мг/м², 1–5 дни терапии, винкристин — 1, 5 мг/м², 1 день терапии, цитарабин — 3 гр/м² × 2 р/сут, 1 и 2 дни терапии, аспарагиназа E.coli 4 день терапии; интратекально: метотрексат, цитарабин, преднизолон) По результатам контрольного обследования, была зафиксирована вторая клинико-гематологическая, МОБ-негативная ремиссия. Осложнениями указанного этапа лечения были трехростковая аплазия кроветворения, гепатотоксичность 2 ст., перианальный дерматит 2 ст., анорексия 2 ст., гипоальбуминемия 2 ст., токсическая гемолитическая анемия. Все осложнения были своевременно купированы. В качестве консолидации ремиссии проведена 1-я часть блока П-IDA (дексаметазон — 6 мг/м²/сут с 1 по 22 день терапии, винкристин — 1, 5 мг/м²/сут в 1, 8, 15, 22 дни терапии, идарубицин — 6 мг/м²/сут в 1, 8, 15, 22 дни терапии, ПЭГ-АСП — 1000 МЕ/м² в 1 и 12 дни терапии; интратекально: метотрексат, цитарабин, преднизолон) в течение 22 дней. Через 14 дней после второго введения ПЭГ-АСП имело место развитие гиперферментемии в виде повышения аланинаминотрансферазы 1 ст. и гипонатриемии 2-3 ст. (минимальные значения — 125 ммоль/л (табл. 1).

Таблица 1. Динамика изменений биохимических показателей крови до и после применения ПЭГ-АСП у пациентов

Биохимические показатели крови	До введения препарата		День терапии ПЭГ-АСП							
	П№1	П№2	7 день		14 день		21 день		28 день	
			П№1	П№2	П№1	П№2	П№1	П№2	П№1	П№2
Натрий (ммоль/л)	137	-	131	146	125	138	137	-	143	-
Общий холестерин (ммоль/л)	3,16	10,6	15,9	-	17,8	3,7	2,29	-	5,5	-
Триглицериды (ммоль/л)	1,06	27,04	-	33,42	60,0	2,5	42,1	-	6,08	-
Лipoproteины высокой плотности (ммоль/л)	1,67	-	0,31	-	1,44	0,49	1,31	-	1,89	-
Лipoproteины низкой плотности (ммоль/л)	2,24	-	2,39	-	3,46	2,33	1,57	-	-	-
Лipoproteины очень низкой плотности (ммоль/л)	-	-	-	-	27,5	1,15	2,79	-	0,93	-
Амилаза (Ед/л)	39	-	107	-	62	17	35	-	29	-
Липаза (Ед/л)	-	-	112	-	68	21	65	-	41	-
Общий билирубин (мг/дл)	10.1		27.7		19.7		29.9		8.2	
Аспаратаминотрансфераза (Ед/л)	22,2	-	33,9	-	21,9	-	28,2	-	19,2	-
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	54,4	-	23,6	-	53,4	63,3	72,1	-	75,9	-
Альбумин (г/л)	35	-	28	-	26	-	23	-	31	-
Фибриноген (г/л)	2,8	-	0,9	-	0,8	0,9	1,7	-	4.3	-

Table 1. Dynamics of blood biochemical parameters before and after use of PEG-ASP in patients

Parameter	Baseline		PEG-Aspariginasa therapy day							
	Pt#1	Pt#2	D 7		D 14		D 21		D 28	
			Pt#1	Pt#2	Pt#1	Pt#2	Pt#1	Pt#2	Pt#1	Pt#2
Na (mmol/L)	137	-	131	146	125	138	137	-	143	-
Total cholesterol (mmol/L)	3.16	10.6	15.9	-	17.8	3.7	2.29	-	5.5	-
Triglycerides (mmol/L)	1.06	27.04	-	33.42	60.0	2.5	42.1	-	6.08	-
HDL (mmol/L)	1.67	-	0.31	-	1.44	0.49	1.31	-	1.89	-
LDL (mmol/L)	2.24	-	2.39	-	3.46	2.33	1.57	-	-	-
VLDL (mmol/L)	-	-	-	-	27.5	1.15	2.79	-	0.93	-
Amylase (U/L)	39	-	107	-	62	17	35	-	29	-
Lypase (U/L)	-	-	112	-	68	21	65	-	41	-
Total bilirubin (mg/dL)	10.1		27.7		19.7		29.9		8.2	
AST (U/L)	22.2	-	33.9	-	21.9	-	28.2	-	19.2	-
ALT (U/L)	54.4	-	23.6	-	53.4	63.3	72.1	-	75.9	-
Albumin (g/L)	35	-	28	-	26	-	23	-	31	-
Fibrinogen (g/L)	2.8	-	0.9	-	0.8	0.9	1.7	-	4.3	-

При заборе венозной крови на исследование визуально в пробирке определялся выраженный хилез. В липидограмме натошак имело место значимое увеличение уровня общего холестерина (17,88 ммоль/л), триглицеридов (60,05 ммоль/л), выраженная дислипидемия (липопротеины очень низкой плотности — 27,55 ммоль/л). В клинической картине отмечалась выраженная слабость, субфебрильная лихорадка.

С учетом развития гипертриглицеридемии был произведен расчет истинного содержания натрия в крови по формуле: «Напациента+ 0,2 × ТГ ммоль/л» [6], полученное значение использовано для расчета адекватного объема и состава инфузии. Согласно проведенному расчету, концентрация натрия в крови находилась в пределах нормы (137 ммоль/л), что не требовало ее коррекции.

С лечебной целью пациентке была назначена диета с низким содержанием жиров (стол № 10), проводились инфузионная терапия (4 000 мл/м²/сут), гепаринотерапия для профилактики тромбообразования под контролем АЧТВ. С целью быстрого снижения концентрации ТГ была проведена процедура каскадной плазмофильтрации (КПФ). КПФ проводилась на аппарате Spectra Optia (ВСТ Terumo, США) с использованием сепаратора компонентов плазмы Cascadeflo EC-50W (Asahi, Япония). За процедуру было обработано 4 000 мл плазмы пациента (1,2 ОЦП). На фоне проводимой терапии в течение 7 дней имела место нормализация биохимических показателей крови (динамика изменений отражена в табл. 1), общего состояния, что определило возможность продолжения противоопухолевой терапии. Учитывая риски повторных случаев ГТ на фоне применения АСП, принято решение модифицировать режим лечения с применением иммунотерапии блинатумомабом.

По данным семейного анамнеза пациентки, клинических/ бессимптомных форм дислипидемии у родителей/ близких родственников зарегистрировано не было.

Клинический случай № 2

Мальчик, 17 лет, с диагнозом ВП-ОЛЛ получал противоопухолевую терапию по месту жительства, согласно протоколу ALL-MB 2015, терапевтическая группа С. Зарегистрированными осложнениями этапа индукции были субарахноидальное кровоизлияние в левой лобной и теменной доле и синус тромбоз. Генез осложнений до конца не ясен, и вероятно связан с введением ПЭГ-АСП на этапе индукции ремиссии. Клиническими проявлениями осложнений являлись судорожный синдром, гемипарез справа, которые были купированы в полном объеме. После завершения индукционной ХТ достигнута полная клинико-гематологическая, МОБ негативная ремиссия. Терапия консолидации I, учитывая тяжесть перенесенных осложнений, выполнялась без использования препаратов АСП, консолидации II-V — без модификации. На этапе консолидации V при выполнении планового мониторинга биохимических показателей крови отмечалось нарастание уровня ТГ до 9,48 ммоль/л без клинически значимых изменений, проведение ПХТ было продолжено в прежнем объеме. В динамике (VI консолидация) отмечалось нарастание уровня ТГ до 27,04 ммоль/л, но учитывая соматически стабильное состояние пациента и неясный генез лабораторных изменений, это не явилось препятствием к продолжению ПХТ, согласно рекомендациям протокола. Через 3 дня после



Рис. 1. Кровь пациента № 2, набранная для проведения биохимического анализа на момент госпитализации. Определяется выраженный хилез
Fig. 1. The blood sample of patient 2 taken for biochemical analysis on admission. Pronounced chylous is present



Рис. 2. а — вид донорской плазмы после размораживания перед использованием для плазмозамещения. б — вид плазмы, удаленной в процессе процедуры плазмообмена у пациента № 2
Fig. 2. а — donor plasma after thawing and before use in plasma exchange. б — plasma removed from patient № 2 during the plasma exchange procedure

последнего введения ПЭГ-АСП при заборе венозной крови отмечен выраженный хилёз, лабораторно — ГТ 4 ст (33,36 ммоль/л), в связи с чем ХТ была приостановлена и с целью обследования и коррекции терапии, ребенок направлен в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

На момент госпитализации (12 сутки от введения ПЭГ-АСП) визуально сохранялся хилёз (рис. 1) венозной крови и ГТ 4 ст. (30,9 ммоль/л) в биохимическом исследовании без клинически значимых проявлений. (динамика изменений отражена в табл. 1.) Пациенту была назначена строгая диета с низким содержанием жиров (стол № 10), проводилась инфузионная терапия в режиме гипергидратации с дотацией электролитов (калий, кальций).

С целью быстрой коррекции содержания ГТ были проведены две процедуры плазмообмена (ПО) с интервалом 48 ч. на аппарате Spectra Optia (BCT Terumo, США). За каждую процедуру ПО удалялось 3 800 мл плазмы пациента (1,4 ОЦП) с адекватным возмещением объема свежемороженой плазмой и 5 % раствором альбумина (в соотношении 55 % и 45 % соответственно) (вид донорской плазмы перед ПО и вид плазмы, удаленной в процессе процедуры плазмообмена у пациента № 2 представлены на рис. 2. и рис. 3). После первой процедуры ПО уровень ТГ снизился до 2,50 ммоль/л. На следующий день концентрация ТГ повысилась до 11,6 ммоль/л. После повторного ПО уровень ТГ снизился до 2,02 ммоль /л и в последующем существенно не повышался. Побочные реакции в течение аферезных процедур не отмечались.

Проводимая терапия способствовала полному разрешению ГТ, и в дальнейшем была продолжена программная ХТ в объеме реиндукции. Переносимость терапии была удовлетворительной, повторного нарастания уровня ТГ не отмечалось.

У матери пациента при дополнительной лабораторной диагностике выявлено повышение уровня ТГ 2 ст. («случайная находка»).

Оба пациента являются кандидатами на проведение молекулярно-генетической диагностики для исключения наследственной предрасположенности, и в т. ч. семейных форм гиперхолестеринемии.

Обсуждение

ГТ является относительно редким осложнением противоопухолевой терапии ОЛЛ и, согласно литературным данным, встречается у 10–50 % пациентов детского возраста, получавших препараты АСП [7, 8]. На сегодняшний день отсутствуют сведения о факторах риска, достоверно коррелирующих с вероятностью повышения

ТГ на фоне терапии ОЛЛ [8]. Однако отмечено, что генетическая предрасположенность [9], сопутствующая патология (сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, гипотиреоз, почечная недостаточность), а также использование в схемах лечения препаратов АСП, высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), циклофосфида, оланзапина и ряда других, могут повышать вероятность развития указанного осложнения [8]. Наследственные варианты нарушения липидного обмена, которые могут проявляться гипертриглицеридемией, в т. ч. в раннем возрасте, как, например, семейная гиперхиломикронемия или первичная гипертриглицеридемия, требуют обследования пациента и родителей на наличие и других клинических признаков нарушения липидного обмена (ксантелазмы и ксантомы) [9].

Механизм гипертриглицеридемии после введения АСП до конца не изучен, однако существуют предположения, что он может быть связан или с увеличением эндогенного синтеза липопротеинов очень низкой плотности в печени или может быть результатом снижения ферментативной активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) [10]. ТГ выводятся из кровяного русла с помощью ЛПЛ эндотелиальных клеток, которая катаболизирует богатые ТГ частицы (хиломикроны и ЛПОНП) в жирные кислоты, а затем ТГ поглощаются жировой тканью. Таким образом, ингибирование ЛПЛ вызывает повышение уровня ТГ в сыворотке [5].

