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



6 – 2025
ТОМ 71 VOL. 71

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

БЕЛЫЕ НОЧИ
Петербургский международный онкологический форум

НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА
Минздрава России

АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ СЕВЕРО-ЗАПАДА

1-4 ИЮЛЯ 2026 ГОДА

XII ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2026»

ОЧНО И ОНЛАЙН

www.forum-onco.ru



150 ЛЕТ Н.Н. ПЕТРОВУ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,
ГОСТИНИЦА «ПРИБАЛТИЙСКАЯ»

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

6
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), в «Белый список» — Единый государственный перечень научных изданий (уровень 1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, 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)

АННМО «ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2025

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

Новик А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Новиков С.Н., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7185-1967

Филатова Л.В. (контроль текстового заимствования), д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Д.А., акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Бабаев В.А., к.ф.-м.н., Университет Любека (Любек, Германия), orcid.org/0009-0000-3040-3888

Важенин А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Кабулов М.К., д.м.н., проф., Каракалпакстанский медицинский институт Минздрава РУз (Нукус, Республика Узбекистан), orcid.org/ 0009-0007-3611-4586

Кайдарова Д.Р., акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Канаев С.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Кудайбергенова И.О., д.м.н., проф., КГМА имени И. К. Ахунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Куннуммал М., д.м.н., проф., Керальский университет медицинских наук (Триссур, Индия), orcid.org/000-0008-4322-7269

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Балдуева И.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-002-7472-4613

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

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

FOUNDER

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

Kabulov M.K., DSc Med., Prof., Karakalpakstan Medical Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Nukus, Uzbekistan), orcid.org/ 0009-0007-3611-4586

Kaidarova D.R., Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Kanaev S.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Kudaibergenova I.O., DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KSMA, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Kunnummal M., DSc Med., Prof., Kerala University of Health Sciences, (Thrissur, Indian), orcid.org/000-0008-4322-7269

Lazarev A.F., DSc Med., Prof., ASMU (Barnaul, Russia) orcid.org/0000-0003-1080-5294

Lemekhov V.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg)

Manukyan N.V., Prof., NCO named after V.A. Fanarjyan (Yerevan, Armenia)

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

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

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

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

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

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

Urmancheeva A.F., DSc Med., Prof., NWSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

Baldueva I.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-002-7472-4613

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-306I -6108

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Полторацкий А.Н., 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. Лёвшина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278

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

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

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

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

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

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

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

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

Шавловский М.М., д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/000-0002-2119-476X

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kit O.I., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-306I -6108

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poltoratsky A.N. 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

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство о регистрации СМИ — ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.
Журнал выходит 6 раз в год
Рассылается по подписке
Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» — 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала: http://voprosyonkologii.ru
Адрес редакции: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Электронный адрес журнала: journal@voprosyonkologii.ru
Сайт журнала: http://voprosyonkologii.ru

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»
Тел./факс (812) 596-89-47,
e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru
Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора: И.М. Быкова
Редактор: Е.Д. Герасимова
Корректор: А.С. Комарова
Переводчик: А.Ю. Токарева

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала https://voprosyonkologii.ru.
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.
Все права защищены.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 638. Тираж 105 экз.
Подписано в печать: 28.12.2025
Дата выхода в свет: 30.12.2025

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, to the “White List” — Unified State List of Scientific Publications (level 1), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science, SCOPUS

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

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

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

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

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

Serial number: 638. The circulation is 105 copies
Signed to print: 28.12.2025
Published by: 30.12.2025

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

© ANSMO «Questions of Oncology»

От Главного редактора | **From the Editor-in-Chief**

Беляев А.М.
Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии» — **1225**
Belyaev A.M.
Message Editor-in-Chief of the journal «Voprosy Onkologii»

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ | **EDITORIALS**

Омельяновский В.В., Агафонова Ю.А., Хайруллин И.И., Хайлова Ж.В., Комаров Ю.И., Киргизов К.И., Иванов С.А., Каприн А.Д.
Оценка готовности национальной системы здравоохранения к внедрению ценностно-ориентированных моделей — **1227**
Omelyanovsky V.V., Agafonova J.A., Khayrullin I.I., Khailova Zh.V., Komarov Yu.I., Kirgizov K.I., Ivanov S.A., Kaprin A.D.
Assessing national healthcare system readiness for value-based healthcare models implementation

Демидова И.А., Алексахина С.Н., Друй А.Е., Кекеева Т.В., Мартьянов А.С., Третьякова Я.И., Фирсова Н.А., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н.
Межлабораторный контроль качества тестирования мутаций в гене BRAF: опыт Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии — **1238**
Demidova I.A., Aleksakhina S.N., Druy A.E., Kekeeva T.V., Martianov A.S., Tretyakova Ya.I., Firsova N.A., Filipenko M.L., Tsaur G.A., Tsukanov A.S., Imyanitov E.N.
Interlaboratory quality Control of mutation testing in the BRAF gene: experience Interregional Public Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology (MOO OMGO)

Курносов И.А., Балахнин П.В., Гуляев Д.А., Субботина Д.Р., Малькевич В.И., Муравцева А.Л., Шмелев А.С., Чиркин В.Ю., Буровик И.А., Багненко С.С., Беляев А.М.
Плоскодетекторная компьютерная томография: новые возможности нейронавигации в режиме реального времени при проведении стереотаксической биопсии новообразований головного мозга — **1245**
Kurnosov I.A., Balakhnin P.V., Gulyaev D.A., Subbotina D.R., Malkevich V.I., Muravtseva A.L., Shmelev A.S., Chirkin V.Yu., Burovik I.A., Bagnenko S.S., Belyaev A.M.
Flat-detector computed tomography: Advancing real-time neuronavigation for stereotactic brain tumor biopsy

СТАТИСТИКА | **STATISTICS**

Мерабишвили В.М., Карачун А.М., Беляев А.М.
Состояние онкологической помощи в России: рак желудка (C16). Распространенность, качество учета (популяционное исследование) — **1260**
Merabishvili V.M., Karachun A.M., Belyaev A.M.
The state of cancer care in russia: gastric cancer (C16). Prevalence, data registry quality (population study)

Мухсинзода Н.А., Мухсинзода Г.М., Сатторов С.С., Турсунзода Р.А.
Распространенность инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и патологии шейки матки у женщин с различным ВИЧ-статусом — **1271**
Muhsinzoda N.A., Muhsinzoda G.M., Sattorov S.S., Tursunzoda R.A.
Prevalence of human papillomavirus infection and cervical pathology in women with different HIV statuses

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования
ORIGINAL ARTICLES
Clinical research

Василюк В.Б., Фарапонова М.В., Верведа А.Б., Сыраева Г.И., Коваленко А.Л.
Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов апрепитанта при однократном приеме у здоровых добровольцев — **1281**
Vasilyuk V.B., Faraponova M.V., Verveda A.B., Syraeva G.I., Kovalenko A.L.
A single-dose pharmacokinetics and bioequivalence study of generic and innovator aprepitant in healthy volunteers

Романчук О.В., Юкальчук Д.Ю., Жихорев Р.С., Перминова М.С., Белоногов С.Б., Антошкина М.И., Гармарник Т.В., Леушина Н.В., Россоха Е.И., Радюкова И.М., Аксарин А.А., Миронов О.В., Султанбаев А.В., Дергунов А.С. **ORCHIDEA: ретроспективное исследование демографических, клинических характеристик и особенностей адъювантной терапии у пациентов с HR+ HER2- раком молочной железы II–III стадии в рутинной клинической практике**	**1289**	Romanchuk O.V., Yukalchuk D.Yu., Zhikhorev R.S., Perminova M.S., Belonogov S.B., Antoshkina M.I., Garmarnik T.V., Leushina N.V., Rossokha E.I., Radyukova I.M., Aksarin A.A., Mironov O.V., Sultanbaev A.V., Dergunov A.S. **ORCHIDEA: A retrospective study of patient demographics, clinical characteristics, and adjuvant therapy patterns in stage II–III HR+/HER2-breast cancer within routine clinical practice**
Беркут М.В., Семенова А.И., Новик А.В., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Шишаева Е.А., Носов А.К. **Сравнительный анализ стандартного и расщепленного режимов введения цисплатина в рамках неоадъювантной химиотерапии рака мочевого пузыря**	**1301**	Berkut M.V., Semenova A.I., Novik A.V., Latiphova D.Kh., Teletaeva G.M., Shishaeva E.A., Nosov A.K. **Comparative analysis of standard and split-dose cisplatin in neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer**
Кучевская О.А., Есаков Ю.С., Покатаев И.А., Туквадзе З.Г., Антонова Т.Г., Стативко О.А., Кузьмина Е.С., Лядова М.А., Партс С.А., Галкин В.Н., Шаталов В.Г., Куликова Е.А. **Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование II фазы оценки эффективности индукционной химиоиммунотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого**	**1313**	Kuchevskaya O.A., Esakov Yu.S., Pokataev I.A., Tukvadze Z.G., Antonova T.G., Stativko O.A., Kuzmina E.S., Lyadova M.A., Parts S.A., Galkin V.N., Shatalov V.G., Kulikova E.A. **Single-center, non-randomized, prospective phase II study evaluating the effectiveness of induction chemoimmunotherapy in the combined outcome of locally advanced non-small cell lung disease**
Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Николаева О.М. **Чрезротовой доступ в лечении рака полости рта различной степени глубины инвазии**	**1324**	Karpenko A.V., Sibgatullin R.R., Boyko A.A., Nikolaeva O.M. **Transoral management of oral cancer with variable depth of invasion**
Кульбакин Д.Е., Чернов В.И., Смолина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К., Обходская Е.В., Обходский А.В., Цхай В.О., Родионов Е.О., Миллер С.В., Лаконкин В.С., Сачков В.И. **Возможности диагностики рака верхних дыхательных путей с помощью мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта. Результаты одноцентрового исследования**	**1332**	Kulbakin D.E., Chernov V.I., Smolina E.A., Choynzonov E.L., Fedorova I.K., Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V., Tskhay V.O., Rodionov E.O., Miller S.V., Lakonkin V.S., Sachkov V.I. **Diagnostic potential of a multisensor gas analysis system and artificial intelligence for upper respiratory tract cancer. A single-center study results**
Тамкович С.Н., Юнусова Н.В., Штам Т.А., Кондакова И.В., Чернышова А.Л. **Уровень экзосомальных протеасом как перспективный маркер для дифференцирования больных с мастопатией и раком молочной железы методом «жидкостной биопсии»**	**1340**	Tamkovich S.N., Yunusova N.V., Svarovsky D.A., Shtam T.A., Kondakova I.V., Chernyshova A.L. **Exosomal proteasome levels as a potential biomarker for differentiating mastopathy from breast cancer via liquid biopsy**
Козубова К.В., Бусько Е.А., Нестеров Д.В., Буровик И.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Филонова Э.С., Нестерова В.В., Балахнин П.В. **Сравнительная оценка возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования и компьютерной томографии с контрастированием в дифференциальной диагностике очагов печени у пациентов с колоректальным раком**	**1351**	Kozubova K.V., Busko K.A., Nesterov D.V., Burovik I.A., Bagnenko S.S., Kadyrleev R.A., Filonova E.S., Nesterova V.V., Balakhnin P.V. **Comparative diagnostic performance of multiparametric ultrasound versus contrast-enhanced computed tomography the differential diagnosis of focal liver lesions in colorectal cancer**

Нестерова В.В., Нестеров Д.В., Буровик И.А., Багненко С.С., Балахнин П.В., Кулиш А.В., Гришко П.Ю., Шмелев А.С., Малькевич В.И., Загайнов Е.В., Карачун А.М., Бусько Е.А., Козубова К.В., Мамонтова А.С., Ярмолюк И.И.
Методика КТ-артериогепатикографии у больных с метастазами в печени с колоректальным раком после системной лекарственной терапии **1362**

Nesterova V.V., Nesterov D.V., Burovik I.A., Bagnenko S.S., Kulish A.V., Grishko P.Yu., Kozubova K.V., Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Malkevich V.I., Zagaynov E.V., Karachun A.M., Busko E.A., Mamontova A.S., Yarmolyuk I.I.
CT Arteriography in Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer Following Systemic Drug Therapy

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES
Experimental research

Васильева О.А., Каданцева Е.Я., Гаранин А.Ю, Забегина Л.М., Суров Д.А., Малек А.В.
Таргетная система доставки доксорубицина в клетки рака яичников на основе внеклеточных везикул плазмы и ДНК-аптамеров **1370**

Vasilyeva O.A., Kadantseva E.Ya., Garanin A.Yu., Zabegina L.M., Surov D.A., Malek A.V.
Extracellular vesicle and DNA aptamer-based targeted delivery system for doxorubicin to ovarian cancer Cells

Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Круглов С.С.
Фотодинамическая терапия с применением трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина в экспериментах *in vitro* и *in vivo* **1381**

Valueva S.V., Panchenko A.V., Morozova P.Yu., Semenov A.L., Danilova A.B., Kruglov S.S.
***In vitro* and *in vivo* Evaluation of Three-Component Nanosystem for Photodynamic Therapy Containing Selenium Nanoparticles with Cellulose Graft Copolymer and Radachlorine**

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

Шкоденко О.Н., Кубышкина В.О., Мухадинов Я.А., Хурцев К.В., Койчуев А.А.
Эффективность анастрозола, летрозола и фулвестранта в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2- метастатическим РМЖ по данным реальной клинической практики Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера **1389**

Shkodenko O.N., Kubyshkina V.O., Mukhadinov Ya.A., Hurtsev K.V., Koichuev A.A.
Comparative efficacy of anastrozole, letrozole, and fulvestrant as endocrine partners combined with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: A real-world evidence from the Stavropol Regional Clinical Oncology Center

Расулов А.О., Стойко Ю.М., Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р., Максименков А.В., Ботов А.В., Алишихов Ш.А., Расулов Р.А., Виноградов А.В.
Минимально инвазивные реконструктивно-восстановительные технологии в хирургическом лечении больных дистальным раком прямой кишки **1403**

Rasulov A.O., Stoyko Iu.M., Kulikov A.E., Madyarov Ja.M., Rasulov Z.R., Maksimenkov A.V., Botov A.V., Alishikhov Sh.A., Rasulov R.A., Vinogradov A.V.
Minimally invasive restorative surgery for low-lying rectal carcinoma patients

Кашинцев А.А., Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Соловьев И.А., Русанов Д.С., Вавилова О.Г., Радионов Ю.В., Диникин М.С., Агапов М.Ю., Пелипась Ю.В., Гуляев Ю.А., Моргошия Т.Ш., Магомедова Ф.Г., Соловьева Л.А., Надеева А.А., Боровикова А.С., Лаптев К.В., Лемешев А.В., Пруцкий В.Ю.
Опыт применения дуоденальной активной аспирационной жидкостной биопсии в практике онкологических учреждений при диагностике новообразований поджелудочной железы **1414**

Kashintcev A.A., Kokhanenko N.Yu., Pavelets K.V., Soloviev I.A., Rusanov D.S., Vavilova O.G., Radionov Yu.V., Dinikin M.S., Agapov M.Yu., Pelipas Yu.V., Gulyaev Yu.A., Morgoshiia T.Sh., Magomedova F.G., Solovyova L.A., Nadeeva A.A., Borovikova A.S., Laptev K.V., Lemeshev A.V., Proutski V.Yu.
Clinical application of active aspiration fluid biopsy for pancreatic neoplasia diagnosis in oncology practice

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE
Конова А.М., Зорина Е.Ю., Скляр С.С., Данилов И.Н., Ульрих Е.А. **Успешное лечение нейроэндокринного рака полости носа и придаточных пазух с обструкцией верхних дыхательных путей на фоне беременности: описание клинического случая**	**1423**	Konova A.M., Zorina E.Yu., Sklyar S.S., Danilov I.N., Ulrikh E.A. **Successful management of nasal cavity and paranasal sinus neuroendocrine carcinoma with upper airway obstruction during pregnancy: A case report**
Родионов Е.О., Васильев Н.В., Миллер С.В., Фролова И.Г., Колмакова В.М., Анисеня И.И., Хакимов Х.И. **Первично-множественная злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов на фоне нейрофиброматоза I типа (клиническое наблюдение)**	**1428**	Rodionov E.O., Vasiliev N.V., Miller S.V., Kolmakova V.M. **Primary multiple malignant peripheral nerve sheath tumors with hematogenous and lymphatic metastases in neurofibromatosis type 1: A case report**
ОБЗОРЫ		**REVIEWS**
Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. **Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке предстательной железы: предиктивная значимость и роль в наследственной предрасположенности**	**1435**	Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., Otradnova E.A., Kuligina E.Sh., Imyanitov E.N. **DNA homologous recombination repair gene mutations in prostate cancer: Predictive significance and role in hereditary predisposition**
Литвинова В.В., Солопова А.Е., Хабас Г.Н., Оводенко Д.Л. **Дифференциальная диагностика сарком тела матки на предоперационном этапе: актуальные вопросы и трудности**	**1445**	Litvinova V.V., Solopova A.E., Khabas G.N., Ovodenko D.L. **Preoperative differential diagnosis of uterine sarcomas: Current considerations and challenges**
Даренская А.Д., Медведева Б.М., Геворкян Т.Г. **Текстурный анализ МР-изображений в диагностике гепатоцеллюлярного рака, реалии и перспективы (обзор литературы)**	**1461**	Darenskaya A.D., Medvedeva B.M., Gevorkian T.G., Petrovsky A.V., Molostova I.V. **Texture analysis of MR imaging for hepatocellular cancer diagnosis: Reality and prospects (literature review)**
Кабирова Д.Т., Липская И.Л., Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Левченко Е.В. **Криоаблация опухолей легкого — современный взгляд на проблему**	**1477**	Kabirova D.T., Lipskaya I.L., Prokhorov G.G., Burovik I.A., Levchenko E.V. **Cryoablation for primary and metastatic lung tumors: A contemporary perspective**
ЮБИЛЕИ		**ANNIVERSARIES**
Елена Юрьевна Златник (к 70-летию со дня рождения)	**1490**	**Zlatnik E.Yu. (on her 70th birthday)**

Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии»

Беляев А.М.