Согласно классификации НЯ по степени тяжести (СТСАЕ 5.0), выделяют ТГ легкой (1,71–3,42 ммоль/л), умеренной (3,42–5,7 ммоль/л), тяжелой (5,7–11,4 ммоль/л) и крайне тяжелой (> 11,4 ммоль/л) степени, которая не всегда коррелирует с развитием симптоматических форм. Тем не менее ГТ тяжелой или крайне тяжелой степеней на фоне синдрома гипервязкости крови, с большей долей вероятности будет сопровождаться неврологическими нарушениями (периферическая невропатия или преходящие неврологические нарушения центрального генеза), развитием острого панкреатита, гепатотоксичности [9, 11]. При этом случаи тромбозов регистрируются и при ГТ легкой степени [8].

Отдельного внимания заслуживает псевдогипонатриемия, регистрируемая в ряде случаев ГТ. В норме сыворотка крови состоит из водной (93 %) и не водной (7 %) фракций с соответствующим распределением электролитов и нутриентов. Так, в водной части находится натрий, а глюкоза, липиды и белки — в не водной [6]. Псевдогипонатриемия имеет место, когда повышается содержание белка или жиров в плазме, что при проведении лабораторных исследований дает сниженное содержание натрия, т. к. относительная фракция не водной

Таблица 2. Клинические случаи аспаргиназа-индуцированной гипертриглицеридемии с представлением клинических проявлений и методов коррекции

Возраст, пол	Диагноз	Уровень Липидов	Осложнения	Лечения	Исход	Ссылка
11, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-3636 мг/дл ХС – 659 мг/дл	Гипертрансаминаземия, гипербилирубинемия	Наблюдение	Разрешение в течение 90 дней	5
3, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-3237 мг/дл С-1209 мг/дл	Гипертрансаминаземия, гипербилирубинемия	Наблюдение	Разрешение в течение 1-й недели	8
16, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-8510 мг/дл ХС-540 мг/дл	Гиперлипемия сетчатки, гипертрансаминаземия, стенокардия, одышка, вялость	Плазмообмен, гепаринизация, аципимокс	Нормализация после 1-й процедуры афереза	9
17, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-5250 мг/дл ХС- 672 мг/дл	Боль в животе, лихорадка	Наблюдение	Разрешение в течение 3-х недель	10
10, М	Т-ОЛЛ	ТГ-4040 мг/дл ХС-540 мг/дл	Боли в животе	Плазмообмен, диета с низким содержанием жиров	Нормализация после 1-й процедуры плазмафереза	11
10, Ж	В-ОЛЛ	ТГ-1817 мг/дл ХС-116 мг/дл	Вялость, слабость в нижних конечностях, синдром гипервязкости, гипертрансаминаземия	Фибраты, гемфиброзол, омега-3	Снижение уровня липидов и трансфаминаз	12

Примечания: ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Table 2. Clinical cases of asparaginase-induced hypertriglyceridemia with clinical signs and methods of correction

Age, sex	Diagnos	Lipid's level	Adverse events	Therapy	Outcome	Ref
11, F	B-ALL	TG-3636 mg/dL Chol – 659 mg/dL	High serum transaminases, high serum bilirubin	Observation	Resolved in 90 days	5
3, F	B-ALL	TG-3237 mg/dL C-1209 mg/dL	High serum transaminases, high serum bilirubin	Observation	Resolved in one week	8
16, F	B-ALL	TG-8510 mg/dL Chol -540 mg/dL	Retina lipemia, High serum transaminases, dyspnea, fatigue	Plasma exchange, heparine, acipimox	Normalized after the first procedure	9
17, F	B-ALL	TG-5250 mg/dL Chol - 672 mg/dL	Abdominal pain, fever	Observation	Resolved in three weeks	10
10, M	T-ALL	TG-4040 mg/dL Chol -540 mg/dL	Abdominal pain	Plasma exchange, Low fat diet	Normalized after the first procedure	11
10, F	B-ALL	TG-1817 mg/dL Chol -116 mg/dL	Fatigue, weakness of the low extremities, hyper viscosity syndrome, high serum transaminases.	fibric acid derivatives, gemfibrozil and omega-3 marine oil	Decreasing of lipids and transaminases levels	12

Notes: TG — Triglycerides, Chol — Cholesterol.

сыворотки увеличивается [6, 7]. Истинная гипонатриемия определяется как низкое содержание натрия в сыворотке крови, связанное со снижением количества внеклеточной жидкости [6]. Клиническое значение своевременной диагностики псевдогипонатриемии крайне высокое и прежде всего определяется необходимостью правильной коррекции инфузионной терапии. В случаях отсутствия истинной гипонатриемии, избыточное введение натрия может приводить к серьезным осложнениям в виде неврологических нарушений (отек вещества головного мозга, нарушение сознания, кома), обусловленных развитием гипернатриемии [7]. Для ручного расчета истинного уровня натрия в крови можно использовать следующую формулу «измеренный натрий + 0,2 × ТГ ммоль/л», или другие альтернативные лабораторные методы,

как, например, прямая потенциометрия или ультрацентрифугирование [6].

АСП-индуцированная токсичность, проявляющаяся гипертриглицеридемией тяжелой и крайне тяжелой степени, является относительно редким осложнением. Единого мнения об оптимальном лечении данного осложнения, помимо прекращения использования препаратов АСП, нет. В соответствии с литературными данными, варианты сопутствующих ГТ осложнений довольно вариабельны, что во многом определяет различие подходов к сопроводительной и корригирующей терапии (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что все из опубликованных случаев, согласно классификации СТСАЕ 5.0, относились к гипертриглицеридемии крайне тяжелой степени. Среди пациентов преобладали дети старше 10 лет (средний возраст — 11

Таблица 3. Терапия бессимптомных форм гипертриглицеридемии в зависимости от степени тяжести

Уровень ТГ, мг/дл	Методы терапии	
> 400	диета с низким содержанием жиров и углеводов	Во всех случаях рекомендована гепаринизация, но при уровне тромбоцитов не менее 30000/мм ³
> 600	голод и инфузионная терапия	
> 1000	фибраты	
> 2000	плазмообмен	

Table 3. Treatment for asymptomatic forms of hypertriglyceridemia, depending on severity

TG level, mg/dL	Therapy method	
> 400	Low fat and low carbohydrate diet	Heparin therapy is recommended in all cases where the platelet count is at least 30,000/mm ³ or more
> 600	Hunger and infusion therapy	
> 1,000	Fibrates	
> 2,000	Plasma exchange	

лет), девочки. Самыми частыми осложнениями гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии являлись трансаминаземия, гипербилирубинемия, боли в животе (без указания на течение панкреатита). С целью быстрой нормализации уровня ТГ в крови наиболее эффективен плазмообмен (ПО) (медиана — 1 процедура). По данным литературы, эффективность удаления ТГ составляла более 60–80 % после первого сеанса ПО [13, 14, 15].

В представленных нами случаях оба пациента получали комбинированную терапию ПЭГ-АСП и ГКС в различных сочетаниях с последующим развитием ГТ крайне тяжелой степени, что потребовало интенсивной сопроводительной терапии с применением методов терапевтического афереза — плазмообмена и каскадной плазмодифльтрации. Использование указанных аферезных процедур позволило добиться быстрого удаления избыточного уровня ТГ из крови, при этом эффективность элиминации составила 97 % в первом случае и 92 % — во втором за один сеанс с последующей нормализацией лабораторных показателей крови и возможностью продолжения противоопухолевого лечения. Аферез оказался безопасным и эффективным средством в разрешении данных случаев.

У ряда пациентов из представленных в литературе случаев (табл. 2) была использована наблюдательная тактика, но с более длительными сроками нормализации уровня ТГ. Современные методы лечения направлены на устранение симптоматических форм ГТ и включают немедленную отмену препарата, диету с низким содержанием жиров и углеводов, терапию фибратами, гепаринизацию, плазмообмен [13]. Согласно рекомендациям Cohen и соавт., лечение бессимптомных форм ТГ будет зависеть от степени ее тяжести (табл. 3).

Принимая во внимание литературные данные и представленные клинические наблюдения, очевидно, что ГТ является возможным и опасным осложнением на фоне применения препаратов АСП в комбинациях. Целесообразным является контроль липидного обмена до инициации терапии с последующим мониторингом на фоне лечения, особенно у пациентов подросткового возраста и молодых взрослых. У детей группы риска, в случаях отягощенного семейного анамнеза, рекомендован более деликатный мониторинг липидного профиля и выполнение молекулярно-генетического тестирования.

Заключение

Применение препаратов АСП у пациентов с ОЛ сопряжено с рисками развития ГТ тяжелой степени, которая в ряде случаев может иметь жизнеугрожающий характер и являться препятствием для продолжения противоопухолевого лечения. Клинический фенотип пациента группы риска включает более старший возраст (подростки, молодые взрослые), комбинированное применение препаратов АСП, наличие сопутствующей патологии и отягощенный семейный анамнез. Врачам-специалистам необходимо уточнять и в последующем принимать во внимание индивидуальные факторы риска ГТ с включением в план рутинного мониторинга контроль липидного обмена. Перспективным направлением является выполнение превентивной молекулярно-генетической диагностики с целью прогнозирования вероятности указанного осложнения у пациентов с ОЛ, получающими терапию АСП. Случаи развития ГТ тяжелой степени требуют своевременного назначения сопроводительной терапии, при этом дополнительным и высокоэффективным методом в составе комплексного лечения ГТГ и ее осложнений могут стать про-

цедуры терапевтического афереза (плазмообмен, каскадная плазмодифльтрация), позволяющие быстро и значительно снизить концентрацию ТГ вплоть до безопасного уровня.

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 выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki, as amended in 2013. Patients gave written informed consent for the publication of their data. Informed consent for publication was obtained from all individual participants.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Диникина Ю.В. — концепция статьи, анализ научного материала, написание текста, научная редакция статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Карсанова В.Э. — сбор и обработка материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Тошина Ю.К. — написание текста, сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи;

Бараташвили Г.Г. — написание текста, утверждение окончательного варианта 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

Dinikina Yu.V. — suggested the idea for the article, collected and processed material, drafted the text of the article, edited the article, and approved the final version for publication;

Karsanova V.E. — collected and edited the material, drafted the article, and approved the final version for publication;

Toshina Yu.K. — drafted the article, gathered and edited the material, and approved the final version for publication;

Baratashvili G.G. — drafted the article and approved the final version for publication.

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

- Schmidt M.P., Ivanov A.V., Coriu D., et al. L-Asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Med*. 2021; 10(19): 4419.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10194419>.
- De Stefano V., Za T., Ciminello A., et al. Haemostatic alterations induced by treatment with asparaginases and clinical consequences. *Thromb Haemost*. 2015; 113(2): 247-61.-DOI: <https://doi.org/10.1160/TH14-04-0372>.
- Van Trimont M., Peeters E., De Visser Y., et al. Novel insights on the use of l-asparaginase as an efficient and safe anti-cancer therapy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(4): 902.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14040902>.
- Nguyen M.K., Ornekian V., Butch A.W., et al. A new method for determining plasma water content: application in pseudohyponatremia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292(5): F1652-6.-DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00493.2006>.
- Hinson A., Newbern D., Linardic C.M. Asparaginase-induced hypertriglyceridemia presenting as pseudohyponatremia during leukemia treatment. *Case Rep Pediatr*. 2014; 2014: 635740.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/635740>.
- Cohen H., Bielora B., Harats D., et al. Conservative treatment of L-asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(5): 703-6.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.22305>.
- Hegele R.A., Ginsberg H.N., Chapman M.J., et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(8): 655-66.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8).
- Hoogerbrugge N., Jansen H., Hoogerbrugge P.M. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. *Leukemia*. 1997; 11(8): 1377-9.-DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400703>.
- Kropshofer G., Wehl G., Högl W., et al. Plasmapheresis as treatment for transient iatrogenic severe hyperlipidemia in a child with leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2003; 41(2): 177.-DOI: <https://doi.org/10.1002/mpo.10067>.
- Jain S., Naithani R., Kapoor G., et al. L-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia in acute lymphoblastic leukemia with 11q23 abnormality. *Leuk Res*. 2009; 33(11): e194.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.05.002>.
- Ridola V., Buonomo P.S., Maurizi P., et al. Severe acute hypertriglyceridemia during acute lymphoblastic leukemia induction successfully treated with plasmapheresis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(2): 378-80.-DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.20986>.
- Athanassiadou F., Kourti M., Papageorgiou T., et al. Severe hyperlipidemia in a child with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase and prednisone. *Pediatr Int*. 2004; 46(6): 743-4.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01991.x>.
- Bhojwani D., Darbandi R., Pei D., et al. Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer*. 2014; 50(15): 2685-94.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.06.023>.
- Yeh J.H., Chen J.H., Chiu H.C. Plasmapheresis for hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Apher*. 2003; 18(4): 181-5.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jca.10063>.
- Sahin G.K., Gulen M., Acehan S., et al. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia: Plasmapheresis versus medical treatment. *Turk J Emerg Med*. 2023; 23(2): 111-118.-DOI: https://doi.org/10.4103/tjem.tjem_276_22.

Поступила в редакцию / Received / 19.06.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.10.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 07.11.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Юлия Валерьевна Диникина / Yulia V. Dinikina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>.

Вита Эльбрусевна Карсанова / Vita E. Karsanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2584-9779>.

Юлия Константиновна Тошина / Yulia K. Toshina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>.

Георгий Григорьевич Бараташвили / George G. Baratashvili / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» В 2024 ГОДУ**

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

1. Беляев А.М. Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии». № 6, стр. 1003-1004.

ОТ РЕДАКЦИИ

2. Беляев А.М. Выпуск полностью посвящен новообразованиям органов желудочно-кишечного тракта и борьбе с ними. № 5, стр. 809-810.

ПЕРЕДОВАЯ

3. Проценко С.А., Загоруйко В.А., Семенова А.И., Абдуллаева Ш.Р., Мурейко Е.А., Хидишян К.Е., Телетаева Г.М., Новик А.В., Латипова Д.Х., Носов А.К., Семиглазова Т.Ю. Изучение факторов неблагоприятного прогноза у больных герминогенными опухолями яичка: 10-летний опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». № 2, стр. 180-188.
4. Бандык Я.А., Князева М.С., Гаранин А.Ю., Кацуба К.Е., Забегина Л.М., Шаронова Т.В., Шалаев А.В., Гринькова Е.Я., Плевако Д.С., Нюганен А.О., Полковникова И.А., Артемьева А.С., Апалько С.В., Щербак С.Г. и Малек А.В. Возможности дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы путем анализа малых некодирующих РНК. № 2, стр. 189-201.
5. Гуляев А.В., Панайотти Л.Л., Карачун А.М. Развитие абдоминальной онкологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается Р.А. Мельникову. № 5, стр. 814-825.
6. Комаров Ю.И., Беляев А.М., Хилько Н.Н., Ускова А.И., Денисова Д.А., Каспаров Б.С., Андрейченко А.Е., Хайлова Ж.В., Каприн А.Д., Омеляновский В.В. Будущее популяционного скрининга и виртуальный скрининг онкологических заболеваний. № 6, стр. 1005-1016.

ОБОЗРЫ

7. Румянцева Д.И., Мамижев Э.М., Карасева М.Е., Щекунеев Н.А., Семейко Д.П., Петров С.Б., Носов А.К. Реконструктивные операции на мочеточниках. Алгоритм принятия решения. Обзор литературы. № 1, стр. 8-15.
8. Хумаири А.Х., Рыбалкина О.Ю., Чердынцева Н.В., Удуд В.В. Значение ксеногенных моделей злокачественных новообразований in vivo для доклинических исследований в экспериментальной онкологии. № 1, стр. 16-26.
9. Поляков А.Н., Романова К.А., Котельников А.Г., Умирзиков А.Ш., Сагайдак И.В., Егенов О.А., Тулин П.Е. Возможности диагностических методов в предоперационной оценке распространенности при билиарном раке – литературный обзор. № 1, стр. 27-34.
10. Осипов М.А. Противоопухолевая терапия в поздних линиях у больных метастатическим раком толстой кишки. № 1, стр. 35-47.
11. Кипкеева Ф.М., Мансорунов Д.Ж., Музаффарова Т.А., Апанович Н.В., Никулин М.П., Алимов А.А. Иммунные контрольные точки PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 и перспективы их совместного ингибирования. № 2, стр. 202-211.
12. Арсеньев А.И., Гагуа К.Э., Новиков С.Н., Барчук А.А., Нефедов А.О., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Мельник Ю.С., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Антипов Ф.Е., Ильин Н.Д., Аристов Н.Ю. Возможности использования брахитерапии

- при лечении немелкоклеточного рака легкого. № 2, стр. 212-223.
13. Захаренко А.А., Гайнуллина Л.И., Свечкова А.А., Тен О.А., Хамид А.Х. Синдром низкой передней резекции после операций по поводу рака прямой кишки низкой локализации: обзор литературы. № 2, стр. 224-232.
14. Николаев К.С., Прохоров Г.Г., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Жильцова Е.К., Зернов К.Ю., Ульрих Д.Г., Левченко В.Е., Бусько Е.А., Беляев А.М. Аблационные технологии в лечении рака молочной железы: обзор литературы. № 2, стр. 233-247.
15. Болотина Л.В. Стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы в условиях расширения палитры противоопухолевых средств реклама. № 2, стр. 248-258.
16. Колтакова А.Д., Лиля А.М. Воспалительная ревматическая патология как осложнение гормонотерапии рака молочной железы. № 2, стр. 259-266.
17. Панферова А.В., Коновалов Д.М., Друй А.Е. Молекулярно-генетическая гетерогенность рабдомиосарком у детей. № 2, стр. 267-277.
18. Жаров А.В., Слащева М.В. Лимфаденэктомия у больных с ранними формами рака вульвы. № 3, стр. 404-410.
19. Семиглазова Т.Ю., Понасенко О.И., Лященко В.А., Абдуллаева Ш.Р., Кудряшова Т.И., Крутов А.А., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Ткаченко Е.В., Караваева Т.А., Семиглазов В.В., Каспаров Б.С., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф. Поздние осложнения проведенной химиотерапии и гормонотерапии при лечении рака молочной железы: общая слабость, когнитивные нарушения, периферическая нейропатия, индуцированные лечением миелопролиферативные заболевания (Часть 1). № 3, стр. 411-423.
20. Мнихович М.В., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Ерофеева Л.М., Безуглова Т.В., Ширипенко И.А. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как мишень иммунотерапии при раке молочной железы. № 3, стр. 424-432.
21. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Сатышев О.В., Измайлов А.А., Кудлай Д.А., Имянитов Е.Н. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. № 3, стр. 433-439.
22. Далгатова П.О., Зикирходжаев А.Д., Грушина Т.И., Мошурова М.В., Найдина К.А., Тимошкин В.О. Использование ботулинического токсина типа А для лечения анимационной деформации после одномоментных реконструктивных операций на молочной железе. № 3, стр. 440-449.
23. Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., Унгуриян В.М., Демидов Л.В. Лечение метастатической увеальной меланомы: обзор литературы. № 4, стр. 606-613.
24. Агафонова Ю.А., Снеговой А.В., Омеляновский В.В., Вахрушева Т.С., Гребенникова О.П., Сельчук В.Ю. Обзор исследований и ключевых рекомендаций по безопасному применению пероральных противоопухолевых препаратов. № 4, стр. 614-621.
25. Тюрина Е.В., Валиев Т.Т., Кумирова Э.В., Романцова О.М., Варфоломеева С.Р. Атипичные тератоид-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей. Обзор литературы. № 4, стр. 622-632.
26. Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С., Мадаминов А.Ю., Савкин А.В., Нуржабов А.И., Асамединов Н.К.,

- Ибрагимов Д.А., Насиров С.К. Роль хромосомной транслокации при формировании экстраординарного онкогена. № 4, стр. 633-642.
27. Захаренко А.А., Вовин К.Н., Золотухина А.Е., Беляев М.А., Хамид А.Х., Свечкова А.А. Возможности хирургических методов лечения диссеминированного рака желудка. Обзор литературы. № 5, стр. 826-834.
28. Егоров В.И., Ахметзянов Ф.Ш. Возможности прогнозирования, профилактики и лечения панкреатического свища после панкреатодуоденальных резекций. № 5, стр. 835-842.
29. Филоненко Д.А., Жукова Л.Г. Новые препараты и подходы к лечению пациентов с метастатическими гастроинтестинальными стромальными опухолями. № 5, стр. 843-853.
30. Телетаева Г.М., Дегтярёва Е.А., Семенова А.И., Семиглазова Т.Ю., Мальгин А.Ю., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетический профиль колоректального рака: прогностическое значение типичных и атипичных мутаций. № 5, стр. 854-863.
31. Мнихович М.В., Ерофеева Л.М., Борисов Д.А., Тимофеев Р.Г., Агафонова Ю.С., Безуглова Т.В., Снегур С.В., Павлова Ю.Г., Ширипенко И.А., Сарычева А.С. Возможности использования различных параметров опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в клинической практике при колоректальном раке. № 5, стр. 864-871.
32. Кулева С.А., Карицкий А.П., Лавринович О.Е., Татищева Ю.А. Предпосылки к созданию программы по сохранению фертильности у детей с онкологическими заболеваниями. № 6, стр. 1017-1026.
33. Очиров М.О., Коломиец Л.А., Вторушин С.В., Жуйкова Л.Д., Чуруксаева О.Н., Виллерт А.Б., Трушук Ю.М., Мальцева А.А., Мамонова Т.Ю. Исторические аспекты стадирования рака эндометрия, переход к молекулярной классификации (обзор литературы). № 6, стр. 1027-1039.
34. Решетов И.В., Хакимова Г.Г., Зикиряходжаев А.Д., Мошурова М.В., Хакимова Ш.Г., Джантемирова Н.М., Казарян Л.П., Тимошкин В.О. Роль биопсии сторожевого лимфатического узла у больных раком молочной железы после неoadьювантной химиотерапии. Обзор литературы. № 6, стр. 1040-1047.
35. Муртазин А.И., Алексахина С.Н., Шестакова А.Д., Левченко Е.В., Имянитов Е.Н. Перспективы таргетной терапии KRAS-мутированных карцином легкого. № 6, стр. 1048-1058.

СТАТИСТИКА

36. Мерабишвили В.М., Семиглазов В.Ф., Бусько Е.А. Возрастные особенности распространенности, ранней диагностики и выживаемости больных раком молочной железы (клинико-популяционное исследование). № 3, стр. 450-459.
37. Агаева А.В., Валькова Л.Е., Заярная М.А., Потехина Е.Ф., Богданов Д.В., Имянитов Е.Н., Вальков М.Ю. Прогностическое значение отдельных иммуногистохимических маркеров при раке молочной железы: углубленный эпидемиологический анализ по данным Архангельского регистра рака. № 3, стр. 460-469.
38. 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. № 3, стр. 470-480.
39. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Кононова Г.А., Кондрашина Ю.Д., Пикалова Л.В., Лунева Е.Е., Жуйкова А.С. Картографический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения региона

Сибири и Дальнего Востока в 1993-2022 гг. № 3, стр. 481-492.

40. Крупина М.В., Мотков А.Ю., Трофимова Т.Н., Вальков М.Ю. Факторы прогноза выживаемости больных раком предстательной железы после радикальной дистанционной лучевой терапии (углубленное популяционное исследование). № 4, стр. 643-651.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

41. Богданова В.А., Жуйкова Л.Д., Кононова Г.А., Ананина О.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю. Эпидемиологические особенности меланомы кожи в Сибирском федеральном округе. № 6, стр. 1059-1067.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Протоколы клинических исследований

42. Дмитриев А.Ю., Дашьян В.Г., Природов А.В., Хамидова Л.Т. Интраоперационная сонография в хирургии диффузных глиом больших полушарий, не накапливающих контрастный препарат: протокол рандомизированного клинического исследования. № 1, стр. 48-55.
43. Бабошкина Л.С., [Проценко С.А.], Новик А.В., Латипова Д.Х., Капуста К.Ю., Стрекалов Д.Л., Семенова А.И., Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Имянитов Е.Н. Новые терапевтические подходы для опухолей с мутациями генов семейства RAS (клиническое исследование NTO-RAS). № 5, стр. 872-877.
44. Курсенко Р.В., Трушин А.А., Вerveкин И.В., Удоратин О.А., Зайцев Д.А., Купенская Т.В., Тен О.А., Захаренко А.А. Персонализированная профилактика инфекции области хирургического вмешательства на основе микробиома желчи при панкреатодуоденальной резекции: протокол исследования. № 5, стр. 878-886.