Message Editor-in-Chief of the journal «Voprosy Onkologii»

Belyaev A.M.

Уважаемые читатели, авторы, рецензенты и члены редакции!

Основанный в 1928 году научно-практический журнал «Вопросы онкологии» специализируется на исследованиях в области злокачественных опухолей различных локализаций и методов борьбы с ними. В год 80-летия Великой Победы мы, последователи и ученики, опираясь на наследие предшественников, ведем разработку новых диагностических и терапевтических подходов в онкологии. Во время Великой Отечественной войны (1941–1945) сотрудники Научно-практического института онкологии Наркомздрава СССР, работая в блокадном Ленинграде, продолжали оказывать помощь раненым и жителям осажденного города, одновременно не прекращая научную и лечебную деятельность в области онкологии.

В связи с 80-летним юбилеем отечественной онкологической службы важно сказать о роли утвержденной Постановлением Совнаркома СССР от 30.04.1945 № 935 «О мерах по улучшению онкологической помощи населению» реорганизации, заложившей основу современной системы оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, успешно функционирующей и постоянно развивающейся, что широко освещается на страницах нашего издания.

Подводя итоги проделанной за уходящий год работы, стоит отметить, что из шести выпусков журнала за 2025 год половина является тематическими (№ 3 посвящен раку молочной железы, № 4 — опухолям мягких тканей и кожи, № 5 — радиотерапии и ядерной медицине). В них опубликовано свыше 130 статей по актуальным проблемам канцерогенеза, разработке новых методов профилактики, скрининга, диагностики, лечения злокачественных новообразований у взрослых и детей, их реабилитации, направленных, в конечном счете, на увеличение продолжительности жизни больных, что соответствует главной цели Национального проекта 2025 года «Долгая и активная жизнь».

Важным событием в этом году стало присвоение (по данным на 09.09.2025) старейшему онкологическому журналу нашей страны первого уровня в утвержденной для приоритизации публикаций в отечественных научных изданиях российской части Единого государственного перечня научных изданий — «Белого списка» (https://journalrank.rcsi.science/ru/record-sources/).

С целью увеличения цитируемости иностранными авторами и распространения информации о журнале за пределами Российской Федерации рекомендуем переводить оригинальные работы на английский язык. В 2025 году в редакцию поступали статьи из таких стран ближнего и дальнего зарубежья, как Азербайджанская Республика, Республика Беларусь, Кыргызская Республика, Республика Таджикистан, Республика Узбекистан, Республика Болгария, Республика Индия, Республика Ирак, Исламская Республика Иран, Канада, Китайская Народная Республика, Турецкая Республика, Королевство Швеция и Япония.

Для удобства наших авторов все статьи теперь размещаются в разделе «Online first» на сайте журнала (https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/onlineFirst), что обеспечивает доступ к новейшим результатам исследований, сокращает срок публикации и позволяет статье быть процитированной до завершения работы над выпуском. С момента размещения в этом разделе статья считается опубликованной.

В цифровую эпоху научные издания активно работают с социальными сетями и мессенджерами. Об инновациях экспериментальной и клинической онкологии, а также обо всем, что напрямую или косвенно связано с подготовкой, написанием и публикацией качественной статьи теперь вы можете прочитать в одноименном официальном телеграм-канале журнала «Вопросы онкологии» (https://t.me/voprosyonkologii).

Продолжаю надеяться, что совместные усилия и энтузиазм редакционного коллектива и авторов будут и далее способствовать притоку качественных, интересных и полезных нашим читателям статей, а главное, накоплению новых знаний о клинической и фундаментальной онкологии.

В канун нового 2026 года по доброй традиции от лица всего коллектива редакции журнала «Вопросы онкологии» — рецензируемого специализированного медицинского журнала, посвященного изучению злокачественных новообразований и борьбы с ними, от всей души хочу поблагодарить всех авторов, чей труд вносит весомый вклад в развитие издания.

Безмерно благодарен за плодотворное и бескорыстное сотрудничество рецензентам, сотрудникам редакции, членам редколлегии и редсовета — известным экспертам, видным ученым России, ближнего и дальнего зарубежья. В их числе:

акад. РАН проф. Ашрафян Л.А.
акад. РАН проф. Багненко С.Ф.
акад. РАН проф. Гранов Д.А.
акад. РАН, акад. РАО проф. Каприн А.Д.
акад. РАН проф. Кит О.И.
акад. РАН проф. Порханов В.А.
акад. РАН проф. Решетов И.В.
акад. РАН проф. Солодкий В.А.
акад. РАН проф. Стилиди И.С.
акад. РАН проф. Хатьков И.Е.
акад. РАН проф. Чойнзонов Е.Л.
акад. НАН РК проф. Кайдарова Д.Р.
чл.-корр. РАН проф. Жукова Л.Г.
чл.-корр. РАН проф. Иванов А.М.
чл.-корр. РАН проф. Иванов С.А.
чл.-корр. РАН проф. Имянитов Е.Н.
чл.-корр. РАН д.м.н. Левченко Е.В.
чл.-корр. РАН проф. Моисеенко В.М.
чл.-корр. РАН проф. Семиглазов В.Ф.
проф. Арсеньев А.И.
проф. Багненко С.С.
проф. Вальков М.Ю.
проф. Владимирова Л.Ю.
проф. Берлев И.В.
проф. Голанов А.В.
проф. Горошинская И.А.
проф. Гулидов И.А.
проф. Гуляев А.В.
проф. Дашьян В.Г.
проф. Дженкова Е.А.
проф. Захаренко А.А.
проф. Зикиряходжаев А.Д.
проф. Кабулов М.К.
проф. Канаев С.В.
проф. Караваева Т.А.
проф. Карачун А.М.
проф. Клименко В.Н.
проф. Криворотько П.В.
проф. Кротов Н.Ф.
проф. Лактионов К.К.
проф. Литвяков Н.В.
проф. Максимов С.Я.
проф. Мерабишвили В.М.
проф. Михнин А.Е.
проф. Новиков С.Н.
проф. Омельяновский В.В.
проф. Орлов С.В.
проф. Орлова Р.В.
проф. Петров С.Б.
проф. Пикин О.В.
проф. Полатова Д.Ш.
проф. Попович И.Г.
проф. Правосудов И.В.
проф. Протощак В.В.
проф. Прохоров Г.Г.
проф. Ратников В.А.
проф. Семиглазов В.В.
проф. Семиглазова Т.Ю.
проф. Семенова Е.В.
проф. Строкова С.А.
проф. Ткачев С.И.
проф. Топузов Э.Э.
проф. Ульрих Е.А.
проф. Урманчеева А.Ф.
проф. Федянин М.Ю.
проф. Ханевич М.Д.
проф. Шавловский М.М.
проф. Шихлярова А.И.
проф. Школьник М.И.
д.м.н. Балдуева И.А.
д.м.н. Бахидзе Е.В.
д.м.н. Бусько Е.А.
д.м.н. Гафтон Г.И.
д.м.н. Гладков О.А.
д.м.н. Загайнов В.Е.
д.м.н. Каспаров Б.С.
д.м.н. Крживицкий П.И.
д.м.н. Кулева С.А.
д.м.н. Кутукова С.И.
д.м.н. Малек А.В.
д.м.н. Мацко М.В.
д.м.н. Моисеенко Ф.В.
д.м.н. Новик А.В.
д.м.н. Панченко А.В.
д.м.н. Покатаев И.А.
д.м.н. Полторацкий А.Н.
д.м.н. Раджабова З.А.-Г.
д.м.н. Рассохин В.В.
д.м.н. Раскин Г.А.
д.м.н. Рубцова Н.А.
д.м.н. Рыжков А.Д.
д.м.н. Соболевский В.А.
д.м.н. Сокуренко В.П.
д.м.н. Сокольников М.Э.
д.м.н. Стуков А.Н.
д.м.н. Филатова Л.В.
д.м.н. Хомяков М.В.
д.м.н. Хохлова С.В.
д.м.н. Цыбульский А.Д.
к.м.н. Абдуллаева Ш.Р.
к.м.н. Аксенова И.А.
к.м.н. Артемьева А.С.
к.м.н. Бажанов С.П.
к.м.н. Балахнин П.В.
к.м.н. Барчук А.А.
к.м.н. Беркут М.В.
к.м.н. Глузман М.И.
к.м.н. Горбань Н.А.
к.м.н. Демидова И.А.
к.м.н. Жабина А.С.
к.м.н. Комаров Ю.И.
к.м.н. Латипова Д.Х.
к.м.н. Моисеев И.С.
к.м.н. Науменко Л.В.
к.м.н. Раскоша О.В.
к.м.н. Телетаева Г.М.
к.м.н. Ткаченко Е.В.
к.м.н. Ткаченко Г.А.
к.м.н. Точильников Г.В.
к.психол.н. Кондратьева К.О.
к.психол.н. Леоненко Н.О.
к.психол.н. Пестерева Е.В.
к.с-х.н. Федорос Е.И.
Казанцев И.В.
Лепик К.В.
Маслова Д.А.
Назарова Е.А.
Тюкавина Н.В.
Тятьков С.А.
Южалин Е.А.

В канун Нового года и Рождества желаю читателям, авторам, рецензентам и членам редакции здоровья и дальнейших успехов!

Для цитирования. Беляев А.М. Обращение главного редактора журнала «Вопросы онкологии». *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1225-1226.- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-1225-1226

For Citation. Belyaev A.M. Message of the Editor-in-Chief of the journal *«Voprosy Onkologii». Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1225-1226.- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-1225-1226 (In Rus).

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 614.2
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2469

© *В.В. Омельяновский[1,2], Ю.А. Агафонова[1,2], И.И. Хайруллин[2,3], Ж.В. Хайлова[2,4], Ю.И. Комаров[5,6], К.И. Киргизов[7,8], С.А. Иванов[4,9], А.Д. Каприн[4,9]*

Оценка готовности национальной системы здравоохранения к внедрению ценностно-ориентированных моделей

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, г. Обнинск, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[6]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[7]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[8]Общероссийская общественная организация «Российское общество детских онкологов и гематологов», Москва, Российская Федерация
[9]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© *Vitaly V. Omelyanovsky[1,2], Julia A. Agafonova[1,2], Ildar I. Khayrullin[2,3], Zhanna V. Khailova[2,4], Yuriy I. Komarov[5,6], Kirill I. Kirgizov[7,8], Sergei A. Ivanov[4,9], Andrey D. Kaprin[4,9]*

Assessing National Healthcare System Readiness for Value-Based Healthcare Models Implementation

[1]Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[3]Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, the Russian Federation
[4]Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation
[5]ITMO University, St. Petersburg, the Russian Federation
[6]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[7]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation
[8]Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists, Moscow, the Russian Federation
[9]Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

В качестве примера для оценки готовности национальной системы здравоохранения к переходу на ценностно-ориентированные модели была рассмотрена онкологическая служба. В 2024 г. рабочая группа ведущих онкологов и специалистов в сфере организации здравоохранения провела серию совещаний по реализации проектов ценностно-ориентированного здравоохранения (ЦОЗ) в российской онкологической практике. На основании анализа международного опыта, а также результатов работы консорциума ICHOM участники пришли к единому мнению о значимости таких проектов для повышения качества медицинской помощи, учитывая восприятие пациентом процесса лече-

The oncology care system served as a case study to evaluate the Russian healthcare system's preparedness for transitioning to value-based healthcare (VBHC) models. In 2024, a working group of leading oncologists and healthcare policy experts conducted a series of meetings focused on implementing VBHC projects within Russian oncology practice. Analysis of international experience and ICHOM consortium outcomes revealed consensus on the importance of incorporating patient-reported outcomes and experiences to enhance care quality. The experts comprehensively reviewed the criteria proposed by the ICHOM Participants reviewed ICHOM's VBHC research criteria, discussing key metrics, their clinical relevance, and

ния и его исходов. Были комплексно рассмотрены критерии, предлагаемые Консорциумом ICHOM для проведения исследований в области ЦОЗ в онкологии, обсуждались ключевые параметры собираемых в ходе исследований данных, роль каждого из параметров и возможность их оценки в условиях здравоохранения в России. В ходе совещания специалисты пришли к выводу о необходимости продолжения работы в данном направлении, а также разработки единых подходов к реализации исследований ЦОЗ в онкологии в России для внедрения наилучших практик лечения пациентов. Высказаны предложения о дальнейших информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний медицинского сообщества и пациентов о концепции ЦОЗ. Особое внимание уделено выявлению специфических организационных и методологических вызовов, характерных для российской системы здравоохранения при внедрении ценностно-ориентированного подхода в онкологии.

Ключевые слова: онкология; ЦОЗ; ценностно-ориентированное здравоохранение; бенчмаркинг; PRO; PROMs

Для цитирования: Омельяновский В.В., Агафонова Ю.А., Хайруллин И.И., Хайлова Ж.В., Комаров Ю.И., Киргизов К.И., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка готовности национальной системы здравоохранения к внедрению ценностно-ориентированных моделей. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1227-1237.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2469

implementation feasibility within Russia's healthcare context. The meetings concluded with agreement on developing standardized VBHC methodologies for oncology and expanding educational initiatives for healthcare professionals and patients. Proposals were made for further educational and organizational initiatives to raise awareness of VBHC principles among healthcare professionals and patients. Particular attention was given to identifying system-specific challenges in adopting value-based approaches in Russian oncology.

Keywords: oncology; VBHC; value-based healthcare; benchmarking; PRO; PROMs

For Citation: Vitaly V. Omelyanovsky, Julia A. Agafonova, Ildar I. Khayrullin, Zhanna V. Khailova, Yuriy I. Komarov, Kirill I. Kirgizov, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Assessing national healthcare system readiness for value-based healthcare models implementation. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1227-1237.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2469

✉ Контакты: Агафонова Юлия Андреевна, agafonova@rosmedex.ru

Введение

Ключевым вектором развития современного здравоохранения является смена приоритетов от учета объемов медицинской помощи к оценке ее комплексной ценности, важнейшими критериями эффективности в которой выступают клинические исходы, результаты, сообщаемые пациентами, и экономическая эффективность. Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения (ЦОЗ) предлагает подход для интеграции этих разнородных метрик в систему организации медицинской помощи.

С целью внедрения подходов ценностно-ориентированного здравоохранения, позволяющих измерять и оценивать изменения показателей здоровья пациентов, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» (ЦЭККМП) Минздрава России инициирован Консорциум ценностно-ориентированного здравоохранения [1] с привлечением ведущих организаций в области здравоохранения — участников Консорциума. В России им разработаны проекты по внедрению ценностно-ориентированной медицинской помощи при катаракте и воспалительных заболеваниях кишечника. Опыт проведения проектов для данных нозологий, а также актуальность проведения исследований ЦОЗ определяют целесообразность к дальнейшему изучению данной темы, в связи с чем в 2024 г. состоялся ряд совещаний специалистов в области онкологии и организации здравоохранения, посвященных теме реализации проектов ценностно-ориентированного здравоохранения по профилю «онкология».

На повестку были вынесены вопросы необходимости и возможности реализации проектов о ценностно-ориентированной медицинской помощи в онкологии в России. Учитывая специфику организации онкологической помощи и культурные особенности [2], речь шла об адаптации параметров под российскую действительность для воспроизводимости данных, полученных из разных учреждений, и возможности проведения последующих мультицентровых исследований с целью бенчмаркинга медицинских онкологических центров.

Методологическая основа исследований ЦОЗ

Концепция ценностно-ориентированного здравоохранения (ЦОЗ) ориентирована на результаты, важные в первую очередь для пациента. Целью является «максимизировать «ценность», определяемую как отношение исходов, важных для пациентов, к затратам для их достижения». При этом контроль процессов, объемов и исходов оказания медицинской помощи становится задачей, но не основополагающей целью ЦОЗ [3].

Впервые исследования в области ЦОЗ были инициированы некоммерческой организацией «Международный консорциум по оценке клинических исходов» (International Consortium for Health Outcomes Measurement, ICHOM) [4]. Совместно с экспертами в области здравоохране-

Таблица 1. Стандартизированные наборы параметров для реализации ценностно-ориентированных проектов в онкологии

Название группы	Название сета	Разработчик	Источник*
Онкологические заболевания	Распространенный рак предстательной железы	ICHOM	[5]
	Колоректальный рак	ICHOM	[6]
	Локализованный рак предстательной железы	ICHOM	[7]
	Рак легкого	ICHOM	[8]
	Неметастатический рак молочной железы	ICHOM	[9]
Наборы параметров, разработанные другими организациями	Метастатический рак молочной железы	Health Outcomes Observatory (H2O)	[10]

* Опубликованные результаты по разработке набора стандартов ICHOM.