Экспериментальные исследования

45. Чернов А.Н., Прозоренко Е.В., Севян Н.В., Галимова Э.С., Давыдов М.М., Митрофанов А.А., Глушаков Р.И. Влияние пропилиуорацила на продолжительность жизни крыс с глиомой C6. № 1, стр. 56-61.
46. Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Конкина И.Г. Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c. № 1, стр. 62-68.
47. Анисимов В.Н., Мизгирев И.В., Панченко А.В., Вон Ю.Д., Осипов А.А., Федорос Е.И. Влияние полифенольной композиции ВР-С2 на скорость реверсии опухолей печени у трансгенного потомства облученных рыб *Danio rerio*. № 2, стр. 278-285.
48. Александров В.А., Змитриченко Ю.Г., Стуков А.Н., Харитонова Н.Н., Беляева О.А., Суслев Д.Н., Нюганен А.О., Точильников Г.В., Латипова Д.Х., Семиглазова Т.Ю. Сравнительная активность клонизола и ломустина у мышей с трансплантированной внутриглазнично карциномой Эрлиха. № 2, стр. 286-291.
49. Корытов О.В., Корытова Л.И., Станжевский А.А., Школьник М.И., Сокуренок В.П., Прохоров Д.Г. Диагностика лучевых повреждений мочевого пузыря с помощью ПЭТ-КТ в эксперименте. № 3, стр. 493-498.
50. Антонова Е.И., Балдуева И.А., Куницына А.В., Нехаева Т.Л., Ачилов А.Б., Королева А.К., Фирсова Н.В., Сихарулидзе С.В. Профилирование miRNAs в аспекте разработки диагностикой панели метастазирования меланомы кожи в модели клеточных линий меланомы (online). [Antonova E.I., Baldueva I.A., Kunitsyna AV,

- Nekhaeva TL, Achilov AB, Koroleva AK, Firsova NV, Sikharulidze SV. Profiling miRNAs in Exosomes for the Development of a Diagnostic Panel for Melanoma Metastasis in Melanocyte and Melanoma Cell Line Models (print)]. № 4, стр. 652-660.
51. Августиневич А.В., Афанасьев С.Г., Спирина Л.В., Ключина Т.С., Скворцова Д.А. Содержание белков, ассоциированных с аутофагией в ткани опухоли желудка, их связь с клинико-морфологическими особенностями злокачественного процесса и эффективностью проводимого комбинированного лечения. № 5, стр. 887-893.
 52. Спирина Л.В., Августиневич А.В., Баркышева А.А., Богданова В.А., Афанасьев С.Г., Сваровский Д.А., Юнусова Н.В. Содержание белков 20S протеасом, Hsp27 и LC3B в экзосомах плазмы крови больных раком желудка, связь с метаболическим нарушениями. № 5, стр. 894-902.
 53. Беляк Н.П., Орлова Р.В., Раскин Г.А., Кутукова С.И., Андросова А.В., Каледина Е.А., Пелипась Ю.В. Внутриопухольная гетерогенность рака желудка. № 5, стр. 903-909.
 54. Пономарева А.А., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Афанасьев С.Г., Костромичский Д.Н., Паталяк С.В., Рыкова Е.Ю., Чердынцев Н.В. Циркулирующие ДНК-маркеры у больных раком прямой кишки на этапах комбинированного лечения и динамического наблюдения. № 5, стр. 910-919.
 55. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Новикова И.А., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю., Бондаренко Е.С., Каминский Г.В., Малинин С.А., Чалхадян Л.Х., Алексеев Э.К., Антоян А.А., Димитриади С.Н. Прогностические иммунологические факторы лимфогенного метастазирования при раке ободочной кишки. № 5, стр. 920-927.
 56. Орлова Р.В., Иванова А.К., Кутукова С.И., Раскин Г.А. Новые прогностические факторы при колоректальном раке. № 5, стр. 928-935.
 57. Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Попович И.Г., Круглов С.С. Оценка возможности применения гибридных трехкомпонентных наносистем на основе наночастиц селена, графт-сополимеров и Радахлорина для направленной доставки в опухоль. № 6, стр. 1068-1076.
- Клинические исследования**
58. Анускина А.А., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Преображенская Е.В., Шестакова А.Д., Шульга С.С., Бордовская Н.А., Шишкина А.С., Имянитов Е.Н. Анализ клинически значимых изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке. № 1, стр. 69-75.
 59. Азовский Д.И., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Доспан А.Б., Чебодаева А.В. Экспрессия ганкирина в ткани опухоли ободочной кишки, связь с клинико-морфологическими параметрами опухоли. № 1, стр. 76-81.
 60. Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Кондратьев С.В., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Платинорезистентность после неoadьювантной химиотерапии. № 1, стр. 82-87.
 61. Реброва Д.В., Слепцов И.В., Черников Р.А., Чинчук И.К., Русаков В.Ф., Краснов Л.М., Федоров Е.А., Семенов А.А., Савельева Т.В., Логинова О.И., Шихмагомедов Ш.Ш., Ворохобина Н.В., Калугина В.В., Фогт С.Н. Адреноркортикальный рак. Результаты обследования пациентов в клинике высоких медицинских технологий. № 1, стр. 88-95.
 62. Криворотько П.В., Бондарчук Я.И., Комяхов А.В., Багненко С.С., Жильцова Е.К., Черная А.В., Семглазов В.В., Артемьева А.С., Табагуа Т.Т., Гиголаева Л.П., Емельянов А.С., Амиров Н.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Беккелдиева Н.Б., Ерещенко С.С., Зернов К.Ю., Николаев К.С., Левченко В.Е., Ульрих Д.Г., Еналдиева Д.А., Беляев А.М., Семглазов В.Ф. Контроль краев резекции при органосохраняющих и онкопластических операциях. № 1, стр. 96-104.
 63. Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Новиков Р.В., Мережко Ю.О., Самарцева Е.Е., Готовчикова М.Ю., Арсеньев А.И., Антипов Ф.Е., Карандашов В.К., Гозалишвили С.М., Кузнецов Н.О., Канаев С.В. Опыт использования стереотаксической лучевой терапии в качестве метода радикального лечения больных раком предстательной железы с низким и промежуточным риском рецидива. № 2, стр. 292-298.
 64. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д. Влияние ректальных гелевых спейсеров на основе полиакриламида на распределение дозы и ректальную токсичность при высокомоментной брахитерапии рака предстательной железы. № 2, стр. 299-307.
 65. Бадаев К.Д., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Левченко Н.Е., Ергян С.М., Мамонтов О.Ю., Хандогин Н.В., Юрин Р.И., Лопушанская О.О., Шабинская В.И., Муртазин А.И., Валитова А.А., Левченко Е.В. Результаты использования методики интраоперационной детекции сигнальных лимфатических узлов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого IA-IIA стадии. № 2, стр. 308-315.
 66. Левченко Е.В., Шабинская В.И., Левченко Н.Е., Михнин А.Е., Мамонтов О.Ю., Ергян С.М., Хандогин Н.В., Слугин Е.Н., Юрин Р.И., Лопушанская О.О., Бадаев К.Д. Сравнение результатов лечения немелкоклеточного рака лёгкого после бронхопластических резекций и пневмонэктомий. № 2, стр. 316-323.
 67. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Демидова И.А., Моисеенко Ф.В., Горохов А.Е., Баринов А.А., Степанова Е.О. Возможности жидкостной биопсии в определении механизмов резистентности к осимертинибу. № 2, стр. 324-329.
 68. Криворотько П.В., Амиров Н.С., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Табагуа Т.Т., Емельянов А.С., Ерещенко С.С., Песоцкий Р.С., Мортада В.В., Зернов К.Ю., Жильцова Е.К., Гиголаева Л.П., Николаев К.С., Комяхов А.В., Бондарчук Я.И., Еналдиева Д.А., Беккелдиева Н.Б., Ульрих Д.Г., Новиков С.Н., Крживицкий П.И., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Донских Р.В., Семглазов В.Ф., Беляев А.М. Оценка результатов лечения в зависимости от различных видов локального воздействия у пациентов с диагнозом рак молочной железы с полным патоморфологическим ответом после неoadьювантной системной терапии. № 2, стр. 330-339.
 69. Петровский А.В., Амосова В.А., Румянцев А.А., Фролова М.А., Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Влияние сроков выполнения хирургического вмешательства на отдаленные результаты лечения пациенток с местно-распространенным раком молочной железы. № 2, стр. 340-350.
 70. Греков И.С. Характеристика опухолевого ангиогенеза в различных гистологических типах карцином желудка. № 2, стр. 351-359.
 71. Загайнов В.Е., Киселев Н.М., Колесник Я.И., Кучин Д.М. Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение. № 2, стр. 360-367.
 72. Табагуа Т.Т., Левченко В.Е., Мортада В.В., Песоцкий Р.С., Амиров Н.С., Емельянов А.С., Мортада М.М., Крживицкий П.И., Семглазов В.Ф., Криворотько П.В. Роль обратного лимфогенного картирования при проведении процедуры биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. № 3, стр. 499-505.
 73. Шевченко С.А., Рожкова Н.И., Дорощев А.В., Магдалянова М.И., Петкау В.В. Эффективность методов лучевой