Table 1. Standardized parameter sets for value-based healthcare implementation in oncology

Category	Parameter Set	Developer	Reference*
Oncology	Advanced prostate cancer	ICHOM	[5]
	Colorectal cancer	ICHOM	[6]
	Localized prostate cancer	ICHOM	[7]
	Lung cancer	ICHOM	[8]
	Non-metastatic Breast cancer	ICHOM	[9]
Externally Developed Sets	Metastatic Breast Cancer	Health Outcomes Observatory (H2O)	[10]

* Published development reports for each ICHOM standard set.

ния, врачами-специалистами и пациентскими сообществами ICHOM на международном уровне разрабатывает комплекс показателей для проведения исследований в области ЦОЗ. Каждый комплекс показателей ICHOM о ценностно-ориентированной медицинской помощи при различных заболеваниях представляет параметры, ориентированные в первую очередь на ценности пациента [3].

Для проведения исследований в области онкологии в настоящее время на сайте Консорциума ICHOM опубликованы и предложены для дальнейшей работы наборы стандартизированных показателей для заболеваний, несущих наибольший вклад в бремя злокачественных новообразований — рака предстательной железы, колоректального рака, рака легких и рака молочной железы (табл. 1). Соответственно, проведение исследований в области ЦОЗ наиболее целесообразно именно по этим заболеваниям, т. к. целью проекта ICHOM также является стандартизированное измерение, которое позволит сравнивать результаты исследований в глобальном масштабе, перенимать наилучшие практики для повышения качества оказываемой медицинской помощи.

Данные стандартизированных наборов параметров позволяют не только ответить на вопрос, какие показатели должны быть проанализированы, но и как, и откуда они должны быть получены. Таким образом, наборы параметров ICHOM обеспечивают методологическую базу для проведения исследований в области ЦОЗ, включая три основных блока, анализ которых необходим для реализации ценностно-ориентированных подходов: непосредственно клинические результаты (clinical-related outcomes, CROs); результаты, сообщаемые пациентами (patient-reported outcomes, PROs); параметры, характеризующие процесс оказания медицинской помощи (care-process-related outcomes, CAPROs). Дополнительно также анализируются, но не являются непосредственной частью стандартизированных параметров ICHOM экономические показатели (economic-related outcomes, EROs), включающие прямые, непрямые затраты на применение медицинской технологии и/или процесса оказания медицинской помощи. Такой многокритериальный по своей сути подход направлен на выявление наиболее эффективных как клинически, так и экономически, а главное — ценных для пациента технологий и процессов.

Роль ЦОЗ в онкологии

Онкология представляет собой актуальную область для реализации принципов ценностно-ориентированного здравоохранения. Важно отметить, что ЦОЗ — это модель финансирования здравоохранения, разработанная М. Портером и Э. Тайсберг. Концепция предлагает принципиально новый подход к финансированию медицинской помощи, в основе которой лежит вознаграждение поставщиков услуг в зависимости от

достигнутых результатов лечения. ЦОЗ ставит своей целью оптимизацию затрат при максимальном клиническом эффекте с учетом ценностей пациентов. При этом медицинские организации, обеспечивающие наилучшие результаты лечения, получают либо приоритетное, либо дополнительное финансирование [3].

Растущий интерес к исследованиям ЦОЗ в онкологии обусловлен необходимостью преодоления системного кризиса, вызванного постоянным ростом затрат, который не коррелирует с улучшением ключевых показателей здоровья населения. В ответ на это экспертное сообщество призывает к смене приоритетов от достижения сугубо количественных показателей, таких как безрецидивная выживаемость, частота объективного ответа и др., не всегда отражающих реальную клиническую ценность для пациента, к учету ценностей, определяемых самими пациентами. Ключевым инструментом для оценки этих ценностей выступают результаты, сообщаемые пациентами (patient-reported outcomes, PROs), занимающие центральное место в концепции ЦОЗ. Многочисленные исследования демонстрируют, что данные PROs в онкологии чаще всего отражают приоритеты качества, а не количества жизни, что, однако, систематически не учитывается в современных моделях оценки эффективности медицинской помощи [11, 12].

В области лекарственной терапии онкологических пациентов ЦОЗ занимает особую роль. Затраты на инновационную терапию растут экспоненциально, но это не всегда приводит к пропорциональному увеличению продолжительности или качества жизни пациентов. К тому же серьезной методологической проблемой остается отсутствие показателей общей выживаемости (ОВ) и качества жизни в числе обязательных конечных точек многих исследований эффективности противоопухолевой терапии. Мета-эпидемиологический анализ, посвященный изучению показателей общей выживаемости и качества жизни в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы в онкологии, подтвердил данную закономерность [13]. Анализ 791 РКИ, опубликованного в период с 2002 по 2024 гг., где приняли участие 555 580 пациентов, показал, что, хотя 53 % исследований демонстрировали превосходство по первичной конечной точке, значимое улучшение ОВ наблюдалось лишь в 28 % случаев, а улучшение качества жизни — только в 11 %. Полученные данные свидетельствуют, что положительные результаты РКИ III фазы в онкологии в основном связаны с улучшением альтернативных конечных точек, в то время как достоверное улучшение ОВ или повышение качества жизни пациентов встречается значительно реже, даже при наличии положительных результатов по другим конечным точкам.

Осознание данной проблемы побудило научное сообщество к разработке методологических решений. В 2015 г. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) предложило методику оценки стоимости лечения на основе клинической пользы, токсичности и стоимости терапии [14]. В настоящее время в международной практике для оценки терапевтических опций в онкологии применяется несколько стандартизированных подходов, основанных на концепции ценности. Шкала величины клинической пользы, разработанная Европейским обществом медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO), критерии клинического преимущества ASCO (ASCO Value Framework) и данные рекомендаций NCCN (National Comprehensive Cancer Network) являются доминирующими шкалами и источниками информации, которые используются при рассмотрении ценности противоопухолевого лекарственного лечения [15]. Актуальность данного подхода оценки ценности противоопухолевого лечения подчеркивают и разработанные в 2024 г. критерии оценки клинической значимости применения противоопухолевой терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [16].

Важно отметить, что принципы ЦОЗ распространяются не только на лекарственную терапию. Так, концепция ЦОЗ нашла отражение и в других областях онкологии, например в лучевой терапии, где под эгидой программы «Экономика здравоохранения в лучевой терапии» Европейского общества терапевтической радиационной онкологии (ESTRO-HERO) запущен новый проект Value-Based Radiation Oncology (VBRO) [17], направленный на разработку надежной структуры для оценки инноваций в лучевой терапии [18, 19]. В области хирургического лечения онкологических пациентов также активно изучается роль ЦОЗ [20]. В отличие от других онкологических дисциплин, хирургия только начинает работу в области разработок ценностно-ориентированных подходов [20]. Перспективным направлением считаются альтернативные модели оплаты, которые основаны на возмещении расходов врачам за весь эпизод лечения, что может существенно способствовать результатам, важным для пациентов, подотчетности поставщиков и последующей экономической эффективности [21].

Примечательно, что вопрос о роли ценностно-ориентированной медицинской помощи в онкологии поднимается на протяжении долгого времени, указывая, что лечение онкологических заболеваний является одним из наиболее быстрорастущих сегментов расходов на здравоох-

ранение [22]. Фокус на ценность медицинских вмешательств остается определяющим трендом в глобальном здравоохранении и в настоящее время, стимулируя трансформацию систем от моделей оплаты, основанных на объеме (fee-for-service, FFS), к моделям оплаты, основанным на ценности [23]. Однако, несмотря на предлагаемые инициативы, по данным систематического обзора 2022 г., исследователям удалось идентифицировать лишь отдельные элементы ЦОЗ в реальной клинической практике лечения онкологических пациентов [23].

Значительный вклад в развитие ЦОЗ в онкологии внес проект VOICE (Value-Based Healthcare for Outcomes in Breast and Lung Cancer in Europe) — европейский консорциум, изучающий применение принципов ЦОЗ при раке легкого и молочной железы. В рамках данного проекта осуществляется комплексный сбор данных согласно принципам ICHOM. VOICE инициирована одна из наиболее глобальных работ по внедрению процессов ЦОЗ в онкологической практике [24, 25], которая представляла собой проспективное многоцентровое когортное исследование, выполненное в трех странах (Испании, Италии, Франции) с применением стандартизированных параметров сбора данных ICHOM. В исследование было включено 690 пациентов из шести медицинских центров. Результаты продемонстрировали наличие статистически значимых различий между учреждениями по большинству анализируемых показателей, включая параметры состояния здоровья пациентов, характеристики процесса оказания медицинской помощи и экономические индикаторы. Данная работа представляет собой первый глобальный международный опыт, предоставляющий доказательную базу для сравнительного анализа на основе принципов ЦОЗ. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что систематический сбор и анализ стандартизированных данных являются ключевым фактором успешной реализации ценностно-ориентированного подхода в клинической практике [25].

Таким образом, концепция ЦОЗ подтверждает свою актуальность и практическую значимость для современной онкологии. Примечательно, что исследования в области ценностно-ориентированного подхода выделяются в качестве приоритетного направления научных изысканий в области онкологии, особенно в странах с низким и средним уровнем доходов [26, 27]. Проведенный анализ свидетельствует о наличии значительного потенциала для достижения оптимального баланса между экономическими затратами и клинической эффективностью, при этом особый акцент делается на обеспечении такой эффективности, которая в полной мере соответствует приоритетам и потребностям пациентов. Выявление и внедрение лучших практик в рамках ценностно-ориентированного подхода открывает новые перспективы для повышения качества онкологической помощи на системном уровне.

Анализ особенностей и потенциальных проблем реализации ценностно-ориентированного здравоохранения в онкологии в России

В процессе профессиональной дискуссии участники детально рассмотрели проведенные исследования в области ЦОЗ в онкологии, а также результаты работы консорциума ICHOM. Были выявлены специфические особенности российской системы здравоохранения, имеющие значение для реализации исследований ЦОЗ в онкологии, потенциальные методологические и организационные сложности проведения таких исследований. Систематизированные результаты данного анализа представлены в табл. 2.

Представленные итоги обсуждения создают основу для дальнейшей методологической работы в области исследований ЦОЗ в России, открывая перспективы для адаптации международного опыта с учетом специфики российского здравоохранения.

Ключевым барьером для реализации проектов ценностно-ориентированной онкологической помощи в России выступает системная фрагментация данных о пациенте. Полный цикл лечения пациента (от диагностики до отдаленных исходов) распределен между различными неинтегрированными системами — региональными канцер-регистрами, реестрами Фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС), единой государственной информационной системой в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), реестром электронных медицинских документов (РЭМД) и другими базами данных. Такая архитектура данных создает непреодолимые сложности для сквозного анализа, поскольку отсутствие единых идентификаторов препятствует связыванию записей, а гетерогенные форматы данных осложняют их агрегацию. Особенно критична эта проблема для оценки долгосрочных результатов (пятилетняя выживаемость, качество жизни), составляющих основу модели ЦОЗ. Без создания единой цифровой платформы, обеспечивающей сквозную идентификацию пациентов, стандартизированные протоколы обмена и автоматизированную консолидацию данных, корректный расчет ценностно-ориентированных показателей остается затруднительным. Решение требует не только технической модернизации, но и преодоления барьеров между участниками системы,

Таблица 2. Ключевые особенности и потенциальные проблемы, которые могут возникнуть при проведении исследований ценностно-ориентированной медицинской помощи по профилю «онкология» в России

№ п/п	Профиль проблемы	Краткое пояснение
1	Проблема реконструкции полного цикла лечения пациента	Для комплексной оценки полного цикла лечения пациента необходима интеграция данных из различных информационных систем (популяционных раковых регистров, баз данных систем ФОМС, ЕГИСЗ, РЭМД). В настоящее время эти данные фрагментированы: отдельные элементы медицинской помощи фиксируются в разных системах, что теоретически позволяет реконструировать полный путь пациента. Отсутствие единых идентификаторов, стандартизированных протоколов обмена и методик агрегации данных делает их консолидацию и последующий анализ крайне затруднительными
2	Ограничения суррогатных конечных точек в онкологии при оценке ценности помощи	Часть метрик ICHOM является суррогатной и коррелирует прежде всего с биологической агрессивностью опухоли и ее восприимчивостью к лечению, что не позволяет рассматривать их в качестве валидных индикаторов ценности медицинской помощи. Ключевыми же параметрами для оценки ценности и эффективности медицинской помощи выступают прямые показатели — общая выживаемость и ценности пациента, выраженные в показателях PROs
3	Критерии валидности сравнения	Сравнительная оценка параметров должна проводиться исключительно внутри репрезентативных когорт, сформированных с учетом стадии заболевания, объема полученного лечения, молекулярно-генетических характеристик опухоли и иных значимых факторов. Сопоставление результатов между разнородными группами пациентов методологически неверно
4	Культурно-детерминированные ограничения PROs в российской клинической практике	Применение инструментов оценки patient-reported outcomes (PROs) требует учета культурных особенностей. В условиях доминирования патерналистской модели взаимоотношений в российском здравоохранении возможны искажения в оценке параметров, связанных с информированностью пациентов о заболевании и пониманием процесса лечения. Для обеспечения достоверности результатов целесообразна координация с профильными специалистами для адаптации методик оценки
5	Культурно-детерминированные барьеры оценки качества конца жизни в российской клинической практике	Стандартные инструменты оценки качества конца жизни могут быть некорректны в российском культурном контексте, где в настоящее время оценка таких параметров дискутабельна. Вопросы о предпочтительном месте смерти и ограничении терапии могут восприниматься как нарушение врачебной этики и преждевременный отказ от борьбы, что приведет к недостоверности данных. Необходима адаптация оценочных инструментов с учетом культурных особенностей и разработка специальных коммуникативных протоколов для работы с данной темой

Table 2. Key features and potential challenges in value-based healthcare research for oncology in Russia

No	Challenge Category	Key Considerations
1	Patient Pathway Data Integration	Comprehensive treatment cycle analysis requires integration of fragmented data from multiple information systems (cancer registries, compulsory health insurance databases, electronic medical records). While theoretical reconstruction is possible, the absence of unified identifiers, standardized exchange protocols, and data aggregation methods severely impedes consolidation and analysis.
2	Limitations of Surrogate Endpoints	Many ICHOM metrics serve as surrogate endpoints primarily correlating with tumor biology and treatment susceptibility rather than directly measuring care value. Valid value assessment requires direct endpoints: overall survival and patient-reported outcomes (PROs).
3	Comparative Analysis Validity	Outcome comparisons must be restricted to carefully matched cohorts stratified by disease stage, treatment intensity, molecular-genetic profiles, and other significant prognostic factors. Cross-cohort comparisons between heterogeneous patient groups are methodologically invalid.
4	Cultural Adaptation of PRO Measures	PRO implementation requires cultural validation to address distortions arising from Russia's paternalistic healthcare model of the doctor-patient relationship predominates, there is a potential for distortion in assessing parameters related to patient disease awareness and understanding of the treatment process. Parameters involving patient disease awareness and treatment understanding require specialist adaptation to ensure reliability.
5	End-of-Life Care Assessment Barriers	Standard end-of-life quality metrics may be culturally inappropriate in Russia, where questions about preferred death location or therapy limitation are often perceived as ethical violations. Requires adapted assessment tools and specialized communication protocols for broaching this topic with patients and families

транзита от простой оцифровки к интеллектуальному сбору данных (smart data collection), а также внедрения технологий автоматического связывания информации (linkage) и создания нормативной базы для межсистемного обмена. Только такая комплексная трансформация позволит перейти от разрозненных фрагментов информации к анализу полного пути лечения пациента (диагностика, лечение, реабилитация, паллиативная помощь) — важнейшему требованию методологии ЦОЗ.

Второй ключевой особенностью и спорным моментом стала дискуссия в отношении параметров, которые отражают только чувствительность

опухоли к лечению (выживаемость без прогрессирования, полный клинический или патоморфологический ответ). Например, такие параметры, как выживаемость без прогрессирования или полный патоморфологический ответ, во многом зависят от биологических особенностей опухоли, а не от качества оказанной помощи. Это может привести к искаженной оценке работы медицинской организации, особенно в случаях агрессивных или резистентных форм рака. Для корректного анализа ценности помощи акцент должен смещаться в сторону показателей, непосредственно связанных с продолжительностью и качеством жизни пациента.

Специалисты также обратили внимание на некорректность сравнения результатов лечения между пациентами без учета клинических характеристик заболевания. Например, показатели пятилетней выживаемости у пациентов с ранними и поздними стадиями заболевания принципиально различаются, как и исходы у тех, кто получил радикальное лечение или паллиативную терапию. Поэтому при внедрении ценностно-ориентированных моделей важно разработать стратифицированные критерии оценки, учитывающие не только стадию, но и коморбидность, возраст, молекулярно-генетический профиль опухоли и другие факторы. В противном случае возникает риск необъективного сравнения. Таким образом, обоснованным является только сравнение результатов медицинской помощи у пациентов в сопоставимых группах (стадия заболевания, объем лечения и др.).