- диагностики и нейронных сетей в оценке ответа рака молочной железы на неoadьювантное лечение агрессивных молекулярных подтипов. № 3, стр. 506-515.
74. Криворотко П.В., Табагуа Т.Т., Новиков С.Н., Амиров Н.С., Левченко В.Е., Песоцкий Р.С., Моргада В.В., Емельянов А.С., Жильцова Е.К., Семиглазов В.В., Крживицкий П.И., Артемьева А.С., Донских Р.В., Семиглазов В.Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. № 3, стр. 516-525.
 75. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Рецидивы рака молочной железы после подкожных/кожесохранных мастэктомий с реконструкцией при I-II стадии. № 3, стр. 526-532.
 76. Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Загоруйко В.А., Кудряшова Т.И., Понасенко О.И., Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Предиктивная роль TILs при платиносодержащей неoadьювантной химиотерапии у больных трижды-негативным раком молочной железы. № 3, стр. 533-540.
 77. Баллюзек М.Ф., Кузин С.О., Хайманова Д.Г., Шолохов Г.В. Характеристика сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. результат работы междисциплинарной команды. № 3, стр. 541-549.
 78. Соколенко А.П., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Тип мутаций TP53 и длительность бесплатинового интервала у пациенток с серьезными карциномами яичника высокой степени злокачественности. № 3, стр. 550-556.
 79. Яровой А.А., Голанов А.В., Галбацова А.Г., Костюченко В.В., Осинюк И.К., Яровая В.А. Лечение увеальной меланомы методом стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»: результаты 10-летнего опыта. № 4, стр. 661-668.
 80. Яровая В.А., Левашов И.А., Яровой А.А. Многофакторная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы. № 4, стр. 669-676.
 81. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Наймушина П.А. Использование регрессионных деревьев для прогнозирования развития иммунопосредованных нежелательных явлений у пациентов, получающих терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. № 4, стр. 677-684.
 82. Беркут М.В., Имянитов Е.Н., Тюрин В.И., Митюшкина Н.В., Артемьева А.С., Носов А.К. Клиническая оценка значимости изменений в генах FGFR2/3 при уротелиальном раке: ретроспективный анализ. № 4, стр. 685-695.
 83. Служев М.И., Зарайский М.И., Семиглазов В.В., Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Абасова С.В., Козюкалов А.С., Петрик Ю.В., Сидорова А.Н. Пороговые уровни экспрессии генов опухолевого контроля и микроРНК в опухолевой и здоровой ткани у больных колоректальным раком. № 4, стр. 696-706.
 84. Левченко Е.В., Клочков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Ергян С.М., Лопушанская О.О., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И. Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на безрецидивную выживаемость (в легком). № 4, стр. 707-716.
 85. Левченко Е.В., Клочков М.В., Михнин А.Е., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю., Лопушанская О.О., Ергян С.М., Левченко Н.Е., Юрин Р.И., Слугин Е.Н., Хандогин Н.В., Шабинская В.И., Змитриченко Ю.Г. Хирургическое лечение легочных метастазов колоректального рака. Влияние изолированной химиоперфузии легких на общую (наблюдаемую) выживаемость. № 4, стр. 717-726.
 86. Елхова С.С., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Волченок С.А., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Никулина Ю.А., Крамынин Л.А., Добровольская Е.В., Семиглазова Т.Ю. Сравнение эффективности мобилизации стволовых кроветворных клеток цитарабином с циклофосфамидом и плериксафором у пациентов с факторами риска неудовлетворительной мобилизации. № 4, стр. 727-732.
 87. Пестерева Е.В., Русакова Е.А., Чулкова В.А., Кулева С.А. Роль врача и родителя в формировании отношения к болезни у подростка в ситуации онкологического заболевания. № 4, стр. 733-740.
 88. Захаренко А.А., Беляев М.А., Свечкова А.А., Вервекин И.В., Хамид А.Х., Купенская Т.В., Палтышев И.А., Вовин К.Н., Багненко С.Ф. Гастрэктомия D2 в сочетании с симультанной аэрозольной внутрибрюшинной химиотерапией под давлением (PIPAC) при раке желудка: непосредственные результаты протокола GASPACCO. Анализ безопасности. № 5, стр. 936-942.
 89. Васин А.Б., Омельченко Д.В. Ретроспективный клинический анализ результатов хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы, перенесших гастропанкреатодуоденальную резекцию. № 5, стр. 943-947.
 90. Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Кудрявцев Д.Д., Иванов С.А., Каприн А.Д. Закономерности развития патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadьювантной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии у пациентов местнораспространенным раком желудка. № 5, стр. 948-956.
 91. Бриш Н.А., Семиглазова Т.Ю., Карачун А.М., Ткаченко Е.В., Телетаева Г.М., Страх Л.В., Служев М.И., Алексеева Ю.В., Кондратьев С.В., Лебедев К.К., Понасенко О.И., Филатова Л.В., Каспаров Б.С., Семиглазов В.В., Беляев А.М. Роль коррекции нутритивной недостаточности в повышении эффективности лечения пациентов с местнораспространенным раком желудка. № 5, стр. 957-963.
 92. Козлов А.В., Таразов П.Г., Корыткова Л.И., Скляр Д.А., Попов С.А., Павловский А.В., Мешечкин А.В., Гранов Д.А. Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неoadьювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы. № 5, стр. 964-973.
 93. Жуйков В.Н., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Тилеубергенов И.И., Руткин И.О., Шералиев А.Р. Влияние предоперационной химиоэмболизации печеночной артерии на отдаленные онкологические результаты после резекции печени при гепатоцеллюлярной карциноме и оценка предикторов развития рецидива. № 5, стр. 974-981.
 94. Нехаева Т.Л., Савченко П.А., Новик А.В., Ефремова Н.А., Балдуева И.А. Оценка прогностического значения реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при применении аутологичной дендритно-клеточной вакцины у больных меланомой и саркомами мягких тканей. № 6, стр. 1077-1085.
 95. Скляр С.С., Улитин А.Ю., Мацко М.В., Зорина Е.Ю., Конова А.М., Бакнина А.К., Олюшин В.Е. Клеточные маркеры воспаления – новые факторы прогноза заболевания для пациентов с глиобластомой. № 6, стр. 1086-1095.
 96. Носова М.В., Покатаев И.А., Стативко О.А., Строяковский Д.Л., Жукова Л.Г., Лисицына К.Н., Сыдыкова Р.С., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Лядова М.А., Стрельникова Т.Б., Сабитов Э.Р., Партс С.А., Кравцов С.А., Царева Е.В., Федорова А.Н., Долов М.М., Тедесева А.Х., Феоктистова П.С., АлиЗаде Г.Р., Галкин В.Н. Токсичность и безопасность индукционных схем химиотерапии при местнораспространенном раке ротоглотки, гортаноглотки и гортани: нерандомизированное исследование сравнения режима DCF и иммунохимиотерапии по схеме PF – пембролизумаб. № 6, стр. 1096-1105.

97. Азовская Д.Ю., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Шелупанов А.А., Костюченко Е.Ю. Характер осложнений после проведения отсроченных реконструкций у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области. № 6, стр. 1106-1114.
98. Михеев Д.В., Чернякова А.П., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Никитина А.С., Асадулаева К.А., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Распространённость редких мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого. № 6, стр. 1115-1121.
99. Бадаев К.Д., Михнин А.Е., Левченко Н.Е., Ергиян С.М., Мамонтов О.Ю., Ланков Т.С., Шабинская В.И., Муртазин А.И., Левченко Е.В. Пути лимфогенного метастазирования у оперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого с pN1-N3 положительным статусом и моделирование рисков при лобсептической лимфодиссекции. № 6, стр. 1122-1131.
100. Орлова Р.В., Андросова А.В., Иванова А.К., Беляк Н.П., Кутукова С.И., Варанкина А.А. Факторы, влияющие на течение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. № 6, стр. 1132-1141.
101. Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Носов А.К., Прохоров Д.Г., Щекунеев Н.А., Беркут М.В. Криоабляция в лечении онкоурологических больных с олигометастатическими поражениями костей. № 6, стр. 1142-1149.
102. Хамгоков З.М., Загребин Ф.А., Янус Г.А., Венина А.Р., Романько А.А., Пирмагомедов А.Ш., Кадырова А.О., Белогубова Е.В., Джеус Е.И., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Спектр мутаций BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM и TP53 у пациентов с раком молочной железы и раком яичников из Кабардино-Балкарии. № 6, стр. 1150-1156.
103. Алимов В. А., Новикова Е.Г., Греков Д.Н., Багателья З.А., Тинькова И.О., Сажина А.В., Данилов А.М., Афанасова П.Н., Лаевская А.А., Полякова Н.Ю., Борокова А.Х. Молекулярно-генетическая классификация рака эндометрия как новый инструмент выбора объема хирургического лечения. № 6, стр. 1157-1165.
104. Калинина Е.А., Первунина Т.М., Ли О.А., Дикарева Е.Л., Артеменко В.А., Комличенко Э.В., Урманчеева А.Ф., Семиглазова Т.Ю., Ульрих Е.А. Злокачественные опухоли репродуктивной системы, выявленные на фоне беременности: перинатальные исходы. № 6, стр. 1166-1174.

ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

105. Лавринович О.Е., Карицкий А.П., Котив Х.Б. Актуальность и правовые основы сохранения фертильности онкологических больных: опыт учреждения и обзор литературы. № 2, стр. 368-376.
106. Ткаченко Е.В., Семенов С.Л., Бартев Д.Г., Кондратьев С.В., Типисова О.Д. Значение экспертизы качества медицинской помощи, проведенной в системе обязательного медицинского страхования, в медицинских спорах (на примере онкологической помощи). № 4, стр. 765-774.
107. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В., Артемьева А.С., Багрова С.Г., Бит-Сава Е.М., Болотина Л.В., Божок А.А., Владимирова Л.Ю., Гекчян-Кждрян А.К., Горбунова В.А., Деньгина Н.В., Жукова Л.Г., Зикийраходжаев А.Д., Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А., Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н., Орлова Р.В., Палтуев Р.М., Пароконная А.А., Петровский А.В., Портной С.М., Раскин Г.А., Родионов В.В., Савелов Н.А., Семиглазов В.В., Смагулова К.К., Стенина М.Б., Строяковский Д.Л., Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Фролова М.А., Ходорович О.С., Шатова Ю.С. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024». № 6, стр. 1175-1188.

ДИСКУССИИ

108. Панышин Г.А., Титова В.А. Возможно ли и нужно ли не применять брахитерапию при радиотерапевтическом лечении больных местнораспространенным раком шейки матки? № 3, стр. 557-563.
109. Гуляев Д.А., Чижова К.А., Сулин К.А., Курносоев И.А., Митрофанова Л.Б., Самочерных Н.К., Чиркин В.Ю. Влияние экспрессии маркеров опухолевых стволовых клеток у пациентов с глиобластомами на исходы лечения. № 4, стр. 755-764.
110. Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В., Кутилин Д.С. Свойство митохондрий меланомы В16 индуцировать канцерогенез. Морфологическое обоснование феномена. № 6, стр. 1199-1208.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

111. Карпенко М.О., Шостка К.Г., Загайнов Е.В., Шилиев А.В., Калинин И.В. Хирургические аспекты лечения местнораспространенного рака толстой кишки. № 1, стр. 105-112.
112. Партс С.А., Решетов И.В., Кузьмина Е.С., Галкин В.Н. Повышение эффективности работы врачебного онкологического консилиума в центрах амбулаторной онкологической помощи в Москве. № 2, стр. 377-383.
113. Мухсинзода Н.А., Баротова Б.У., Киёбекова Г.А., Турсунов Р.А. Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан. № 3, стр. 564-568.
114. Титов К.С., Джамиллов Ш.Р., Лебединский И.Н., Сорокина М.В., Гурьева П.М., Греков Д.Н. Возможности биопсии сигнального лимфатического узла флуоресцентным ICG методом в стадировании и лечении меланомы кожи. № 4, стр. 775-782.
115. Семёнов Н.Н., Федянин М.Ю., Жукова Л.Г., Хатьков И.Е., Строяковский Д.Л., Покатаев И.А. Оценка эффективности второй линии терапии при метастатическом раке желудка в реальной клинической практике - результаты многоцентрового ретроспективного исследования. Опыт онкологической службы Москвы. № 6, стр. 1189-1198.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

116. Гронская Ю.А., Дьяконенко З.В., Мурских А.Д., Дашян Г.А. Мультидисциплинарный подход в лечении неоперабельного местно-распространенного рака молочной железы с неопластическим изъязвлением и распадом: клинический случай и обзор литературы. № 1, стр. 113-118.
117. Гребенкин Е.В., Кондрашова Л.М., Untesco M., Епишкина А.А., Кещян К.С. Аденоплоскоклеточный рак в эпителиальной инклюзивной кисте влагалища – редкий клинический случай. № 1, стр. 119-122.
118. Альпидовская О.В. Случай плоскоклеточного ороговевающего рака легкого с канцероматозом миокарда. № 1, стр. 123-126.
119. Мамадалиева Л.И., Иванова Е.А., Нургалиева А.Х., Хуснутдинова Э.К., Бермишева М.А. Мутация сайта сплайсинга c.290+1G>A в гене STK11 в семье с синдромом Пейтца-Егера. № 1, стр. 127-131.
120. Захаренко А.А., Купенская Т.В., Шунгутова Д.Д., Хамид А.Х., Свечкова А.А., Трушин А.А., Базунов А.К. Клинический случай тяжёлого кишечного кровотечения на фоне периперационной химиотерапии у больной раком желудка. № 1, стр. 132-137.
121. Смирнова А.Ю., Суспицын Е.Н., Имянитов Е.Н., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В. Атипичная тератоид-рабдоидная опухоль центральной нервной системы у ребенка первого

- года жизни: описание клинического случая. № 1, стр. 138-145.
122. Мусаелян А.А., Устюжанинов А.С., Уртенкова М.А., Оганян К.А., Одинцова С.В., Дворецкая М.А., Загребин Ф.А., Майдин М.А., Дегтярев А.М., Зарембо И.А., Орлов С.В. Десятилетний ответ на кризотиниб при ALK-положительных воспалительных миофибробластических опухолях: клинические случаи. № 2, стр. 384-389.
123. Тошина Ю.К., Болотникова И.В., Горкин А.Е., Смирнова А.Ю., Диникина Ю.В. Нейтрофилический кератит, сопутствующий опухоли ЦНС у ребенка: клинический случай. № 2, стр. 390-396.
124. Бабаева Н.А., Карселадзе А.И., Суркова В.С., Бурменская О.В., Редькина Н.А., Асатурова А.В., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А. Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа: обзор литературы и обсуждение тактики ведения пациенток. № 3, стр. 569-578.
125. Анисеня И.И., Чернышова А.Л., Черняков А.А. Опухоли костей таза и беременность: клинические случаи успешно реализованной беременности и родов после радикального хирургического лечения. № 3, стр. 579-584.
126. Бусько Е.А., Козубова К.В., Кулиш А.В., Багненко С.С., Любимская Э.С., Климашевский В.Ф. Мимикрия в онкологии: редкое клиническое наблюдение воспалительной псевдоопухоли печени. № 4, стр. 741-748.
127. Широкоград В.И., Измайлов А.А., Лупашко Д.Г., Москалец М.В., Демидова И.А. Хирургическое лечение молодого пациента с дедифференцированной солитарной фиброзной опухолью. Клиническое наблюдение. № 4, стр. 749-754.
128. Владимиров Л.Ю., Лянова А.А., Попова И.Л. Клинический случай успешного лечения рамуцирумабом в комбинации с химиотерапией у коморбидного пожилого больного диссеминированным метастатическим раком желудка. № 5, стр. 982-987.
129. Чернобровкин Г.С., Рогожин Д.В., Петрова А.Д. Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости (ГКО). Обзор редкого клинического случая. № 6, стр. 1209-1214.
130. Мамижев Э.М., Балахнин П.В., Малькевич В.И., Румянцев Д.И., Носов А.К. Клинический случай: Чрескожная транслюмбальная пункция и эмболизация лимфатических протоков под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) – эффективный метод лечения лимфореи после забрюшинной лимфаденэктомии. № 6, стр. 1215-1222.
131. Малыгин А.Ю., Орлова Р.В., Наталенко К.Е., Леонтьева М.Н., Имянитов Е.Н. Комплексное лечение колоректального рака с MSI и мутацией BRAF: от хирургии до персонализированной иммуно-таргетной терапии. Клинический случай. № 6, стр. 1223-1228.