Дискуссию среди участников вызвал вопрос об оценке показателей PROs. Несмотря на то, что результаты, сообщаемые пациентам, являются наиболее важными в рамках ценностно-ориентированного здравоохранения и сама концепция предполагает оплату медицинской помощи за достигнутый результат лечения, учитывая не только клинические показатели эффективности, но и результаты, важные для пациента, было обращено внимание на культурные особенности пациентов в России. Специалисты единогласно пришли к выводу, что оценка таких показателей для дальнейшего проведения бенчмаркинга должна адаптироваться для использования в российском здравоохранении. Во-первых, традиционная патерналистская модель взаимоотношений приводит к тому, что пациенты могут быть склонны некритично оценивать качество помощи, доверяя решениям врачей без активного участия в обсуждении лечения. Во-вторых, низкая осведомленность пациентов о своем заболевании может искажать данные: например, респондент может недооценивать или переоценивать побочные эффекты терапии из-за недостаточной информированности. Для повышения достоверности PROs необходимы образовательные программы для пациентов и адаптация опросников с учетом культурных особенностей, включая языковые нюансы и отношение к болезни. Такой же подход к оценке параметров PROs разделяют и другие эксперты [2].

Вопросы, связанные с качеством конца жизни (например, предпочтение места смерти), являются важным компонентом ценностно-ориентированной помощи, но их внедрение в России требует особого внимания. Обсуждение целесообразности вопросов о качестве конца жизни стало наиболее спорным этапом дискуссии. В зарубежной практике в части онкологической помощи вопросам качества конца жизни уделяется особое внимание [28–30]. В российской культуре тема окончания жизни традиционно требует особой деликатности. Практика обсуждения жизни на конечном этапе может встречаться в исследованиях о паллиативной помощи, однако напрямую исследование данного вопроса в России фрагментарно [31]. В культуре, где тема смерти часто табуирована, прямые вопросы об этом могут вызывать у пациентов дистресс, восприниматься как признак отказа от борьбы с болезнью. Кроме того, уровень осведомленности о заболевании, развитии паллиативной помощи у пациентов и их родственников может быть ограничен. В настоящее время затруднительно однозначно определить, какие параметры качества конца жизни должны оцениваться и при каких условиях. Оценка таких параметров должна проводиться с привлечением социальных работников, психологов, паллиативных и иных профильных специалистов, с использованием корректных формулировок и поэтапного внедрения инструментов оценки. В целом данная тема дискутабельна в России, но для однозначного решения по каждому из параметров требуется проведение дополнительных исследований.

По итогам обсуждения все участники единогласно сошлись во мнении, что реализация проектов по внедрению концепции ценностно-ориентированной медицинской помощи, в т. ч. онкологической, актуальна во всем мире, что подтверждается исследованиями [26, 27, 32], включая Россию. В ряде стран медицинская помощь уже перенастраивается на новые ориентиры, первоочередно учитывающие ценности пациента [13, 21, 29]. Прогнозируется, что такой подход к формированию ЦОЗ неизбежен и в онкологии в связи с нарастающими изменениями в данной области. Переход от патерналистской модели оказания медицинской помощи к коллегиальному взаимодействию, тенденция смены ориентиров с суррогатных конечных точек на первичные конечные точки при одобрении препаратов в связи с зачастую минимальной

клинической эффективностью или улучшением качества жизни пациентов, увеличение финансовой токсичности онкологической помощи в целом — малая часть актуальных изменений, повлиявших и продолжающих оказывать влияние на организацию медицинской помощи в онкологии.

Примеры реализованных проектов по внедрению ЦОЗ в онкологии подтверждают обоснованность и перспективность смены парадигмы

Таблица 3. Стратегические ориентиры и приоритеты для реализации ценностно-ориентированного здравоохранения в онкологической практике

Область применения	№	Принципы и направления
Разработка методологических основ	1	Объективная оценка результатов лечения требует обязательного учета ключевых клинических характеристик (тип опухоли, стадия заболевания, полученный объем лечения, молекулярно-генетический профиль опухоли и другие факторы), что обеспечивает научно обоснованную стратификацию исходов
	2	Эффективное внедрение инструментов оценки исходов, сообщаемых пациентом (PROs), в клиническую практику требует их обязательной культурной и лингвистической валидации с учетом национальных традиций в восприятии болезни и особенностей медицинской коммуникации
	3	Актуальной задачей является создание этически обоснованных критериев оценки качества конца жизни, разработанных совместно с психологами, паллиативными и другими профильными специалистами
Создание цифровой инфраструктуры	4	Реализация здравоохранения, ориентированного на ценности пациента, диктует необходимость создания единой цифровой платформы, способной объединить разрозненные данные о пациентах и обеспечить сквозное отслеживание полного цикла лечения — от первичной диагностики до долгосрочных клинических исходов
Смена фокуса на ценности пациента	5	Нарастающая тенденция в онкологии оценки эффективности лечения по биологическим характеристикам опухоли требует смещения фокуса на показатели, имеющие непосредственное значение для пациента, где ключевыми критериями эффективности становятся достигнутое качество жизни пациента и клинически значимое увеличение ее продолжительности
Образование и развитие сообщества	6	Успешная реализация принципов ценностно-ориентированного здравоохранения в онкологии невозможна без налаженного взаимодействия между представителями разных медицинских специальностей и смежных профессий
	7	Ключевым элементом успешной реализации концепции ценностно-ориентированного здравоохранения является разработка и внедрение специализированных образовательных программ, направленных на формирование единого понимания его принципов как среди медицинских работников, так и среди пациентов
Стратегия, управление и регуляторика	8	Реализация проектов должна осуществляться пошагово, с предварительным тестированием и доработкой методик в условиях пилотных проектов перед их полномасштабным внедрением
	9	Реализация концепции требует создания системы постоянного мониторинга эффективности и периодического пересмотра методологических подходов с учетом накапливаемого клинического опыта и новых научных данных
	10	Оптимальная стратегия предполагает гармонизацию российских подходов с международными стандартами при сохранении возможности адаптации к уникальным организационным, экономическим и культурным особенностям национальной системы здравоохранения

Table 3. Strategic directions and priorities for implementing value-based healthcare in oncology practice

Domain	No	Directions and Key Recommendations
Methodological Development	1	Objective outcome assessment requires integration of key clinical characteristics (tumor type, stage, treatment volume, molecular profile) for scientifically valid outcome stratification.
	2	Effective PRO integration mandates rigorous cultural/linguistic validation accounting for national illness perception patterns and medical communication norms.
	3	Development of ethically-grounded end-of-life quality metrics through interdisciplinary collaboration with psychology, palliative care, and relevant specialists.
Digital Infrastructure	4	Implementation requires a unified digital platform integrating fragmented patient data and enabling end-to-end tracking from diagnosis through long-term outcomes.
Patient-Centered Focus	5	Shift from tumor-centric efficacy metrics toward patient-valued outcomes: quality of life and clinically meaningful survival extension.
Education & Community	6	Success requires established collaboration across medical specialties and allied health professions.
	7	Development of specialized educational programs fostering unified understanding among healthcare professionals and patients.
Governance & Strategy	8	Stepwise implementation with pilot testing and methodology refinement before full-scale deployment.
	9	Establish continuous effectiveness monitoring with periodic methodology revisions incorporating clinical experience and new evidence.
	10	Harmonize Russian approaches with international standards while maintaining adaptability to national healthcare system specifics.

в сторону ценностей пациентов [25]. А запланированные проекты в других странах позволяют провести анализ и корректировку проектов для реализации их в России [34]. При этом нормальной практикой считается учет особенностей систем здравоохранения внутри страны и оценка возможности реализации такой модели, как ЦОЗ [35–37]. Данный принцип учета особенностей внутри страны был проанализирован и в настоящем исследовании.

Помимо обозначенных выше проблем также обсуждались и другие возможные ограничения реализация концепции ЦОЗ: отсутствие корректного и единого понимания ключевых принципов данной модели, отсутствие унифицированных методик внедрения ЦОЗ подходов, низкая приверженность систематическому измерению результатов лечения пациентов медицинскими центрами и отсутствие стандартного набора экономических результатов.

Стратегические ориентиры и приоритеты

По итогам проведенных совещаний были сформулированы следующие ориентиры и приоритеты для внедрения ценностно-ориентированного подхода в онкологическую практику и планирования дальнейших исследований (табл. 3).

Заключение

В данной работе представлены результаты обзора международного опыта и позиция российских специалистов в отношении оценки возможности реализации проектов ценностно-ориентированного здравоохранения в области онкологии. Установлены ключевые особенности и потенциальные проблемы, которые могут возникнуть при проведении исследований ценностно-ориентированной медицинской помощи по профилю «онкология», учитывая особенности российского здравоохранения. Данная работа не только подчеркивает стороны, затрудняющие реализацию концепции ЦОЗ в российском здравоохранении, но и обращает внимание на необходимость формирования единого корректного представления о ЦОЗ как о структуре, ведущее место в которой занимают ценности главного участника всей системы здравоохранения — пациента.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Участие авторов
Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации. 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 the authors contributed equally to preparing the article for the publication. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate examination and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Консорциум ценностно-ориентированного здравоохранения. Ценностно-ориентированное здравоохранение.-URL: https://vbhc-consortium.ru/. [Consortium for Value-Based Healthcare. Value-based healthcare.-URL: https://vbhc-consortium.ru/ (in Rus)].
2. Хатьков И.Е., Минаева О.А., Домрачев С.А., et al. PROM — современный подход к оценке качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2022; 94(1): 122-128.-DOI: https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201343. [Khatkov I.E., Minaeva O.A., Domrachev S.A., et al. PROM a contemporary approach to assessing the quality of life of patients with cancer. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh)*. 2022; 94(1): 122-128.-DOI: https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201343 (In Rus)].
3. Мусина Н.З., Омельяновский В.В., Гостищев Р.В., et al. Концепция ценностноориентированного здравоохранения. Фармакоэкономика. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13(4): 438-451.-DOI: https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.042. [Musina N.Z., Omelyanovskiy V.V., Gostischev R.V., et al. Concept of value-based healthcare. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13(4): 438-451.-DOI: https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.042 (in Rus)].
4. International Consortium for Health Outcomes Measurement, ICHOM. ICHOM accreditation.-URL: https://www.ichom.org/.
5. Morgans A.K., van Bommel A.C.M., Stowell C., et al. Development of a standardized set of patient-centered outcomes for advanced prostate cancer: An international effort for a unified approach. *Eur Urol*. 2015; 68(5): 891-898.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.007.
6. Zerillo J.A., Schouwenburg M.G., van Bommel A.C.M, et al. An international collaborative standardizing a comprehensive patient-centered outcomes measurement set for colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2017; 3(5): 686-694.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0417.
7. Martin N.E., Massey L., Stowell C., et al. Defining a standard set of patient-centered outcomes for men with localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 67(3): 460-467.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.075.
8. Mak K.S., van Bommel A.C.M., Stowell C., et al. Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. *Eur Respir J*. 2016; 48(3): 852-860.-DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.02049-2015.

9. Ong W.L., Schouwenburg M.G., van Bommel A.C.M., et al. A standard set of value-based patient-centered outcomes for breast cancer: The international consortium for health outcomes measurement (ICHOM) initiative. *JAMA Oncol*. 2017; 3(5): 677-685.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4851.
10. de Ligt K.M., de Rooij B.H., Hedayati E., et al. International development of a patient-centered core outcome set for assessing health-related quality of life in metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2023; 198(2): 265-281.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-022-06827-6.
11. Shrestha A., Martin C., Burton M., et al. Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review. *Psycho-oncology*. 2019; 28(7): 1367-1380.-DOI: https://doi.org/10.1002/pon.5054.
12. Williams C.P., Miller-Sonet E., Nipp R.D., et al. Importance of quality-of-life priorities and preferences surrounding treatment decision making in patients with cancer and oncology clinicians. *Cancer*. 2020; 126(15): 3534-3541.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.32961.
13. Sherry A.D., Miller A.M., Parlapalli J.P., et al. Overall Survival and Quality-of-Life Superiority in Modern Phase 3 Oncology Trials: A Meta-Epidemiological Analysis. *JAMA Oncol*. Published online June 1, 2025.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.1002.
14. Young R.C. Value-based cancer care. *N Engl J Med*. 2015; 373(27): 2593-2595.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMp1508387.
15. Mathew A, Benny SJ, Boby JM, Sirohi B. Value-based care in systemic therapy: The Way forward. *Curr Oncol (Toronto, Ont)*. 2022; 29(8): 5792-5799.-DOI: https://doi.org/10.3390/curroncol29080456.
16. Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Критерии оценки клинической значимости применения противоопухолевой терапии.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_therapy/. [Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO). Criteria for evaluating the clinical significance of anticancer therapy.-URL: https://www.rosoncoweb.ru/standarts/criteria_evaluating_clinical_significance_therapy/ (in Rus)].
17. Value-Based Radiation Oncology (VBRO). The European SocieTy for Radiotherapy and Oncology.-URL: https://www.estro.org/Advocacy/ECF/Value-Based-HealthCare-(VBHC).
18. Lievens Y., Borras J.M., Grau C., Aggarwal A. Value-based radiotherapy: A new chapter of the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol*. 2021; 160: 236-239.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.05.007.
19. Borras J.M., Corral J., Aggarwal A., et al. Innovation, value and reimbursement in radiation and complex surgical oncology: Time to rethink. *Radiother Oncol*. 2022; 169: 114-123.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.08.002.
20. Allen C.J., Johnson F.M., In H., et al. Shifting the focus: Value-based care in surgical oncology. *Ann Surg Onco*. 2023; 30(7): 3871-3874.-DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-023-13369-8.
21. Sabet C.J., Jain B., Fayanju O.M. Implementing value-based health care in surgical oncology: A pathway to improved outcomes and efficiency. *JCO Oncol Pract*. Published online June 2025.-DOI: https://doi.org/10.1200/OP-25-00125.
22. Cox J.V., Sprandio J.D., Barkley R. Understanding and surviving the transition to value-based oncology. American Society of Clinical Oncology Educational Book. Published online 2013.-DOI: https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e361.
23. de Vasconcelos Silva A.C.P., Araujo B.M., Spiegel T., da Cunha Reis A. May value-based healthcare practices contribute to comprehensive care for cancer patients? A systematic literature review. *J Cancer Policy*. 2022; 34: 100350.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcpo.2022.100350.
24. García-Lorenzo B., Subijana A.G.L. de, Alayo I., Fullaondo-Zabala A. Health and economic outcomes for founding medicine on a comparable value: experiences from the VOICE Community in breast and lung cancer. *Int J Integr Care*. 2023; 23(S1).-DOI: https://doi.org/10.5334/ijic.ICIC23149.
25. García-Lorenzo B., Gorostiza A., Alayo I., et al. European value-based healthcare benchmarking: moving from theory to practice. *Eur J Public Health*. 2024; 34(1): 44-51.-DOI: https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad181.
26. Pramesh C.S., Badwe R.A., Bhoo-Pathy N., et al. Priorities for cancer research in low- and middle-income countries: a global perspective. *Nat Med*. 2022; 28(4): 649-657.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-022-01738-x.
27. Johansen N.J., Saunders C.M. Value-based care in the worldwide battle against cancer. *Cureus*. 2017; 9(2): e1039.-DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.1039.
28. Hales S., Chiu A., Husain A., et al. The quality of dying and death in cancer and its relationship to palliative care and place of death. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 48(5): 839-851.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.12.240.
29. Gutiérrez-Sánchez D., Gómez-García R., Roselló M.L.M., Cuesta-Vargas A.I. The quality of dying and death of advanced cancer patients in palliative care and its association with place of death and quality of care. *J Hosp Palliat Nurs*. 2021; 23(3): 264-270.-DOI: https://doi.org/10.1097/NJH.0000000000000752.
30. Pinto S., Lopes S., de Sousa A.B., et al. Patient and family preferences about place of end-of-life care and death: An umbrella review. *J Pain Symptom Manage*. 2024; 67(5): e439-e452.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2024.01.014.
31. Фадеева Е.В. Паллиативная помощь в России: состояние и проблемы. *Социологическая наука и социальная практика.* 2019; 7(3): 109-119.-DOI: https://doi.org/10.19181/snsp.2019.7.3.6692. [Fadeeva E.V. Palliative care in Russia: condition and problems. *Sociologicheskaja Nauka i Social'naja Praktika = Sociological Science and Social Practice*. 2019; 7(3): 109-119.-DOI: https://doi.org/10.19181/snsp.2019.7.3.6692 (in Rus)].
32. Cossio-Gil Y., Omara M., Watson C., et al. The Roadmap for implementing value-based healthcare in european university hospitals-consensus report and recommendations. *ISPOR*. 2022; 25(7): 1148-1156.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1355.
33. He W., Li M., Cao L., et al. Introducing value-based healthcare perspectives into hospital performance assessment: A scoping review. *J Evid-Based Med*. 2023; 16(2): 200-215.-DOI: https://doi.org/10.1111/jebm.12534.
34. Massa I., Ghignone F., Ugolini G., et al. Emilia-Romagna Surgical Colorectal Cancer Audit (ESCA): a value-based healthcare retro-prospective study to measure and improve the quality of surgical care in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2022; 37(7): 1727-1738.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00384-022-04203-w.
35. Pajewska M., Partyka O., Czerw A. Value based healthcare — principles and recommendations for organiza-

tional solutions in Poland. *Przeglad Epidemiologiczny*. 2020; 74(4): 707-715.-DOI: https://doi.org/10.32394/pe.74.62.

36. Makdisse M., Ramos P., Malheiro D., et al. Value-based healthcare in Latin America: a survey of 70 healthcare provider organisations from Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. *BMJ Open*. 2022; 12(6): e058198.-DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058198.
37. Kokko P., Kork A.A. Value-based healthcare logics and their implications for Nordic health policies. *Health Serv Manag Res*. 2021; 34(1): 3-12.-DOI: https://doi.org/10.1177/0951484820971457.

Поступила в редакцию / Received / 14.08.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 05.09.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 05.12.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Виталий Владимирович Омельяновский / Vitaly V. Omelyanovskiy / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1581-0703.
Юлия Андреевна Агафонова / Julia A. Agafonova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9465-0017.
Ильдар Индусович Хайруллин / Ildar I. Khayrullin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6182-915X.
Жанна Владимировна Хайлова / Zhanna V. Khailova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3258-0954.
Юрий Игоревич Комаров / Yuriy I. Komarov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3256-0451.
Кирилл Игоревич Киргизов / Kirill I. Kirgizov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2945-284X.
Сергей Анатольевич Иванов / Sergei 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.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616-006:575.224.234
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2485

© И.А. Демидова[1], С.Н. Алексахина[2], А.Е. Друй[3], Т.В. Кекеева[4], А.С. Мартьянов[2,5], Я.И. Третьякова[2], Н.А. Фирсова[2], М.Л. Филипенко[6], Г.А. Цаур[7,8], А.С. Цуканов[9], Е.Н. Имянитов[2,5]

Межлабораторный контроль качества тестирования мутаций в гене *BRAF*: опыт Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО)

[1]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[6]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация
[7]Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация
[8]Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», г. Екатеринбург, Российская Федерация
[9]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской, Москва, Российская Федерация

© Irina A. Demidova[1], Svetlana N. Aleksakhina[2], Alexander E. Druy[3], Tatyana V. Kekeeva[4], Alexandr S. Martianov[2,5], Yana I. Tretyakova[2], Natalia A. Firsova[2], Maksim L. Filipenko[6], Gregory A. Tsaur[7,8], Alexey S. Tsukanov[9], Evgeny N. Imyanitov[2,5]

Interlaboratory Quality Control of *BRAF* Mutation Testing: The Experience of the Russian Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology

[1]Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow, the Russian Federation
[2]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, the Russian Federation
[4]N.P. Bochkov Medical Genetics Research Center, Moscow, the Russian Federation
[5]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[6]Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, the Russian Federation
[7]Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation
[8]Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, the Russian Federation
[9]A.N. Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, the Russian Federation

Введение. Опухоли, содержащие мутацию в кодоне 600 гена *BRAF*, демонстрируют чувствительность к ингибиторам BRAF-киназы. Молекулярно-генетическое тестирование данного гена является неотъемлемым компонентом диагностических мероприятий, применяемых в отношении меланом кожи, карцином толстой кишки, легкого, щитовидной железы, а также некоторых других разновидностей опухолей. Частота мутаций *BRAF*, наблюдаемая у россий-

Introduction. Tumors harboring *BRAF* V600 mutations demonstrate sensitivity to *BRAF* kinase inhibitors. Molecular genetic testing for this mutation represents an essential diagnostic component for cutaneous melanoma, colorectal, lung, and thyroid carcinomas, among other malignancies. Reported *BRAF* mutation frequencies In Russian cutaneous melanoma patients range from 28 to 60 %, suggesting substantial interlaboratory variability in testing procedures.

ских пациентов с меланомой кожи, по данным различных публикаций, колеблется от 28 до 60 % — это указывает на высокую вероятность межлабораторных вариаций в процедуре тестирования.

Цель. Оценка качества тестирования мутаций *BRAF* в различных лабораториях.

Материалы и методы. Для организации контроля качества определения *BRAF*-статуса в меланомах была подготовлена панель из 15 образцов опухолей, которые продемонстрировали идентичные результаты молекулярно-генетического анализа в двух референсных лабораториях Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО).

Результаты. Панель была предложена 13 лабораториям, которые выразили предварительный интерес к участию в данном проекте. 10 лабораторий подтвердили согласие принять образцы в работу, четыре из которых продемонстрировали удовлетворительные результаты тестирования: одна лаборатория правильно определила статус *BRAF* во всех предоставленных образцах и три лаборатории ошиблись в одном из тестов. Не было зафиксировано ни одного ложноположительного результата. К основным причинам неудовлетворительных итогов относились несоблюдение заранее оговоренного двухнедельного срока тестирования (две лаборатории), три и более ложноотрицательных результата (три лаборатории) и отказ принять в работу более половины образцов вследствие недоступности процедуры диссекции опухолевых клеток (одна лаборатория).

Выводы. По итогам данной инициативы, можно сделать вывод о наличии существенных межлабораторных вариаций в отношении качества молекулярно-генетических исследований. Необходимы дальнейшие усилия, которые позволят снизить риск ошибок при тестировании биологического материала на предмет наличия мутаций.

Ключевые слова: мутации гена BRAF; молекулярная онкология; контроль качества

Для цитирования: Демидова И.А., Алексахина С.Н., Друй А.Е., Кекеева Т.В., Мартьянов А.С., Третьякова Я.И., Фирсова Н.А., Филипенко М.Л., Цаур Г.А., Цуканов А.С., Имянитов Е.Н. Межлабораторный контроль качества тестирования мутаций в гене *BRAF*: опыт Межрегиональной общественной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО). *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1238-1244.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2485

Aim. To assess the quality of *BRAF* mutation testing across various diagnostic laboratories.

Materials and Methods. A quality control panel comprised 15 melanoma samples with concordant *BRAF* status confirmed by two reference laboratories of the Russian Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology.

Results. The samples were distributed to 13 laboratories expressing preliminary interest in participation. Ten laboratories accepted the samples for analysis. Four demonstrated satisfactory performance: one laboratory achieved 100 % concordance, while three made a single testing error. No false-positive results were recorded. Primary reasons for unsatisfactory performance included failure to meet the predefined 2-week testing deadline (two laboratories), ≥ 2 false-negative results (three laboratories), and refusal to process >50 % of samples due to unavailable tumor dissection capabilities (one laboratory).

Conclusion. This initiative reveals significant quality variations in molecular genetic testing across laboratories, highlighting the need for further efforts to reduce diagnostic errors in mutation analysis.

Keywords: *BRAF* gene mutations; molecular oncology; quality control

For Citation: Irina A. Demidova, Svetlana N. Aleksakhina, Alexander E. Druy, Tatyana V. Kekeeva, Alexandr S. Martianov, Yana I. Tretyakova, Natalia A. Firsova, Maksim L. Filipenko, Gregory A. Tsaur, Alexey S. Tsukanov, Evgeny N. Imyanitov. Interlaboratory quality Control of mutation testing in the *BRAF* gene: experience Interregional Public Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology (MOO OMGO). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1238-1244.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2485

✉ Контакты: Имянитов Евгений Наумович, evgeny@imyanitov.spb.ru

Введение

Мутации в кодоне 600 гена *BRAF* были открыты в 2002 г. в результате направленного поиска активирующих событий в генах, кодирующих протеинкиназы [1]. Дальнейшие исследования установили, что нарушения *BRAF* характерны для меланом кожи, карцином толстой кишки, легкого, щитовидной железы, а также отдельных разновидностей глиом, волосато-клеточного лейкоза и некоторых других категорий опухолей [2]. На основании этих данных были разработаны таргетные ингибиторы *BRAF* — вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб [3], которые, как правило, применяются в комбинации с другими лекарственными средствами; при этом выбор «компаньона» обычно зависит от типа опухоли [4, 5]. Примечательно, что FDA присвоила мутации *BRAF* V600E статус «агностической» мишени [5].

Мутации *BRAF* могут затрагивать экзоны 11 и 15, при этом они подразделяются на три класса в зависимости от их функциональной роли [6]. Существенно, что в настоящий момент только мутации т. н. первого класса, а именно аминокислотные замены, затрагивающие кодон 600, являются мишенью для терапии *BRAF*-ингибиторами. По-видимому, исследование *BRAF* является самым доступным тестом в онкологии, т. к. анализу подлежит всего один триплет нуклеотидов. В то же время некоторую трудность для аллель-специфических ПЦР-тестов представляет определенное разнообразие этих мутаций: в то время как около 90 % замен приходится на

V600E и 10 % на V600K, в отдельных редких случаях наблюдаются мутации V600R, V600M, V600D и V600G [6]. Следует признать, что полный спектр мутаций *BRAF* V600 покрывается не всеми существующими диагностическими наборами [7, 8].

Наиболее изученными в отношении статуса гена *BRAF* являются меланомы кожи. Повышенная встречаемость мутаций *BRAF* V600 наблюдается в меланомах, расположенных на наиболее чувствительных к УФ-ожогам участках кожи, а также у пациентов молодого возраста [9]. Тем не менее, различия в характеристиках больных не могут полностью объяснить вариации в частотах выявления мутаций в гене *BRAF* у российских пациентов. Действительно, анализ исследований, опубликованных отечественными специалистами, демонстрирует колебание частот мутаций *BRAF* V600 от 28 до 60 % [9–13]. Вероятно, на подобный показатель влияют различные технические аспекты лабораторного анализа нарушений в гене *BRAF*. Межрегиональной общественной организацией молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО) была предпринята попытка оценить качество тестирования мутаций *BRAF* в различных лабораториях.

Материалы и методы

Контрольные образцы были приготовлены в специализированном патоморфологическом отделении референсного класса с соблюдением правил первичной преаналитической обработки и верифицированы квалифицированным онкопатологом. Биологический материал предоставлялся в виде четырех 10-микронных срезов на предметных стеклах. Один срез предназначался для окрашивания гематоксилином и эозином с целью визуализации клеток меланомы, три остальных — для диссекции опухолевых клеток и выделения ДНК. Мутационный статус гена *BRAF* был определен в двух молекулярно-генетических лабораториях экспертного класса: в первой — с помощью коммерческих наборов, имеющих регистрацию на территории РФ (cobas *BRAF* V600 Mutation Test (Roche Diagnostics) и *BRAF* Codon 600 Mutation Analysis Kit II (EntroGen); во второй — с помощью валидированной панели для высокопроизводительного секвенирования. В комплект контрольных опухолей были включены образцы без мутаций, а также случаи с мутациями *BRAF* V600E, V600K и V600R. Существенно, что для рассылки были выбраны только те случаи, которые не вызвали никаких проблем в отношении выделения ДНК, а также при определении статуса *BRAF* ни в одной из участвовавших в подготовке образцов лабораторий.

Результаты

Интерес к участию в раунде высказали руководители 13 лабораторий, предварительно оповещенных персоналом МОО ОМГО по электронной почте с целью подтверждения готовности к прохождению контроля качества тестирования *BRAF*. В письме содержались сведения о данной инициативе, требования к срокам выполнения тестирования и форме выдачи результатов, а также другие информационные материалы. Десять лабораторий подтвердили участие в проекте. Пять лабораторий из десяти расположены на базе специализированных онкологических учреждений (две — в единой структуре с патологоанатомическими отделениями, три — в составе клинико-диагностической лаборатории), две лаборатории работают на базе крупных многопрофильных клиник, две — в коммерческих медицинских организациях, одна — в составе регионального медико-генетического центра. Девять из десяти лабораторий можно отнести к высокопотоковым, т. е. выполняющим более 1500 молекулярно-генетических исследований в год (в т. ч. более 300 исследований мутаций гена *BRAF*).

В каждую из 10 лабораторий-участников был выслан набор, состоящий из 15 образцов; помимо этого, были приложены развернутые инструкции. Даты поступления материала были подтверждены как курьерской службой, так и персоналом лабораторий. В объявленных правилах раунда контроля качества был оговорен 14-дневный срок тестирования, исчисляемый с момента получения материала лабораторией. Этот срок, общепринятый в аналогичных международных программах по контролю качества тестирования отдельных мутаций, учитывает не только время на подготовку материала и выполнение молекулярно-генетического теста (ориентировочно три-пять рабочих дней), но и возможность дополнительного анализа отдельных образцов. Несмотря на столь упрощенные требования к срокам тестирования, две лаборатории не справились со своевременным предоставлением результатов. Срок выполнения исследований восьми лабораторий, приславших результаты в указанные временные интервалы, варьировал от 4 до 10 рабочих дней и составил, в среднем, 7,6 рабочих дней, что является, в целом, приемлемым показателем.

Первый этап — оценка пригодности образцов для молекулярно-генетического тестирования — проводился во всех лабораториях, приславших результаты в оговоренные сроки. В учреждениях по-разному отнеслись к необходимости процедуры диссекции опухолевых клеток. В четырех лабораториях макродиссек-

ция проводилась для всех образцов, в то время как в трех коллективах данная манипуляция выполнялось только для меланом с содержанием опухолевых клеток менее 50 %. Одна лаборатория вообще не проводила макродиссекцию и не приняла в работу восемь образцов из 15 (во всех случаях, когда количество опухолевой ткани было менее 20 %). Такой подход был расценен как грубая ошибка.

Все лаборатории указали наименование и производителя наборов реагентов, которые использовались для выделения ДНК (табл. 1). Информация об эффективности выделения нуклеиновых кислот была предоставлена шестью лабораториями из восьми, при этом только пять предоставили количественные показатели. Следует прокомментировать, что даже если ПЦР-набор для детекции мутаций не предусматривает необходимость измерения концентрации ДНК; такие измерения должны проводиться в рамках внутреннего контроля качества выполнения лабораторных процедур. Существенно, что все ПЦР-наборы, используемые лабораториями для детекции мутаций *BRAF*, в своих инструкциях указывают необходимое количество/концентрацию ДНК для успешного выполнения исследования. В целом отмечались существенные межлабораторные колебания в количестве выделенной ДНК, что свидетельствует о существовании определенных технических затруднений в отношении данной процедуры.

Для проведения *BRAF*-тестирования все лаборатории использовали наборы реагентов на основе ПЦР, имеющие регистрационное удостоверение Росздравнадзора (табл. 2). Следует отдельно прокомментировать, что три лаборатории выбрали для работы набор cobas *BRAF* V600 Mutation Test (Roche Diagnostics), который не может выявлять включенную в панель мутацию *BRAF* V600R. Оценку качества тестирования в этом случае проводили не по 15, а по 14 контрольным образцам.

Не было зафиксировано ни одного ложноположительного результата, что указывает на неукоснительное соблюдение мер по предотвращению ПЦР-контаминации всеми участвующими лабораториями. Только одна лаборатория правильно определила статус *BRAF* во всех предоставленных образцах. Еще одна лаборатория ошиблась в одном из 15 тестов. Две лаборатории, применявшие набор cobas *BRAF* V600 Mutation Test (Roche Diagnostics), получили неправильные результаты тестирования в одном из 14 тестов, доступных для данной тест-системы; при этом, в полном соответствии с ограничениями данного набора, они расценили образец с заменой *BRAF* V600R как меланому, которая не содержит значимых мутаций. Три лаборатории представили два и более ложноотрицательных результатов. Наибольшие трудности вызвали образцы с относительно низким содержанием опухолевых клеток. Вероятно, это связано с тем, что аналитическая чувствительность коммерческих наборов, определяемая на искусственных образцах биологического материала, зачастую не соответствует чувствительности при работе с реальными опухолями.

Оценка правильности формирования заключений по результатам анализа, в отличие от анализа параметров, перечисленных выше, носит несколько субъективный характер. Это связано с отсутствием официальных отечественных требований к формированию заключений по результатам молекулярных тестов и в целом несколько неопределенной правовой базой, регулирующей проведение молекулярно-генетических исследований в онкологии и онкогематологии. К несомненным ошибкам следует отнести недостаточность описания используемых наборов для *BRAF*-тестирования: в частности,

Таблица 1. Наборы, использовавшиеся для выделения ДНК в рамках проекта по контролю качества *BRAF*-тестирования

Производитель и название набора	Количество лабораторий, использовавших набор
Roche Diagnostics: cobas® DNA Sample Preparation Kit	4
ТестГен: набор для выделения ДНК человека из фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей (ДНК-ТКАНЬ-Ф)	3
Евроген (НОМОТЕК): набор реагентов для выделения ДНК человека из срезов с FFPE-блоков для диагностики *in vitro*	1

Table 1. DNA extraction kits used in the BRAF testing quality control project

Manufacturer and kit name	Number of participating laboratories
Roche Diagnostics: cobas® DNA Sample Preparation Kit	4
TestGen: A kit for the isolation of human genomic DNA from formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissues (DNA-TISSUE-F)	3
Evrogen: Reagent sets for in vitro diagnostic (IVD) use to isolate human DNA from FFPE tissue sections	1

Таблица 2. Наборы реагентов, использовавшиеся для выявления мутаций BRAF в рамках проекта по контролю качества *BRAF*-тестирования

Производитель и название набора	Количество лабораторий, использовавших набор*
ТестГен: Набор Тест-*BRAF*-мульти	3
Roche Diagnostics: cobas *BRAF* V600 Mutation Test	3
Биолинк: набор реагентов для диагностики *in vitro* для выявления мутации V600E в гене *BRAF* методом ПЦР в режиме реального времени	1*
EntroGen: *BRAF* Codon 600 Mutation Analysis Kit II	2*

*Одна из лабораторий заявила об использовании двух наборов (Биолинк / *BRAF* V600E и EntroGen / *BRAF* V600E/K/D/R/M).