ИСТОРИЯ ОНКОЛОГИИ

132. Анисимов В.Н., Беляев А.М. Николай Павлович Напалков — ученый, руководитель, общественный деятель. № 1, стр. 146-154.
133. Беляев А.М., Кудайбергенова А.Г., Понасенко О.И., Семиглазова Т.Ю. Ко дню Победы и 80-летию снятия блокады Ленинграда. Разбирая архив лаборатории патологической анатомии Института онкологии. № 2, стр. 172-179.
134. Багненко С.С., Буровик И.А., Семенов И.И., Бусько Е.А., Черная А.В., Костромина Е.В., Зайцев А.Н., Кадырлеев Р.А., Зорин Я.П. Развитие лучевой диагностики в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается профессору Веснину А.Г. № 3, стр. 585-598.
135. Аксенова И.А., Попова Н.В., Старинский В.В., Ходакова О.В. Вехи в истории создания онкологической службы Российской Федерации: анализ предпосылок, значимости и результатов реализации исторического Постановления 1945 года. Обзор архивных материалов в канун 80-летия постановления Совета Народных Комиссаров СССР от 30.04.1945 № 935 «О мероприятиях по улучшению онкологической помощи населению». № 4, стр. 783-793.
136. Вагайцева М.В., Рязанкина А.А., Устинова А.И., Джалилова А.А., Волков Н.О., Сенчук Р.Б., Семиглазова Т.Ю., Беляев А.М. Развитие паллиативной помощи в Санкт-Петербурге. Посвящается А.В. Гнездилову. № 4, стр. 794-804.
137. Правосудов И.В. Профессор Р.А. Мельников — путь врача и ученого (к 100-летию со дня рождения). № 5, стр. 988-992.
138. Канаев С.В., Очиров С.Н. История радиоонкологической службы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. № 6, стр. 1229-1238.

ЮБИЛЕЙ

139. Академик РАН Юрий Сергеевич Сидоренко (к 85-летию со дня рождения). № 5, стр. 993-994.
140. Профессор Михаил Дмитриевич Ханевич (к 70-летию со дня рождения). Топузов Э.Э. № 6, стр. 1239-1240.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ
(ссылки даны на библиографический указатель)

- АБАСОВА С.В. 83
 АБДУЛЛАЕВА Ш.Р. 3, 19, 76
 АВГУСТИНОВИЧ А.В. 51, 52, 59
 АГАЕВА А.В. 37
 АГАФОНОВА Ю.А. 24
 АГАФОНОВА Ю.С. 20, 31
 АЗОВСКАЯ Д.Ю. 97
 АЗОВСКИЙ Д.И. 59
 АКСЕНОВА И.А. 135
 АКУЛОВА И.А. 68
 АЛЕКСАНДРОВ В.А. 48
 АЛЕКСАХИНА С.Н. 35
 АЛЕКСЕЕВ Э.К. 55
 АЛЕКСЕЕВА Ю.В. 19, 83, 91
 АЛЕШИКОВА О.И. 124
 АЛИЗАДЕ Г.Р. 96
 АЛИМОВ А.А. 11
 АЛИМОВ В.А. 103
 АЛЬПИДОВСКАЯ О.В. 118
 АМИРОВ Н.С. 62, 68, 72, 74
 АМОСОВА В.А. 69
 АНАНИНА О.А. 39, 41
 АНДРЕЙЧЕНКО А.Е. 6
 АНДРОСОВА А.В. 53, 100
 АНИСЕНЯ И.И. 125
 АНИСИМОВ В.Н. 47, 132
 АНТИПОВ Ф.Е. 12, 63
 АНТОНОВА Е.И. 50
 АНТОНОВА Т.Г. 96
 АНТОНЯН А.А. 55
 АНУСКИНА А.А. 58
 АПАЛЬКО С.В. 4
 АПАНОВИЧ Н.В. 11
 АРИСТИДОВ Н.Ю. 12
 АРСЕНЬЕВ А.И. 12, 63
 АРСЕНЬЕВ Е.А. 12
 АРТАМОНОВА Е.В. 69, 107
 АРТЕМЕНКО В.А. 104
 АРТЕМЬЕВА А.С. 4, 62, 68, 74, 76, 82, 107
 АСАДУЛЛАЕВА К.А. 98
 АСАМЕДИНОВ Н.К. 26
 АСАТУРОВА А.В. 124
 АФАНАСОВА П.Н. 103
 АФАНАСЬЕВ С.Г. 51, 52, 54, 59
 АХМЕТЗЯНОВ Ф.Ш. 28
 АЧИЛОВ А.Б. 50
 АШРАФЯН Л.А. 124
 БАБАЕВА Н.А. 124
 БАБОШКИНА Л.С. 43
 БАГАТЕЛИЯ З.А. 103
 БАГНЕНКО С.С. 62, 126, 134
 БАГНЕНКО С.Ф. 88
 БАГРОВА С.Г. 107
 БАДАЕВ К.Д. 65, 66, 99
 БАЗУНОВ А.К. 120
 БАКНИНА А.К. 95
 БАЛАХНИН П.В. 130
 БАЛДУЕВА И.А. 50, 94
 БАЛЛЮЗЕК М.Ф. 77
 БАНДЫК Я.А. 4
 БАРИНОВ А.А. 67
 БАРКЫШЕВА А.А. 52
 БАРОТОВА Б.У. 113
 БАРТЕНЕВ Д.Г. 106
 БАРЧУК А.А. 12
 БАХИДЗЕ Е.В. 38
 БЕЗУГЛОВА Т.В. 20, 31
 БЕККЕЛДИЕВА Н.Б. 62, 68
 БЕЛОГУБОВА Е.В. 102
 БЕЛОГУРОВА М.Б. 121
 БЕЛЯЕВ А.М. 1, 2, 6, 14, 62, 68, 91, 132, 133, 136
 БЕЛЯЕВ М.А. 27, 88
 БЕЛЯЕВА О.А. 48
 БЕЛЯК Н.П. 53, 100
 БЕРКУТ М.В. 82, 101
 БЕРЛЕВ И.В. 38, 60, 78
 БЕРМИШЕВА М.А. 119
 БИТ-САВА Е.М. 107
 БОГДАНОВ Д.В. 37
 БОГДАНОВА В.А. 41, 52
 БОЖОК А.А. 107
 БОЛОТИНА Л.В. 15, 107
 БОЛОТНИКОВА И.В. 123
 БОНДАРЕНКО Е.С. 55
 БОНДАРЧУК Я.И. 62, 68
 БОРДОВСКАЯ Н.А. 58
 БОРИСОВ Д.А. 20, 31
 БОРОКОВА А.Х. 103
 БРИШ Н.А. 19, 83, 91
 БРЯНЦЕВА Ж.В. 68
 БУРМЕНСКАЯ О.В. 124
 БУРОВИК И.А. 101, 134
 БУСЬКО Е.А. 14, 36, 68, 126, 134
 ВАГАЙЦЕВА М.В. 136
 ВАЛИЕВ Т.Т. 25
 ВАЛИТОВА А.А. 65
 ВАЛУЕВА С.В. 57
 ВАЛЬКОВ М.Ю. 37, 40
 ВАЛЬКОВА Л.Е. 37
 ВАРАНКИНА А.А. 100
 ВАРФОЛОМЕЕВА С.Р. 25
 ВАСИН А.Б. 89
 ВАХРУШЕВА Т.С. 24
 ВЕНИНА А.Р. 102
 ВЕРВЕКИН И.В. 44, 88
 ВИЛЛЕРТ А.Б. 33
 ВЛАДИМИРОВА Л.Ю. 107, 128
 ВОВИН К.Н. 27, 88
 ВОЛКОВ Н.О. 136
 ВОЛЧЕНКОВ С.А. 86
 ВОН Ю.Д. 47
 ВОРОХОБИНА Н.В. 61
 ВТОРУШИН С.В. 33
 ГАГУА К.Э. 12
 ГАЙНУЛЛИНА Л.И. 13
 ГАЛБАЦОВА А.Г. 79
 ГАЛИМОВА Э.С. 45
 ГАЛКИН В.Н. 96, 112
 ГАРАНИН А.Ю. 4
 ГЕКЧЯН-КЖДРЯН А.К. 107
 ГИГОЛАЕВА Л.П. 62, 68
 ГИЛЬДИЕВА М.С. 26
 ГЛУШАКОВ Р.И. 45
 ГОЗАЛИШВИЛИ С.М. 63
 ГОЛАНОВ А.В. 79
 ГОРБУНОВА В.А. 107
 ГОРКИН А.Е. 123
 ГОРОДНОВА Т.В. 60, 78
 ГОРОХОВ А.Е. 67
 ГОТОВЧИКОВА М.Ю. 63
 ГРАНОВ Д.А. 92, 93
 ГРЕБЕНКИН Е.В. 117
 ГРЕБЕННИКОВА О.П. 24
 ГРЕКОВ Д.Н. 103, 114
 ГРЕКОВ И.С. 70
 ГРИНЬКОВА Е.Я. 4
 ГРОНСКАЯ Ю.А. 116
 ГРУШИНА Т.И. 22
 ГУЛЯЕВ А.В. 5
 ГУЛЯЕВ Д.А. 109
 ГУРЬЕВА П.М. 114
 ДАВЫДОВ М.М. 45
 ДАЛГАТОВА П.О. 22
 ДАНИЛОВ А.М. 103
 ДАНИЛОВА А.Б. 57
 ДАШЬЯН В.Г. 42
 ДАШЯН Г.А. 116
 ДВОРЕЦКАЯ М.А. 122
 ДЕГТЯРЕВ А.М. 122
 ДЕГТЯРЬЕВА Е.А. 30
 ДЕМИДОВ Л.В. 23
 ДЕМИДОВА И.А. 67, 127
 ДЕНИСОВА Д.А. 6
 ДЕНЬГИНА Н.В. 107
 ДЖАЛИЛОВА А.А. 136
 ДЖАМИЛОВ Ш.Р. 114
 ДЖАНТЕМИРОВА Н.М. 34
 ДЖЕНКОВА Е.А. 55
 ДЖЕУС Е.И. 102
 ДЗИДЗАРЯ А.Г. 64
 ДИКАРЕВА Е.Л. 104
 ДИМИТРИАДИ С.Н. 55
 ДИНИКИНА Ю.В. 121, 123
 ДОБРОВОЛЬСКАЯ Е.В. 86
 ДОБРОДЕЕВ А.Ю. 54
 ДОЛОВ М.М. 96
 ДОНСКИХ Р.В. 68, 74
 ДОРОФЕЕВ А.В. 73