Table 2. Reagent kits used for BRAF mutation detection in the quality control project

Manufacturer and kit name	Number of participating laboratories*
TestGen: Test-BRAF-multi	3
Roche Diagnostics: cobas® *BRAF* V600 Mutation Test	3
Biolink: Real-time PCR kit for in vitro detection of BRAF V600E mutation	1*
EntroGen: *BRAF* Codon 600 Mutation Analysis Kit II	2*

*One laboratory reported using two kits (Biolink for V600E and EntroGen for V600E/K/D/R/M).

каждая из применяемых тест-систем (табл. 2) имеет определенные ограничения по спектру выявляемых мутаций и по проценту опухолевых клеток. Соответствующие комментарии, несомненно, должны отражаться в бланке результатов анализа — они могут иметь существенную медицинскую значимость, например в случае отрицательных результатов анализа мутаций в гене *BRAF*.

Обсуждение

Результаты раунда контроля качества тестирования мутаций в гене *BRAF* представляются несколько неожиданными: по существу, лишь одна из участвующих лабораторий безупречно справилась с анализом панели контрольных образцов, а шесть из восьми лабораторий, своевременно предоставивших результаты, *de facto* не выявили мишени для таргетной терапии в двух и более случаях! По-видимому, именно этим можно объяснить низкую выявляемость мутаций *BRAF*, отраженную в ряде отечественных исследований [12, 13]. *BRAF*-анализ является самым простым тестом в онкологии, т. к. в данном случае исследуется лишь один кодон. Подавляющее большинство других генов, которые анализируются при решении вопроса об индивидуализации терапии, имеют более разнообразный спектр повреждений — в качестве примеров можно привести *EGFR, KRAS, NRAS, PIK3CA* и т. д.

Разумеется, любая инициатива по формированию панели контрольных образцов подразумевает преднамеренное включение не только «простых», но и «трудных» случаев. Например, организаторами проекта были сознательно включены единичные образцы с невысоким содержанием опухолевых клеток. Помимо этого, данная панель содержала случай с относительно редкой мутацией — *BRAF* V600R. По-видимому, одной из несомненных рекомендаций по итогам данного проекта является предложение по отказу от диагностических наборов, которые выявляют неполный спектр клинически значимых мутаций. Еще одним очевидным выводом представляется наличие многочисленных свидетельств о недостаточной синхронизации процедур морфологического анализа и молекулярно-генетического тестирования. Например, в панель контрольных образцов сознательно был включен случай базальноклеточной карциномы, т. е. опухоли, которая не является меланомой и не нуждается в тестировании *BRAF*, однако многие лаборатории не уделили никакого внимания этому факту. Если подтверждение морфологического диагноза не является обязательным компонентом молекулярно-генетической диагностики, то адекватная визуализация и диссекция опухолевых клеток представляются абсолютно необходимыми условиями для правильного выполнения тестов. По-видимому, именно недостатки в этом компоненте процесса тестирования мутаций оказались главным источником ошибок.

В нашей стране уже существуют десятки лабораторий, которые занимаются молекулярно-генетической диагностикой в онкологии. Их количество многократно превышает потребности — исходя из показателей онкологической заболеваемости, общее количество пациентов, которые должны проходить тестирование мутаций, вряд ли превышает сто тысяч случаев в год [14]. Никаких рекомендаций по организации подобных лабораторий пока не существует — многие молекулярно-генетические сервисы

предоставляются патологоанатомическими отделениями, клинико-диагностическими лабораториями, коллективами, специализирующимися на ПЦР-диагностике инфекций, и т. д. Результаты, полученные в ходе данного проекта, свидетельствуют о недостаточной онкологической и молекулярно-генетической эрудиции специалистов, вовлеченных в процесс тестирования гена *BRAF*. Именно этим можно объяснить неоптимальный выбор тест-систем, отсутствие внутреннего контроля процедур выделения ДНК и качества тестирования, плохую синхронизацию морфологических и молекулярно-генетических компонентов анализа, существенные недостатки в формировании бланков заключений и т. д.

Заключение

По итогам данного проекта можно высказать ряд соображений. Во-первых, нет никакой необходимости выполнять *BRAF*-тестирование в тех учреждениях, которые не имеют для этого компетенций и инфраструктуры. В Российской Федерации действует система межтерриториальных расчетов в отношении услуг, предоставляемых в рамках ОМС. Недостатки в *BRAF*-тестировании имеют критическое значение для судеб пациентов, которые не получают исключительно эффективное лечение вследствие ошибок в диагностике, поэтому при любых сомнениях лучше воспользоваться услугами тех лабораторий, которые выполняют данную процедуру безупречно. Во-вторых, многие из нюансов молекулярно-генетической диагностики, в частности требования к оборудованию и персоналу лабораторий, особенности организации процедур внешнего и внутреннего контроля качества, правила формирования бланка заключений и т. д., требуют открытого обсуждения в рамках профессионального сообщества. Межрегиональная общественная организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии (МОО ОМГО) приглашает присоединиться к данной дискуссии, например, в рамках публикации комментариев и предложений на страницах журнала «Вопросы онкологии».

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

Финансирование
Работа А.С. Мартьянова (участие в подготовке и тестировании контрольных образцов) была поддержана грантом РНФ 23-15-00461.
Funding
The work of A.S. Martianov (involvement in the preparation and testing of control samples) was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-15-00461).

Соблюдение правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.
Compliance with the rules of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. Written informed consent was obtained from all participants for the publication of their data.

Участие авторов
Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.
Authors' contributions
All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Davies H., Bignell G.R., Cox C., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002; 417(6892): 949-54.-DOI: https://doi.org/10.1038/nature00766.
2. Roa P., Bremer N.V., Foglizzo V., Cocco E. Mutations in the serine/threonine kinase BRAF: oncogenic drivers in solid tumors. *Cancers* (Basel). 2024; 16(6): 1215.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers16061215.
3. Halle B.R., Johnson D.B. Defining and targeting BRAF mutations in solid tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2021; 22(4): 30.-DOI: https://doi.org/10.1007/s11864-021-00827-2.
4. Gouda M.A., Subbiah V. Precision oncology for BRAF-mutant cancers with BRAF and MEK inhibitors: from melanoma to tissue-agnostic therapy. *ESMO Open*. 2023; 8(2): 100788.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100788.
5. Aleksakhina S.N., Ivantsov A.O., Imyanitov E.N. Agnostic Administration of targeted anticancer drugs: Looking for a balance between hype and caution. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(7): 4094.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25074094.
6. Imyanitov E.N., Mitiushkina N.V., Kuligina E.S., et al. Pathways and targeting avenues of BRAF in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2024; 28(7): 613-622.-DOI: https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2374742.
7. Heinzerling L., Kühnapfel S., Meckbach D., et al. Rare BRAF mutations in melanoma patients: implications for molecular testing in clinical practice. *Br J Cancer*. 2013; 108(10): 2164-71.-DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.2013.143.
8. Qu K., Pan Q., Zhang X., et al. Detection of BRAF V600 mutations in metastatic melanoma: comparison of the Cobas 4800 and Sanger sequencing assays. *J Mol Diagn*. 2013; 15(6): 790-5.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.07.003.
9. Bauer J., Büttner P., Murali R., et al. BRAF mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011; 24(2): 345-51.-DOI: https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00837.x.
10. Frank G.A., Aleksakhina S.N., Zavalishina L.E., et al. BRAF and NRAS mutations In Russian melanoma patients: results of a nationwide study. *Melanoma Res*. 2016; 26(5): 442-7.-DOI: https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000278.

11. Кит О.И., Водолажский Д.И., Ефимова И.Ю., et al. Связь клинико-морфологических особенностей и мутационного статуса гена BRAF в качестве прогностического фактора у больных меланомой кожи. *Медицинская генетика*. 2016; 15(6): 19-24. [Kit O.I., Vodolazhsky D.I., Efimova I.Yu., et al. Relationship of clinical and morphological features and mutational status of the BRAF gene as a prognostic factor in patients with skin melanoma. *Medical Genetics*. 2016; 15(6): 19-24 (In Rus)].
12. Орлова К.В., Демидов Л.В. Распространенность различных подтипов мутации в гене BRAF у пациентов с метастатической меланомой в России на основании собственных исследований. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20(22): 38-40.-DOI: https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-22-38-40. [Orlova K.V., Demidov L.V. Prevalence of various subtypes of mutation in the BRAF gene in patients with metastatic melanoma In Russia based on their own research. *Effective Pharmacotherapy*. 2024; 20(22): 38-40.-DOI: https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-22-38-40 (In Rus)].
13. Титов К.С., Сорокина М.В., Лебедев С.С., et al. Взаимосвязь клинико-морфологических параметров с BRAF-статусом опухоли у пациентов с меланомой кожи I стадии. *Вестник медицинского института «РЕА-ВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2024; 14(3): 74-82.-URL: https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.CLIN.2. [Titov K.S., Sorokina M.V., Lebedev S.S., et al. The relationship of clinical and morphological parameters with the BRAF status of the tumor in patients with stage I skin melanoma. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2024; 14(3): 74-82.-DOI: https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.3.CLIN.2 (In Rus)].
14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., Malignant neoplasms In Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2024; 276 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 05.09.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 14.09.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах /Author Information / ORCID

Ирина Анатольевна Демидова / Irina A. Demidova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4971-9852; eLibrary SPIN: e87409; Researcher ID (WOS): ABF-9785-2021.

Светлана Николаевна Алексахина / Svetlana N. Aleksakhina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2149-7728; eLibrary SPIN: e750374; Author ID (Scopus): 36010273200; Researcher ID (WOS): B-2136-2013.

Александр Евгеньевич Друй / Alexander E. Druy / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1308-8622; eLibrary SPIN: e750374; Author ID (Scopus): 55642317400; Researcher ID (WOS): AAK-2783-2020.

Татьяна Владимировна Кекеева / Tatyana V. Kekeeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6759-2598; eLibrary SPIN: e158184; Author ID (Scopus): 6504697033; Researcher ID (WOS): D-1647-2012.

Александр Сергеевич Мартьянов / Aleksandr S. Martianov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7690-8328; eLibrary SPIN: e1072414; Author ID (Scopus): 57219310050; Researcher ID (WOS): AAV-2949-2021.

Яна Игоревна Третьякова / Yana I. Tretyakova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0005-8640-0789; Researcher ID (WOS): OFN-9045-2025.

Наталия Андреевна Фирсова / Natalia A. Firsova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-7235-3999; Researcher ID (WOS): OFN-8713-2025.

Максим Леонидович Филипенко / Maksim L. Filipenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8950-5368; eLibrary SPIN: e88404; Researcher ID (WOS): AAU-9552-2020.

Григорий Анатольевич Цаур / Gregory A. Tsaur / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9881-6221; eLibrary SPIN: e196672; Author ID (Scopus): 35077826200; Researcher ID (WOS): AAD-1991-2019.

Алексей Сергеевич Цуканов / Alexey S. Tsukanov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8571-7462; eLibrary SPIN: e184780; Author ID (Scopus): 56108852700; Researcher ID (WOS): I-9729-2014.

Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891; eLibrary SPIN: e85179; Researcher ID (WOS): ABG-8619-2021.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 615.849-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2310

© *И.А. Курносов[1], П.В. Балахнин[1], Д.А. Гуляев[1,2,3], Д.Р. Субботина[1], В.И. Малькевич[1], А.Л. Муравцева[1], А.С. Шмелев[1], В.Ю. Чиркин[2], И.А. Буровик[1], С.С. Багненко[1,4], А.М. Беляев[1,3]*

Плоскодетекторная компьютерная томография: новые возможности нейронавигации в режиме реального времени при проведении стереотаксической биопсии новообразований головного мозга*

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Ivan A. Kurnosov[1], Pavel V. Balakhnin[1], Dmitry A. Gulyaev[1,2,3], Darya R. Subbotina[1], Vasilii I. Malkevich[1], Anastasia L. Muravtseva[1], Aleksei S. Shmelev[1], Vladislav Yu. Chirkin[2], Ilya A. Burovik[1], Sergey S. Bagnenko[1,4], Alexey M. Belyaev[1,3]*

Flat-Detector Computed Tomography: Advancing Real-Time Neuronavigation for Stereotactic Brain Tumor Biopsy

[1]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
[4]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Для стереотаксической биопсии (СТБ) опухолей головного мозга широко используются две технологии, основанные на принципах рамной и безрамной навигации. Недостатком обеих является отсутствие визуализации в режиме реального времени как целевой опухоли, так и устанавливаемой в нее биопсийной иглы.

Цель. Оценить техническую эффективность, безопасность, преимущества и недостатки проведения СТБ опухолей головного мозга под контролем ПДКТ (плоскодетекторной компьютерной томографии) в режиме реального времени.

Материалы и методы. В период с декабря 2021 по декабрь 2024 г. СТБ под ПДКТ-контролем выполнили 99 пациентам (46 мужчинам и 53 женщинам). Медианный возраст больных составил 56 (46; 68) лет. Операции осуществляли с использованием ангиографической установки Artis Zee Floor (Siemens, Германия), оснащенной плоским 16-битным цифровым детектором размерами 40 × 30 см с использованием различных режимов контрастирования. Анализ полученных ПДКТ-изображений производили с применением штатного программного пакета InSpace, а построение траекторий таргетирования — пакета iGuide Needle Guidance. Введение биопсийной иглы в целевую опухоль выполняли под контролем двухпроекционного лазерного наведения и режима дополненной рентгеноскопии. После извлечения иглы производили контрольное

Introduction. Stereotactic brain tumor biopsy (STB) currently relies on two primary navigation technologies: frame-based and frameless systems. A significant limitation of both approaches is the inability to visualize the target tumor and biopsy needle in real-time during needle insertion.

Aim. To evaluate the technical efficacy, safety, advantages, and limitations of performing STB under real-time flat-panel detector computed tomography (FDCT) guidance.

Materials and Methods. Between December 2021 and December 2024, 99 patients (46 men, 53 women; median age 56 [46; 68] years) underwent FDCT-guided STB. Procedures were performed using an Artis Zee Floor angiographic system (Siemens, Germany) equipped with a 16-bit digital detector (40 × 30 cm) and utilizing various contrast enhancement techniques. The acquired FDCT images were analyzed using the standard InSpace software package, and trajectory planning was conducted with the iGuide Needle Guidance application. Biopsy needle insertion was performed under two-projection laser guidance and augmented fluoroscopy control. Post-procedural FDCT scans were obtained to confirm technical success and diagnose potential complications.

* Статья содержит онлайн-приложение полного перевода статьи на английский язык https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/6-25-Flat-Detector-Computed

ПДКТ-сканирование для оценки технической эффективности забора биопсийного материала и диагностики возможных осложнений.

Результаты. Медианный объем целевой опухоли составил 6,9 (2,4; 16,6) мл, медианная длина трассы таргетирования — 47,5 (38; 56) мм. Гистологический материал был получен в 98 % случаев, в результате чего были диагностированы 62 глиальные опухоли, 25 лимфом, пять демиелинизирующих процессов, три энцефалита, один метастаз аденокарциномы без первичного очага и одна болезнь Эрдгейма — Честера. Медиана продолжительности процедуры составила 53 (43; 65) мин. Осложнения возникли у трех (3 %) пациентов в виде двух случаев внутричерепных кровоизлияний, диагностированных и устраненных во время процедуры СТБ, и одного случая стойкого неврологического дефицита. Летальных исходов не было.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало высокую диагностическую эффективность и безопасность СТБ опухолей головного мозга под ПДКТ-контролем. Предложенный метод не имеет ограничений рамной и безрамной СТБ, обеспечивая надежное интраоперационное планирование траектории таргетирования, высококачественную нейровизуализацию и нейронавигацию в режиме реального времени, а также интраоперационную диагностику потенциальных осложнений с возможностью их своевременного устранения.

Ключевые слова: стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга; нейровизуализация; нейронавигация; плоскодетекторная компьютерная томография; ПДКТ

Для цитирования: Курносов И.А., Балахнин П.В., Гуляев Д.А., Субботина Д.Р., Малькевич В.И., Муравцева А.Л., Шмелев А.С., Чиркин В.Ю., Буровик И.А., Багненко С.С., Беляев А.М. Плоскодетекторная компьютерная томография: новые возможности нейронавигации в режиме реального времени при проведении стереотаксической биопсии новообразований головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2025. 71(6): 1245-1259.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2310

Results. The median target tumor volume was 6.9 [2.4; 16.6] ml, with a median targeting path length of 47.5 [38; 56] mm. Histological material was successfully obtained in 98% of cases, yielding diagnoses of 62 gliomas, 25 lymphomas, 5 demyelinating processes, 3 encephalitis cases, one adenocarcinoma metastasis of unknown primary, and one case of Erdheim-Chester disease. The median procedure duration was 53 [43; 65] minutes. Complications occurred in 3 (3%) patients, including two cases of intracranial hemorrhage (promptly diagnosed and managed during the procedure) and one case of persistent neurological deficit. No mortality was recorded.

Conclusion. This study demonstrates high diagnostic efficacy and safety of FDCT-guided STB. This technique overcomes the principal limitations of frame-based and frameless STB by providing reliable intraoperative trajectory planning, high-quality real-time neuroimaging and neuronavigation, and immediate complication detection with potential for timely intervention.