- ДОСПАН А.Б. 59
 ДРУЙ А.Е. 17
 ДЬЯКОНЕНКО З.В. 116
 ЕГЕНОВ О.А. 9
 ЕГОРОВ В.И. 28
 ЕЛХОВА С.С. 86
 ЕМЕЛЬЯНОВ А.С. 62, 68, 72, 74
 ЕНАЛДИЕВА Д.А. 62, 68
 ЕПИШКИНА А.А. 117
 ЕРГНЯН С.М. 65, 66, 84, 85, 99
 ЕРЕЩЕНКО С.С. 62, 68
 ЕРОФЕЕВА Л.М. 20, 31
 ЕФРЕМОВА Н.А. 94
 ЖАРОВ А.В. 18
 ЖИЛЬЦОВА Е.К. 14, 62, 68, 74
 ЖУЙКОВ В.Н. 93
 ЖУЙКОВА А.С. 39
 ЖУЙКОВА Л.Д. 33, 39, 41
 ЖУКОВА Л.Г. 29, 96, 107, 115
 ЖУКОВА Н.В. 81
 ЗАБЕГИНА Л.М. 4
 ЗАГАЙНОВ В.Е. 71
 ЗАГАЙНОВ Е.В. 111
 ЗАГОРУЙКО В.А. 3, 76
 ЗАГРЕБИН Ф.А. 102, 122
 ЗАЙЦЕВ А.Н. 134
 ЗАЙЦЕВ Д.А. 44
 ЗАРАЙСКИЙ М.И. 83
 ЗАРЕМБО И.А. 122
 ЗАХАРЕНКО А.А. 13, 27, 44, 88, 120
 ЗАЯРНАЯ М.А. 37
 ЗВЕРЬКОВА А.А. 86
 ЗЕРНОВ К.Ю. 14, 62, 68
 ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А.Д. 22, 34, 75, 107
 ЗЛАТНИК Е.Ю. 55
 ЗМИТРИЧЕНКО Ю.Г. 48, 85
 ЗОЗУЛЯ А.Ю. 12
 ЗОЛОТУХИНА А.Е. 27
 ЗОРИН Я.П. 134
 ЗОРИНА Е.Ю. 95
 ЗЮЗГИН И.С. 86
 ИБРАГИМОВА Д.А. 26
 ИВАНОВ С.А. 90
 ИВАНОВА А.К. 56, 100
 ИВАНОВА Е.А. 119
 ИВАНЦОВ А.О. 60
 ИЕВЛЕВА А.Г. 30, 98
 ИЗМАЙЛОВ А.А. 21, 127
 ИЛЬИН Н.Д. 12, 63
 ИМЯНИТОВ Е.Н. 21, 30, 35, 37, 43, 58, 60, 78, 82, 98, 102, 107, 121, 131
 ИШМАТОВА И.В. 86
 КАДЫРЛЕЕВ Р.А. 134
 КАДЫРОВА А.О. 102
 КАЗАРЯН Л.П. 34
 КАЛЕДИНА Е.А. 53
 КАЛИНИН И.В. 111
 КАЛИНИНА Е.А. 104
 КАЛУГИНА В.В. 61
 КАМИНСКИЙ Г.В. 55
 КАНАЕВ С.В. 63, 138
 КАПРИН А.Д. 6, 75, 90
 КАПУСТА К.Ю. 43
 КАРАВАЕВА Т.А. 19
 КАРАНДАШОВ В.К. 63
 КАРАСЕВА М.Е. 7
 КАРАЧУН А.М. 5, 91
 КАРИЦКИЙ А.П. 32, 105
 КАРПЕНКО М.О. 111
 КАРСЕЛАДЗЕ А.И. 124
 КАСПАРОВ Б.С. 6, 19, 76, 91
 КАЦУБА К.Е. 4
 КЕЩЬЯН К.С. 117
 КИЁБЕКОВА Г.А. 113
 КИПКЕЕВА Ф.М. 11
 КИРЕЕВА Е.А. 46
 КИСЕЛЕВ Н.М. 71
 КИТ О.И. 55, 110
 КЛИМАШЕВСКИЙ В.Ф. 126
 КЛОЧКОВ М.В. 84, 85
 КЛЮШИНА Т.С. 51
 КНЯЗЕВА М.С. 4
 КНЯЗЕВА О.А. 46
 КОВАЛЕНКО Е.И. 69
 КОЗЛОВ А.В. 92
 КОЗУБОВА К.В. 126
 КОЗЮКАЛОВ А.С. 83
 КОЛЕСНИК Я.И. 71
 КОЛОМИЕЦ Л.А. 33
 КОЛТАКОВА А.Д. 16
 КОЛЯДИНА И.В. 107
 КОМАРОВ Ю.И. 6
 КОМЛИЧЕНКО Э.В. 104
 КОМЯХОВ А.В. 14, 62, 68
 КОНДРАТЬЕВ С.В. 60, 83, 91, 106
 КОНДРАШИНА Ю.Д. 39
 КОНДРАШОВА Л.М. 117
 КОНКИНА И.Г. 46
 КОНОВА А.М. 95
 КОНОВАЛОВ Д.М. 17
 КОНОНОВА Г.А. 39, 41
 КОРОЛЕВА А.К. 50
 КОРОЛЕВА И.А. 107
 КОРЫТОВ О.В. 49
 КОРЫТОВА Л.И. 49, 92
 КОСТРОМИНА Е.В. 134
 КОСТРОМИЦКИЙ Д.Н. 54
 КОСТЮЧЕНКО В.В. 79
 КОСТЮЧЕНКО Е.Ю. 97
 КОТЕЛЬНИКОВ А.Г. 9
 КОТИВ Х.Б. 60, 78, 105
 КРАВЦОВ С.А. 96
 КРАМЫНИН Л.А. 86
 КРАСНОВ Л.М. 61
 КРЖИВИЦКИЙ П.И. 65, 68, 72, 74
 КРИВОРОТЬКО П.В. 14, 19, 62, 68, 72, 74, 76, 107
 КРУГЛОВ С.С. 57
 КРУПИНА М.В. 40
 КРУТОВ А.А. 19
 КУДАЙБЕРГЕНОВА А.Г. 107, 133
 КУДЛАЙ Д.А. 21
 КУДРЯВЦЕВ Д.Д. 90
 КУДРЯШОВА Т.И. 19, 76
 КУЗИН С.О. 77
 КУЗНЕЦОВ Н.О. 63
 КУЗЬМИНА Е.С. 96, 112
 КУЛЕВА С.А. 32, 87
 КУЛИШ А.В. 126
 КУЛЬБАКИН Д.Е. 97
 КУМИРОВА Э.В. 25
 КУНИЦЫНА А.В. 50
 КУПЕНСКАЯ Т.В. 44, 88, 120
 КУРНОСОВ И.А. 109
 КУРСЕНКО Р.В. 44
 КУТИЛИН Д.С. 110
 КУТУКОВА С.И. 53, 56, 100
 КУЧИН Д.М. 71
 ЛАВРИНОВИЧ О.Е. 32, 105
 ЛАЕВСКАЯ А.А. 103
 ЛАКТИОНОВ К.К. 67
 ЛАНКОВ Т.С. 99
 ЛАТИПОВА Д.Х. 3, 43, 48
 ЛЕБЕДЕВ К.К. 91
 ЛЕБЕДИНСКИЙ И.Н. 114
 ЛЕВАШОВ И.А. 80
 ЛЕВЧЕНКО В.Е. 14, 62, 72, 74
 ЛЕВЧЕНКО Е.В. 35, 65, 66, 84, 85, 99
 ЛЕВЧЕНКО Н.Е. 65, 66, 84, 85, 99
 ЛЕОНТЬЕВА М.Н. 131
 ЛИ О.А. 104
 ЛИЛА А.М. 16
 ЛИСИЦЫНА К.Н. 96
 ЛОГИНОВА О.И. 61
 ЛОПУШАНСКАЯ О.О. 65, 66, 84, 85
 ЛУНЕВА Е.Е. 39
 ЛУПАШКО Д.Г. 127
 ЛЬЯНОВА А.А. 128
 ЛЮБИМСКАЯ Э.С. 126
 ЛЯДОВА М.А. 96
 ЛЯЩЕНКО В.А. 19
 МАГДАЛЯНОВА М.И. 73
 МАГОМЕДОВА З.Р. 23
 МАДАМИНОВ А.Ю. 26
 МАЙДИН М.А. 122
 МАЛЕК А.В. 4
 МАЛИНИН С.А. 55
 МАЛЫГИН А.Ю. 30, 131
 МАЛЬКЕВИЧ В.И. 130
 МАЛЬЦЕВА А.А. 33
 МАМАДАЛИЕВА Л.И. 119
 МАМИЖЕВ Э.М. 7, 130
 МАМОНОВА Т.Ю. 33
 МАМОНТОВ О.Ю. 65, 66, 84, 85, 99
 МАНИХАС А.Г. 107
 МАНСОРОУНОВ Д.Ж. 11
 МАЦКО М.В. 95

- МЕЛЬНИК Ю.С. 12, 63
 МЕНЬШИКОВ К.В. 21
 МЕРАБИШВИЛИ В.М. 36, 38
 МЕРЕЖКО Ю.О. 63
 МЕШЕЧКИН А.В. 92
 МИЗГИРЕВ И.В. 47
 МИРЗОЯН Э.А. 55
 МИРОНОВА Д.Ю. 90
 МИТРОФАНОВ А.А. 45
 МИТРОФАНОВА Л.Б. 109
 МИТЮШКИНА Н.В. 58, 82, 98
 МИХЕЕВ Д.В. 98
 МИХНИН А.Е. 66, 84, 85, 99
 МНИХОВИЧ М.В. 20, 31
 МОЙСЕЕНКО Ф.В. 67
 МОРОЗОВА П.Ю. 57
 МОРТАДА В.В. 62, 68, 72, 74
 МОРТАДА М.М. 72
 МОСКАЛЕЦ М.В. 127
 МОТКОВ А.Ю. 40
 МОШУРОВА М.В. 22, 34
 МУЗАФФАРОВА Т.А. 11
 МУРЕЙКО Е.А. 3
 МУРСКИХ А.Д. 116
 МУРТАЗИН А.И. 35, 65, 99
 МУСАЕЛЯН А.А. 122
 МУСИН Ш.И. 21
 МУХСИНЗОДА Н.А. 113
 НАЗАРОВА В.В. 23
 НАЙДИНА К.А. 22
 НАЙМУШИНА П.А. 81
 НАСИРОВ С.К. 26
 НАСРЕТДИНОВ А.Ф. 21
 НАТАЛЕНКО К.Е. 131
 НЕСКУБИНА И.В. 110
 НЕФЕДОВ А.О. 12
 НЕХАЕВА Т.Л. 50, 94
 НИКИТИНА А.С. 98
 НИКОЛАЕВ К.С. 14, 62, 68
 НИКУЛИН М.П. 11
 НИКУЛИНА Ю.А. 86
 НОВИК А.В. 3, 43, 94
 НОВИКОВ Р.В. 12, 63
 НОВИКОВ С.Н. 12, 63, 65, 68, 74, 107, 138
 НОВИКОВА Е.Г. 103
 НОВИКОВА И.А. 55
 НОСОВ А.К. 3, 7, 82, 101, 130
 НОСОВА М.В. 96
 НУРГАЛИЕВА А.Х. 119
 НУРЖАБОВ А.И. 26
 НЮГАНЕН А.О. 4, 48
 ОГАНЯН К.А. 122
 ОДИНЦОВА С.В. 122
 ОЛЮШИН В.Е. 95
 ОМЕЛЬЧЕНКО Д.В. 89
 ОМЕЛЯНОВСКИЙ В.В. 6, 24
 ОРЛОВ С.В. 122
 ОРЛОВА К.В. 23
 ОРЛОВА Р.В. 53, 56, 81, 100, 107, 131
- ОСИНОВ И.К. 79
 ОСИПОВ А.А. 47
 ОСИПОВ М.А. 10
 ОЧИРОВ М.О. 33
 ПАВЛОВ А.Ю. 64
 ПАВЛОВА Ю.Г. 31
 ПАВЛОВСКИЙ А.В. 92
 ПАЛТУЕВ Р.М. 107
 ПАЛТЫШЕВ И.А. 88
 ПАНАЙОТТИ Л.Л. 5
 ПАНФЕРОВА А.В. 17
 ПАНЧЕНКО А.В. 47, 57
 ПАНЬШИН Г.А. 108
 ПАРОКОННАЯ А.А. 107
 ПАРТС С.А. 96, 112
 ПАТАЛЯК С.В. 54
 ПЕЛИПАСЬ Ю.В. 53
 ПЕРВУНИНА Т.М. 104
 ПЕСОЦКИЙ Р.С. 62, 68, 72, 74
 ПЕСТЕРЕВА Е.В. 87
 ПЕТКАУ В.В. 73
 ПЕТРИК Ю.В. 83
 ПЕТРОВ С.Б. 7
 ПЕТРОВА А.Д. 129
 ПЕТРОВСКИЙ А.В. 69, 107
 ПИКАЛОВА Л.В. 39
 ПИРМАГОМЕДОВ А.Ш. 102
 ПЛЕВАКО Д.С. 4
 ПОКАТАЕВ И.А. 96, 115
 ПОЛАТОВА Д.Ш. 26
 ПОЛИКАРПОВ А.А. 93
 ПОЛКОВНИКОВ И.А. 4
 ПОЛЯКОВ А.Н. 9
 ПОЛЯКОВА Н.Ю. 103
 ПОНАСЕНКО О.И. 19, 76, 91, 133
 ПОНОМАРЕВА А.А. 54
 ПОНОМАРЕВА О.И. 63
 ПОПОВ С.А. 92
 ПОПОВА И.Л. 128
 ПОПОВА Н.В. 135
 ПОПОВИЧ И.Г. 57
 ПОРТНОЙ С.М. 107
 ПОТЕХИНА Е.Ф. 37
 ПРАВОСУДОВ И.В. 137
 ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ Е.В. 58
 ПРИРОДОВ А.В. 42
 ПРОЗОРЕНКО Е.В. 45
 ПРОХОРОВ Г.Г. 14, 101
 ПРОХОРОВ Д.Г. 49, 101
 ПРОЦЕНКО С.А. 3, 43
 РАСКИН Г.А. 53, 56, 107
 РАССКАЗОВА Е.А. 75
 РЕБРОВА Д.В. 61
 РЕДЬКИНА Н.А. 124
 РЕУТОВА Е.В. 67
 РЕШЕТОВ И.В. 34, 112
 РОГОЖИН Д.В. 129
 РОДИОНОВ В.В. 107
 РОЖКОВА Н.И. 73
- РОМАНОВА К.А. 9
 РОМАНЦОВА О.М. 25
 РОМАНЬКО А.А. 102
 РУМЯНЦЕВ А.А. 69
 РУМЯНЦЕВА Д.И. 7, 130
 РУСАКОВ В.Ф. 61
 РУСАКОВА Е.А. 87
 РУТКИН И.О. 93
 РЫБАЛКИНА О.Ю. 8
 РЫКОВА Е.Ю. 54
 РЯЗАНКИНА А.А. 136
 САБИТОВ Э.Р. 96
 САВЕЛОВ Н.А. 107
 САВЕЛЬЕВА Т.В. 61
 САВКИН А.В. 26
 САВЧЕНКО П.А. 94
 САГАЙДАК И.В. 9
 САГАКЯНЦ А.Б. 55
 САЖИНА А.В. 103
 САМАРЦЕВА Е.Е. 63
 САМОЧЕРНЫХ Н.К. 109
 САРЫЧЕВА А.С. 31
 САТЫШЕВ О.В. 21
 СВАРОВСКИЙ Д.А. 52
 СВЕЧКОВА А.А. 13, 27, 88, 120
 СЕВЯН Н.В. 45
 СЕЛЬЧУК В.Ю. 24
 СЕМЕЙКО Д.П. 7
 СЕМЕНОВ А.А. 61
 СЕМЕНОВ А.Л. 57
 СЕМЕНОВ И.И. 134
 СЕМЁНОВ Н.Н. 115
 СЕМЕНОВ С.Л. 106
 СЕМЕНОВА А.И. 3, 30, 43
 СЕМИГЛАЗОВ В.В. 19, 62, 74, 76, 83, 91, 107
 СЕМИГЛАЗОВ В.Ф. 14, 19, 36, 62, 68, 72, 74, 76, 107
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю. 3, 19, 30, 43, 48, 76, 83, 86, 91, 104, 107, 133, 136
 СЕНЧИК К.Ю. 84, 85
 СЕНЧУК Р.Б. 136
 СИДОРЕНКО Ю.С. 139 (О НЕМ)
 СИДОРОВА А.Н. 83
 СИХАРУЛИДЗЕ С.В. 50
 СКВОРЦОВА Д.А. 51
 СКЛЯР Д.А. 92
 СКЛЯР С.С. 95
 СКОРОПАД В.Ю. 90
 СЛАЩЕВА М.В. 18
 СЛЕПЦОВ И.В. 61
 СЛУГИН Е.Н. 66, 84, 85
 СЛУЖЕВ М.И. 83, 91
 СМАГУЛОВА К.К. 107
 СМИРНОВА А.Ю. 121, 123
 СНЕГОВОЙ А.В. 24
 СНЕГУР С.В. 31
 СОКОЛЕНКО А.П. 60, 78, 102
 СОКУРЕНКО В.П. 49
 СОЛОДКИЙ В.А. 64

- СОРОКИНА М.В. 114
 СПИРИНА Л.В. 41, 51, 52, 59
 СТАНЖЕВСКИЙ А.А. 49
 СТАРИНСКИЙ В.В. 135
 СТАТИВКО О.А. 96
 СТЕНИНА М.Б. 107
 СТЕПАНОВА Е.О. 67
 СТРАХ Л.В. 91
 СТРЕКАЛОВ Д.Л. 43
 СТРЕЛЬНИКОВА Т.Б. 96
 СТРОЯКОВСКИЙ Д.Л. 96, 107, 115
 СТУКОВ А.Н. 48
 СУЛИН К.А. 109
 СУЛТАНБАЕВ А.В. 21
 СУЛТАНБАЕВ М.В. 21
 СУЛТАНБАЕВА Н.И. 21
 СУРКОВА В.С. 124
 СУСЛОВ Д.Н. 48
 СУСПИЦЫН Е.Н. 121
 СЫДЫКОВА Р.С. 96
 ТАБАГУА Т.Т. 14, 62, 68, 72, 74
 ТАРАЗОВ П.Г. 92
 ТАРАСОВА А.С. 54
 ТАРКОВ С.А. 12
 ТАТИЩЕВА Ю.А. 32
 ТЕДЕЕВА А.Х. 96
 ТЕЛЕТАЕВА Г.М. 3, 30, 43, 91
 ТЕН О.А. 13, 44
 ТИЛЕУБЕРГЕНОВ И.И. 93
 ТИМОФЕЕВ Р.Г. 20, 31
 ТИМОШКИН В.О. 22, 34
 ТИНЬКОВА И.О. 103
 ТИПИСОВА О.Д. 106
 ТИТОВ К.С. 114
 ТИТОВА В.А. 108
 ТКАЧЕНКО Е.В. 19, 83, 91, 106
 ТОПУЗОВ Э.Э. 107, 140
 ТОЧИЛЬНИКОВ Г.В. 48
 ТОШИНА Ю.К. 123
 ТРОФИМОВА О.П. 107
 ТРОФИМОВА Т.Н. 40
 ТРУШИН А.А. 44, 120
 ТРУЩУК Ю.М. 33
 ТУЗАНКИНА И.А. 21
 ТУЛИН П.Е. 9
 ТУРСУНОВ Р.А. 113
 ТЮРИН В.И. 58, 82, 98
 ТЮРИНА Е.В. 25
 УДОРТИН О.А. 44
 УДУТ В.В. 8
 УЛИТИН А.Ю. 95
 УЛЬРИХ Д.Г. 14, 62, 68
 УЛЬРИХ Е.А. 104
 УМИРЗОКОВ А.Ш. 9
 УНГУРЯН В.М. 23
 УРАЗАЕВА А.И. 46
 УРМАНЧЕЕВА А.Ф. 38, 104
 УРТЕНОВА М.А. 122
 УСКОВА А.И. 6
 УСТИНОВА А.И. 136
 УСТЮЖАНИНОВ А.С. 122
 ФЕДОРОВ Е.А. 61
 ФЕДОРОВА А.Н. 96
 ФЕДОРОВ Е.И. 47
 ФЕДЯНИН М.Ю. 115
 ФЕОКТИСТОВА П.С. 96
 ФИЛАТОВА Л.В. 76, 86, 91
 ФИЛОНЕНКО Д.А. 29
 ФИРСОВА Н.В. 50
 ФОГТ С.Н. 61
 ФРАНЦИЯНЦ Е.М. 110
 ФРОЛОВА М.А. 69, 107
 ХАЙЛОВА Ж.В. 6
 ХАЙМАНОВА Д.Г. 77
 ХАКИМОВА Г.Г. 34
 ХАКИМОВА Ш.Г. 34
 ХАМГОКОВ З.М. 102
 ХАМИД А.Х. 13, 27, 88, 120
 ХАМИДОВА Л.Т. 42
 ХАНДОГИН Н.В. 65, 66, 84, 85
 ХАНЕВИЧ М.Д. 140 (О НЕМ)
 ХАРИТОНОВА Н.Н. 48
 ХАТЬКОВ И.Е. 115
 ХИДИШЯН К.Е. 3
 ХИЛЬКО Н.Н. 6
 ХОДАКОВА О.В. 135
 ХОДОРОВИЧ О.С. 107
 ХУМАИРИ А.Х. 8
 ХУСНУТДИНОВА Э.К. 119
 ЦАРЕВА Е.В. 96
 ЦЫБУЛЬСКИЙ А.Д. 64
 ЧАЛХАХЯН Л.Х. 55
 ЧЕБОДАЕВА А.В. 59
 ЧЕРДЫНЦЕВА Н.В. 8, 54
 ЧЕРНАЯ А.В. 62, 134
 ЧЕРНИКОВ Р.А. 61
 ЧЕРНОБРОВКИН Г.С. 129
 ЧЕРНОВ А.Н. 45
 ЧЕРНЫШОВА А.Л. 125
 ЧЕРНЯКОВ А.А. 125
 ЧЕРНЯКОВА А.П. 98
 ЧИЖЕВСКАЯ С.Ю. 41
 ЧИЖОВА К.А. 109
 ЧИНЧУК И.К. 61
 ЧИРКИН В.Ю. 109
 ЧОЙНЗОНОВ Е.Л. 39, 97
 ЧУЛКОВА В.А. 87
 ЧУРУКСАЕВА О.Н. 33
 ШАБИНСКАЯ В.И. 65, 66, 84, 85, 99
 ШАЛАЕВ А.В. 4
 ШАРОНОВА Т.В. 4
 ШАТОВА Ю.С. 107
 ШЕВЧЕНКО С.А. 73
 ШЕЛУПАНОВ А.А. 97
 ШЕРАЛИЕВ А.Р. 93
 ШЕСТАКОВА А.Д. 35, 58
 ШИЛЯЕВ А.В. 111
 ШИРИПЕНКО И.А. 20, 31
 ШИРОКОРАД В.И. 127
 ШИХЛЯРОВА А.И. 110
 ШИХМАГОМЕДОВ Ш.Ш. 61
 ШИШКИНА А.С. 58
 ШКОЛЬНИК М.И. 49
 ШОЛОХОВ Г.В. 77
 ШОСТКА К.Г. 111
 ШУЛЬГА С.С. 58
 ШУНГУТОВА Д.Д. 120
 ЩЕКУТЕЕВ Н.А. 7, 101
 ЩЕРБАК С.Г. 4
 ЮНУСОВА Н.В. 52
 ЮРИН Р.И. 65, 66, 84, 85
 ЯНУС Г.А. 102
 ЯРОВАЯ В.А. 79, 80
 ЯРОВОЙ А.А. 79, 80
 UNTESCO M. 117