Keywords: stereotactic biopsy of brain tumors; neuroimaging; neuronavigation; flat-detector computed tomography; FDCT

For Citation: Ivan A. Kurnosov, Pavel V. Balakhnin, Dmitry A. Gulyaev, Darya R. Subbotina, Vasilii I. Malkevich, Anastasia L. Muravtseva, Aleksei S. Shmelev, Vladislav Yu. Chirkin, Ilya A. Burovik, Sergey S. Bagnenko, Alexey M. Belyaev. Flat-detector computed tomography: Advancing real-time neuronavigation for stereotactic brain tumor biopsy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1245-1259.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2310

✉ Контакты: Курносов Иван Александрович, ivkurnosov@gmail.com

Введение

Биопсия с последующим гистологическим и молекулярно-генетическим исследованием играет ключевую роль в диагностике и лечении первичных опухолей головного мозга, таких как астроцитомы, глиомы [1], лимфомы [2] и др. Данная хирургическая операция может потребоваться для определения молекулярно-генетического профиля интракраниальных метастазов в случаях невыявленного первичного очага, изолированного метастатического поражения головного мозга, первично-множественного рака, а также для назначения таргетной терапии [3]. Оптимальным материалом для проведения гистологического исследования является опухолевая ткань, удаленная во время радикального открытого (или эндоскопического) хирургического вмешательства, однако показания к таким операциям ограничены солитарными резектабельными интрапаренхиматозными (или внутрижелудочковыми) новообразованиями [1]. В случаях глубоко располагающихся опухолей (базальные ганглии, ствол мозга и т. д.), опухолей, локализующихся в функционально значимых зонах (моторная кора и т. д.), при подозрении на лимфомы, а также при мультифокальном или диффузно-инфильтративном росте с целью забора материала, как правило, используют стереотаксическую (игольную) биопсию (СТБ) [1–3].

В настоящее время для проведения СТБ широко применяется два вида навигационных нейрохирургических технологий — рамная стереотаксическая навигация (с использованием рамок Leksell (Elekta, Стокгольм, Швеция) и Cosman–Roberts–Wells (Radionics, Берлингтон, США) и безрамная навигация на основе систем оптического слежения (Stealthstation (Medtronic, Дублин, Ирландия) и BrainLAB (Brainlab, Мюнхен, Германия) [4–6].

Главным недостатком обеих технологий является то, что продвижение иглы в головном мозге и забор тканей осуществляется без непосредственного визуального контроля. Поэтому оценить правильное расположение иглы, как в опухоли, так и в критических структурах головного мозга во время процедуры, практически невозможно [1]. Смещение мозга в связи с утечкой ликвора (после вскрытия твердой мозговой оболочки (ТМО) или искривление самой иглы

в процессе ее продвижения не регистрируется и не отражается на мониторах как при использовании рамной, так и безрамной навигации [1]. В процессе проведения биопсии практически невозможно оценить потенциальные осложнения процедуры, такие как нецелевой забор ткани мозга или получение опухоли из зоны некроза (неинформативная биопсия), а также развитие кровотечения в виде внутриопухолевого кровоизлияния, внутрижелудочковой гематомы или подтекания крови по пункционному каналу [1, 7]. Для подтверждения целевого забора ткани, а также для диагностики/исключения осложнений требуется транспортировка пациента, находящегося в наркозе, в кабинет лучевой диагностики и проведение еще одного сканирования, что затруднительно в реальной клинической практике [1].

Основными осложнениями СТБ являются неинформативный забор ткани, не позволяющий верифицировать опухоль и требующий повторного вмешательства, а также клинически значимое внутриопухолевое кровоизлияние в месте забора материала [7, 8]. В опубликованном недавно метаанализе проведено сравнение результатов рамной и безрамной биопсии опухолей головного мозга диаметром более 10 мм, которое не обнаружило статистически достоверной разницы как в диагностической ценности (от 84,0 до 100 % и от 86,6 до 100 % соответственно), так и в числе клинически значимых кровоизлияний (от 5,1 до 14,2 % и от 2,4 до 17,8 % соответственно), частоте стойкого неврологического дефицита (от 2,8 до 13,9 % и от 1,3 до 15,4 % соответственно) и смертности (от 1,2 до 3,9 % и от 1,3 до 3,6 % соответственно) между двумя навигационными технологиями [4]. В то же время известно, что эффективность СТБ напрямую зависит от размеров опухоли и глубины ее залегания. Поэтому обе технологии имеют значительно худшую диагностическую точность (и большее число осложнений) при заборе тканей из новообразований диаметром менее 10 мм (менее 1 мл), а также из опухолей с участками некроза или внутриопухолевого кровоизлияния, что позволяет верифицировать такие заболевания не более чем в 60–70 % случаев [1]. Ранее были предложены многочисленные дополнительные методики, призванные повысить информативность биопсийного материала (такие как интраоперационное цитологическое исследование, интраоперационное исследование замороженных срезов, романовская спектроскопия, флуоресцентная микроскопия, флуоресцентная конфокальная микроскопия, многофотонная микроскопия, масс-спектрометрия и т.д.), а также снизить риск развития внутриопухолевых кровоизлияний (трансигольная эндоскопическая флюоресценция, лазерная доплеровская флуометрия, оптическая когерентная томография, контролируемое отрицательное давление аспирации и т.д.) [3]. Также были разработаны системы роботизированного наведения, призванные повысить точность попадания в небольшие новообразования [8]. Однако все это лишь незначительно влияет на технические результаты и число осложнений, т.к. их применение не устраняет недостатки рамных и безрамных систем навигации [1]. Еще одним серьезным минусом обеих навигационных технологий является абсолютная зависимость оперирующих нейрохирургов от отделения лучевой диагностики, для которого подобные инвазивные процедуры по определению не являются приоритетными. Оснащение нейрохирургических операционных системами кроссекционной визуализации (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) финансово крайне затратно и не способно принципиально изменить ситуацию, т.к. эти модальности предназначены, главным образом, для нейровизуализации, но не для нейронавигации в трехмерном режиме реального времени [9].

Таким образом, имеется насущная необходимость разработки новых, более надежных и практичных технологий нейровизуализации и нейронавигации в режиме реального времени, способных улучшить рабочий процесс и техническую эффективность процедур СТБ опухолей головного мозга, а также повысить их безопасность [7]. Оптимальным для этих целей представляется использование возможностей плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) [10], входящей в состав современных ангиографических комплексов [11]. В настоящее время возможности ПДКТ-визуализации широко применяют при проведении нейрорадиологических эндоваскулярных вмешательств [12]. В то же время использование возможностей ПДКТ-нейровизуализации и большого потенциала чрескожных навигационных ПДКТ-технологий (технологий дополненной рентгеноскопии) [13] при проведении транскраниальных вмешательств в настоящее время ограничивается только установкой наружных вентрикулярных дренажей при субарахноидальном кровоизлиянии [14, 15] и дренированием спонтанных внутримозговых гематом [16].

Анализ исследований, опубликованных в электронных медицинских базах данных PubMed и РИНЦ от 15 марта 2025 г., выявил по запрашиваемым критериям поиска только одну собственную публикацию, посвященную данному методу [19]. Других работ, описывающих клиническое использование технологий ПДКТ-визуализации и ПДКТ-навигации при проведении СТБ опухо-

лей головного мозга, не отмечено. Цель исследования — оценить техническую эффективность, безопасность, преимущества и недостатки проведения СТБ опухолей головного мозга под ПДКТ-контролем в режиме реального времени.

Материалы и методы

В рамках проспективного наблюдательного исследования все процедуры СТБ опухолей головного мозга выполняли под контролем ПДКТ в режиме реального времени. Решение о проведении вмешательства принимали на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием нейрохирурга, химиотерапевта, рентгенолога, лучевого терапевта и врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению. Всем пациентам было проведено комплексное клинико-диагностическое обследование, включавшее обязательное МРТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием, 13 больным также выполняли позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ–КТ) с ^{11}C-метионином или ^{18}F-фторэтилтирозином. Показаниями к проведению СТБ было подозрение на нерезектабельные первичные опухоли головного мозга (астроцитомы, олигодендроглиомы и др.) или первичную лимфому центральной нервной системы любого размера. Перед СТБ у всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение вмешательства, а также согласие на последующую обработку и использование полученных данных.

Сбор и систематизацию первичных данных проводили с использованием программного пакета Microsoft Office Excel 2016, статистическую обработку данных —STATISTICA 12 (StatSoft). В ходе первичной статистической обработки критерий Шапиро — Уилка показал $p < 0,05$ для большинства переменных, что указывало на отклонение от нормального распределения. Поэтому при дальнейшем анализе применяли методы непараметрической статистики. Для оценки связи между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена, а для сравнения групп — критерий Манна — Уитни. Статистическая значимость принималась при уровне $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

В период с декабря 2021 по декабрь 2024 г. стереотаксическая биопсия опухоли выполнена 99 пациентам (46 мужчинам и 53 женщинам). Медианный возраст больных составил 56 (46; 68) лет.

Локализацию целевых очагов в правом полушарии наблюдали у 53 пациентов, в левом — у 38, и в мозолистом теле — у 8. При этом опухоли располагались в теменной доле у 31 пациента, в лобной доле — у 28, базальных ганглиях — у 11, задних отделах мозолистого тела — 8, височной доле — 7, затылочной доле — 5, таламусе — 4, мозжечке — 3, и островковой доле — 2 пациентов.

В 23 случаях после наложения фрезевого отверстия диаметром 14 мм устанавливали направляющую площадку. В остальных 76 наблюдениях при проведении иглы использовали метод «свободной руки», причем в 8 случаях создавали минимально инвазивное фрезевое отверстие диаметром 2,2 мм по технологии *twist-drill*.

Все процедуры СТБ выполняли в рентгеноперационной отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения (ОРХМДиЛ) на ангиографической установке Artis Zee Floor (Siemens, Мюнхен, Германия), оснащенной плоским 16-битным цифровым детектором размерами 40 × 30 см. Операции проводились одним из двух врачей-нейрохирургов, имеющих опыт работы по специальности 7 и 8 лет, а также одним из двух интервенционных радиологов (рентгенохирургов) с опытом работы 8 лет и 24 года соответственно. Во всех случаях для проведения СТБ использовали биопсийную иглу диаметром 2,1 мм с боковым забором 10 мм MDT Medtronic Navigated Biopsy Needle (Medtronic, Дублин, Ирландия).

В течение первых 24 ч после СТБ выполняли контрольную МСКТ и при отсутствии жизнеугрожающих осложнений переводили пациента из ОРИТ в отделение нейрохирургии. Выписку осуществляли на 4–5 сут после вмешательства.

При обработке данных проводился корреляционный анализ между такими параметрами, как возраст и пол пациентов, вид контрастирования, объем и локализация целевой опухоли. Также анализировали расхождение данных диагностической МРТ и интраоперационной ПДКТ по размеру и структуре таргетируемых новообразований, способ формирования доступа и использование направляющей площадки, смещение структур мозга после вскрытия ТМО, протяженность трассы таргетирования и отклонение от запланированной траектории, число пассов иглой, число ПДКТ-сканирований, число полученных столбиков ткани и общее время операции, а также число, виды, тяжесть и время осложнений, гистологический диагноз опухоли, диагностическую эффективность биопсии и длительность койко-дня.

Описание оригинального метода СТБ под ПДКТ-контролем

На первом этапе разработки метода пациентам, у которых опухоль не контрастировалась на

диагностической МРТ, процедуру СТБ проводили под контролем ПДКТ без дополнительного введения контрастного препарата. Для этого выполняли ПДКТ в режиме 10sDCT Head, после чего полученные данные объединяли путем слияния изображений с данными диагностической МРТ (изображения в режиме T2-FLAIR или T1+C) или ПЭТ–КТ с использованием программного пакета 3D/3D Fusion (Siemens, Мюнхен, Германия). Визуализацию целевого очага (из которого планировали забор ткани) и навигацию осуществляли исключительно по данным МРТ или ПЭТ–КТ (рис. 1, А), однако последующие этапы процедуры не отличались от этапов, описанных далее. У пациентов с контрастирующимися, по данным диагностической МРТ, опухолями на начальном этапе разработки метода для внутрипроцедурной визуализации использовали режим внутривенного контрастного усиления, заключавшийся в медленном (ручном) введении в периферическую вену 70–100 мл рентгеноконтрастного препарата (РКП) Йопромид (Ультравист-370, Байер, Германия) за 3–5 мин до начала первого ПДКТ-сканирования (рис. 1, Б–В). При недостаточном качестве визуализации также использовали слияние данных ПДКТ с данными МРТ и/или ПЭТ–КТ.

В дальнейшем, по мере совершенствования метода, для визуализации опухолей стали использовать преимущественно режим многофазного внутривенного болюсного ПДКТ-контрастирования. Таким образом, общий алгоритм действий при проведении СТБ заключался в следующем. После введения пациента в наркоз на ангиографическом столе его голову фиксировали стерильной клейкой лентой в положении, оптимальном для осуществления нейрохирургического доступа. После этого в периферический венозный катетер через ангиографический шприц-инжектор Mark 7 Arterior (Bayer Medrad, Леверкузен, Германия) вводили 9 мл РКП со скоростью 3 мл/сек и выполняли цифровую субтракционную ангиографию со скоростью 1 кадр/сек, определяя точное время начала контрастирования общих сонных артерий. Далее выполняли двухфазную ПДКТ головного мозга на фоне внутривенного болюсного введения 90 мл РКП со скоростью 3 мл/сек (введение — 30 сек), используя тот же шприц-инжектор. Первое сканирование (в артериовенозную фазу) начинали на 10 сек от момента начала контрастирования сонных артерий (т.е. через 20–30 сек от начала введения КП) и проводили в течение 20 сек в режиме 20sDCT Head; второе, аналогичное, сканирование начинали через 10 сек после окончания первого (через 50–60 сек от начала введения КП — паренхиматозная фаза). Реконструкцию полученных массивов данных осуществляли на рабочей станции Syngo X-Workplace VD10E (Siemens, Мюнхен, Германия) в автоматическом режиме с использованием матрицы 512 × 512 без режимов сглаживания. Анализ полученных изображений производили с использованием программного пакета InSpace (Siemens, Мюнхен, Германия) в режимах MPR и MIP, а построение траекторий таргетирования выполняли с помощью дополнительного программного пакета iGuide Needle Guidance (Siemens, Мюнхен, Германия). Оптимальную траекторию введения биопсийной иглы определяли с учетом данных двух фаз контрастирования, объединенных в один массив с использованием опции слияния изображений 3D/3D Fusion. Для постановки первой (дистальной) точки (в месте планируемого начала «поэтажного» забора биопсийного материала) выбирали наиболее безопасный участок жизнеспособной опухолевой ткани с отчетливым (по данным паренхиматозной фазы ПДКТ) контрастированием, но не содержащий при этом (по данным артериовенозной фазы ПДКТ) крупных опухолевых сосудов. Вторую (проксимальную) точку траектории устанавливали, основываясь на анализе данных артериовенозной фазы ПДКТ таким образом, чтобы она проходила через одну из извилин мозга, минуя борозды и кортикальные вены и одновременно избегая попадания в проводящие пути, желудочки, артерии, вены и сосудистые сплетения головного мозга по всему ходу планируемого пункционного канала (рис. 2, А). В некоторых случаях кроме интраоперационных данных ПДКТ, также дополнительно использовали данные диагностической МРТ и/или ПЭТ–КТ в режиме слияния изображений. После построения траектории таргетирования ее координаты передавали в стереотаксическое пространство ангиографической установки и производили выравнивание положения ангиографического стола и С-дуги согласно заданному направлению и положению «вид сверху». При сопоставлении координат автоматически включалась лазерная подсветка в виде лазерного перекрестия, указывающая точное место входа биопсийной иглы на коже головы, а также позволяющая определить углы атаки (рис. 2, Б). Далее накладывали фрезевое отверстие, вскрывали ТМО. На первых этапах разработки метода, а также в случаях использования трудных для таргетирования траекторий дополнительно производили фиксацию к костям черепа направляющей площадки из набора Medtronic navigated biopsy needle kit (Medtronic, Дублин, Ирландия). После формирования доступа обязательно выполняли повторное ПДКТ-санирование (здесь и далее также в режиме 20sDCT Head), соответствующее интерстициальной фазе контрастирования. С помощью полученных

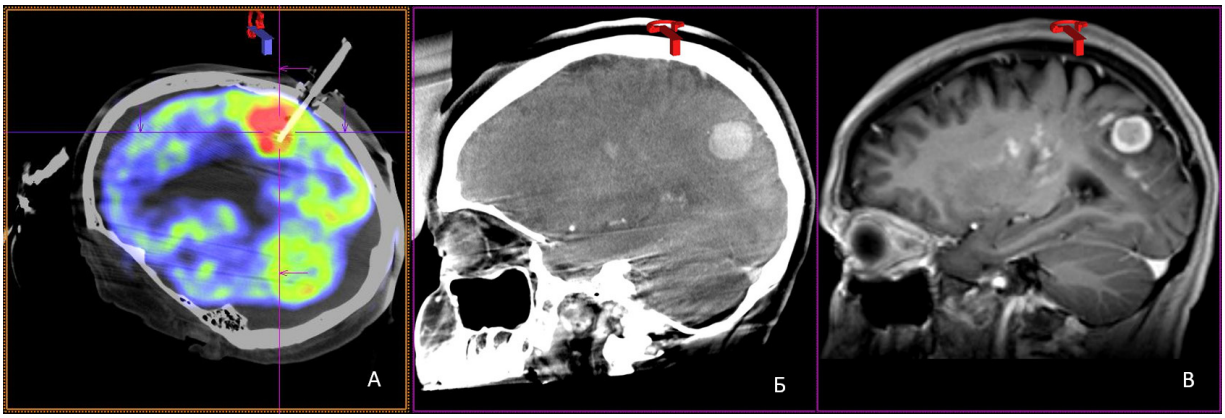


Рис. 1. А — проведение СТБ опухоли головного мозга с использованием технологии слияния двух массивов данных — данных интрапроцедурной ПДКТ без дополнительного контрастирования и данных ПЭТ-КТ с ^{11}С-метионином. Представлен этап контроля расположения биопсийной иглы в опухоли; Б — визуализация первичной лимфомы головного мозга с использованием интрапроцедурной ПДКТ на фоне внутривенного контрастного усиления (интерстициальная фаза); В — предоперационная МРТ (с многофазным внутривенным контрастированием) того же пациента в режиме Т1

Fig. 1. A. Stereotactic brain tumor biopsy (STB) using fusion of two imaging datasets: intraprocedural non-contrast FDCT and 11C-methionine PET-CT. The stage of biopsy needle position verification within the tumor is shown. Б. Visualization of primary brain lymphoma using intraprocedural FDCT with intravenous contrast enhancement (interstitial phase). B. Preoperative MRI with multiphase intravenous contrast (T1-weighted) of the same patient

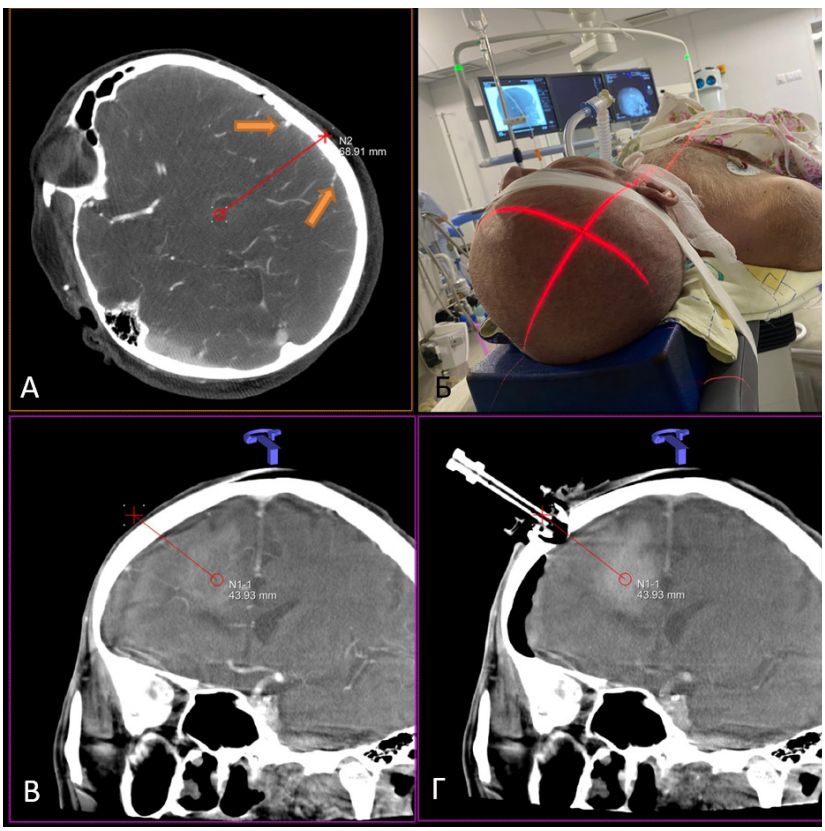


Рис. 2. А — построение траектории таргетирования опухоли с использованием интраоперационного ПДКТ в режиме многофазного внутривенного болюсного контрастирования. Представлен этап определения проксимальной точки траектории с учетом расположения кортикальных вен (оранжевые стрелки) и артерий на всем протяжении трассы (артериовенозная фаза ПДКТ-контрастирования); Б — лазерная подсветка, являющаяся штатной опцией ангиографической установки, указывает точку входа на коже головы пациента (в виде лазерного перекрестия), согласно запланированной траектории таргетирования опухоли; В–Г — значимое (для таргетирования) смещение ткани мозга и целевой опухоли после вскрытия твердой мозговой оболочки у пациента с выраженной заместительной гидроцефалией. Представлены данные паренхиматозной фазы ПДКТ с внутривенным многофазным болюсным контрастированием до осуществления доступа (В) и интерстициальной фазы ПДКТ после наложения фрезевого отверстия и установки направляющей площадки (Г)

Fig. 2. A. Planning tumor targeting trajectories using intraoperative FDCT with multiphase intravenous bolus contrast. The stage of determining the trajectory's proximal point, accounting for the location of cortical veins (orange arrows) and arteries along the entire route (arteriovenous phase of FDCT contrast), is shown. Б. Laser guidance, a standard feature of the angiographic unit, indicates the entry point on the patient's scalp (via a laser crosshair) according to the planned tumor targeting trajectory. B–Г. Significant displacement of brain tissue and target tumor (relevant for targeting) after dural opening in a patient with severe replacement hydrocephalus. Images show the parenchymal phase of FDCT with intravenous multiphase bolus contrast before access (B) and the interstitial phase of FDCT after burr hole creation and guide pad placement (Г)

данных, а также на основе предыдущих фаз сканирования, доступных с использованием технологии 3D/3D Fusion, осуществляли коррекцию траектории таргетирования с учетом расположения фрезевого отверстия и возможного (после вскрытия ТМО) смещения структур головного мозга (рис. 2, В–Г). После этого осуществляли сегментирование целевой опухоли, обозначали границы критически важных структур, смежных с траекторией проведения иглы (рис. 3, А). Под контролем лазерного наведения, подсвечивающего две взаимно перпендикулярные плоскости по длиннику шафта иглы, осуществляли ее введение в целевой очаг с использованием техники свободной руки. Продвижение иглы в структурах головного мозга также контролировали с помощью режима дополненной рентгеноскопии, доступного в двух взаимно перпендикулярных (ортогональных) проекциях (рис. 3, Г–Д). Данная технология позволяла визуализировать в режиме реального времени и пространства саму иглу, а также (в виртуальном пространстве и не реальном времени) размеченную ранее траекторию таргетирования, сегментированную целевую опухоль, артерии и вены. В случаях использования направляющей площадки ее рабочее положение выставляли, по данным рентгеноскопии, в положении «вид сверху», после чего вводили иглу по заданному направлению (рис. 3, Б). В остальном техника процедуры не отличалась от вышеописанной техники свободной руки. После достижения целевой точки, обязательно подтверждаемой рентгеноскопией в двух ортогональных проекциях, производили многократный поэтажный забор опухолевой ткани, стремясь получить не менее 4–5 столбиков ткани. После этого иглу извлекали с предварительным введением в нее 2 мл стерильного физиологического раствора для визуализации места забора ткани по наличию в ней воздушного пузырька [20].

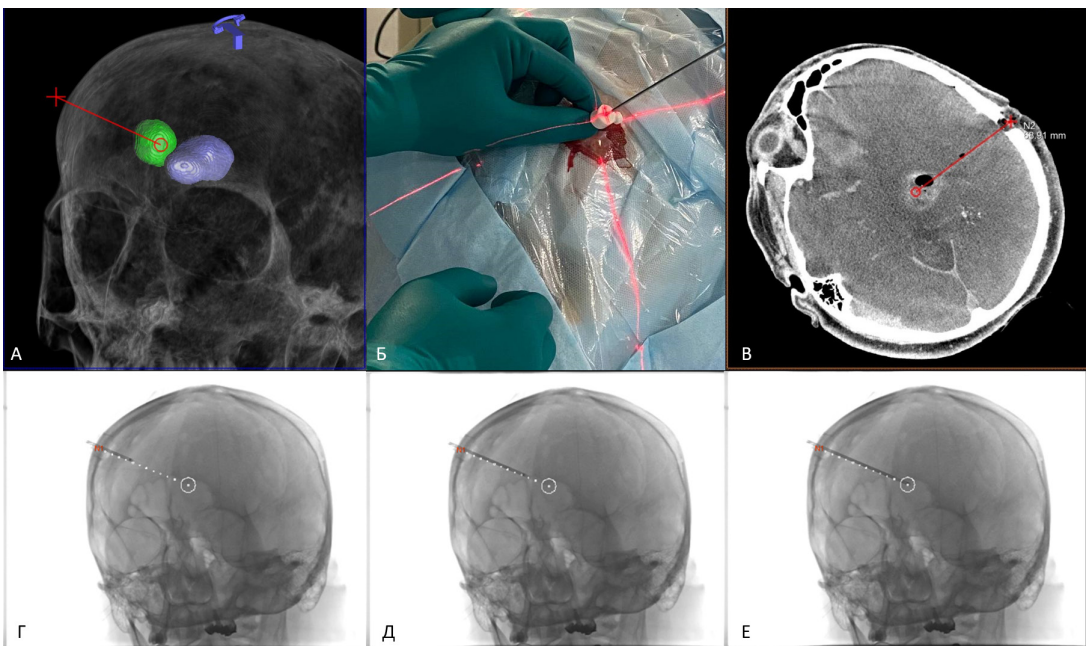


Рис. 3. А — построение траектории таргетирования опухоли с сегментированием ее в трехмерном стереотаксическом пространстве (окрашена зеленым цветом) с одновременной визуализацией прилежащего к ней правого бокового желудочка (фиолетовый цвет), проникновения, в который при заборе биопсийного материала необходимо избежать; Б — процесс определения точного направления таргетирования с использованием направляющей площадки и системы лазерного наведения. При правильном расположении площадки шафт иглы должен быть подсвечен лазером на всем своем протяжении в двух ортогональных проекциях; В — контрольная ПДКТ без дополнительного контрастирования после выполнения биопсии и извлечения биопсийной иглы. В месте забора биопсийного материала из опухоли (лимфома головного мозга) визуализируется пузырек воздуха. Данных за внутриопухолевое кровоизлияние, подтекание крови по пункционному каналу, смещение структур мозга, а также формирование гематомы в месте доступа не получено; Г–Е — этапы продвижения биопсийной иглы к целевой точке с использованием режима дополненной рентгеноскопии (дополненной реальности). На рентгеноскопическом мониторе в одной из двух взаимно-перпендикулярных проекций в реальном времени визуализируется продвигаемая игла, согласно запланированной ранее траектории таргетирования, также отражающейся на мониторе. Для более точного продвижения иглы в трехмерном пространстве С-дугу периодически необходимо переводить во вторую ортогональную проекцию также используя рентгеноскопический контроль

Fig. 3. A. Planning of the tumor targeting trajectory with its segmentation in a three-dimensional stereotaxic space (colored green) with simultaneous visualization of the adjacent right lateral ventricle (purple), penetration of which must be avoided during biopsy sampling; Б. The process of determining the exact targeting direction using a guiding pad and a laser guidance system. With the correct positioning of the pad, the needle shaft should be illuminated by a laser along its entire length in two orthogonal projections; B. Control FDCT without additional contrast after performing a biopsy and removing the biopsy needle. An air bubble is visualized at the site of sampling of biopsy material from the tumor (brain lymphoma). No data were obtained for intratumor hemorrhage, blood leakage through the puncture channel, displacement of brain structures, or the formation of a hematoma at the access site; Г–E. Stages of advancing the biopsy needle to the target point using the augmented fluoroscopy mode (augmented reality). On the fluoroscopic monitor, in one of two mutually perpendicular projections, the advancing needle is visualized in real time, according to the previously planned targeting trajectory, which is also reflected on the monitor. For more accurate advancing of the needle in three-dimensional space, the C-arm must be periodically transferred to the second orthogonal projection, also using fluoroscopic control

Через 5 мин после извлечения иглы выполняли контрольную ПДКТ без дополнительного контрастирования. С ее помощью оценивали точность забора опухолевой ткани (по локализации газового пузырька [20] (рис. 3, В), наличие кровоизлияний, их объем (рис. 4), а также возможное подтекание крови по пункционному каналу и смещение желудочков мозга (для исключения массивного внутрижелудочкового кровотечения) (рис. 5, А–Б). В случаях выявления кровоизлияний объемом более 1 мл проводили повторное сканирование через 10 мин для оценки динамики кровотечения. При отсутствии признаков продолжающегося кровотечения накладывали швы на кожную рану и переводили пациента в ОРИТ.

В ряде случаев плохой визуализации опухоли на предоперационной МРТ с внутривенным контрастированием использовали также технику внутриартериального многофазного контрастирования (рис. 5, В–Г). Для этого первым этапом через бедренный доступ выполняли катетеризацию общей сонной (или вертебральной) артерии на стороне поражения. После этого вводили в ангиографический катетер 60 мл КП со скоростью 2 мл/сек (введение 30 сек) и выполняли ПДКТ

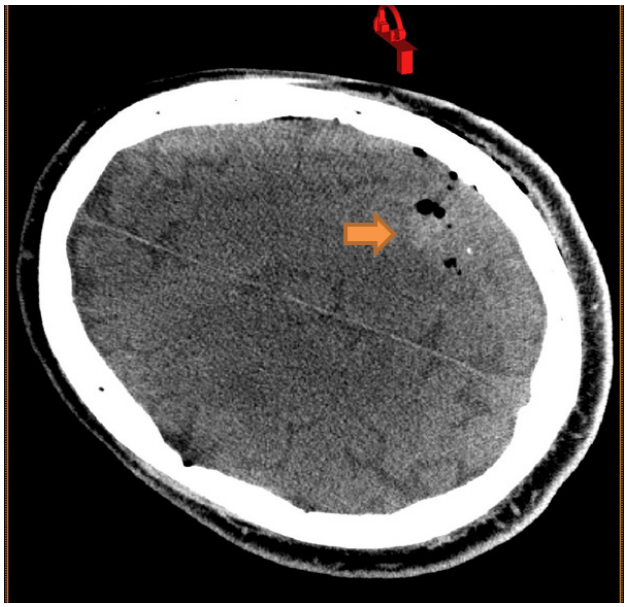


Рис. 4. Контрольная ПДКТ без дополнительного контрастирования после выполнения биопсии и извлечения биопсийной иглы. В месте забора биопсийного материала определяется внутриопухолевое кровоизлияние объёмом 1,57 мл (оранжевая стрелка)

Fig. 4. Post-procedural non-contrast FDCT following biopsy needle removal. An intratumoral hemorrhage with a volume of 1.57 ml is visible at the biopsy site (orange arrow)

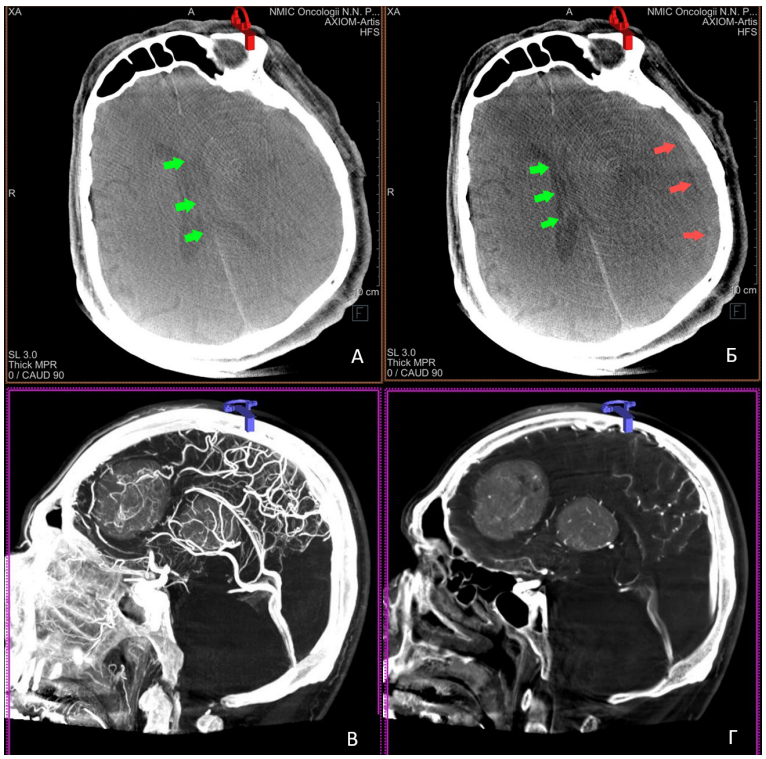


Рис. 5. А–Б — внутрипроцедурная диагностика массивного кровотечения. А — контрольная ПДКТ без дополнительного контрастирования после выполнения биопсии и извлечения биопсийной иглы. Отмечается смещение срединных структур головного мозга (зеленые стрелки); Б — вторая контрольная ПДКТ без дополнительного контрастирования через 5 мин после проведения первого исследования. Отмечается нарастание смещения срединных структур головного мозга (зеленые стрелки) с появлением субдуральной гематомы (красные стрелки); В–Г — визуализация первичной лимфомы головного мозга с использованием методики внутриартериального многофазного ПДКТ-контрастирования. Представлены артериовенозная (В) и паренхиматозная (Г) фазы исследования, выполненного в режиме 20sDCT Head (режиме высокого пространственного разрешения)

Fig. 5. A–Б. Intraprocedural diagnostics of massive bleeding. A. Post-procedural non-contrast FDCT following biopsy needle removal. Displacement of cerebral midline structures is noted (green arrows); Б. Second non-contrast FDCT scan 5 minutes after the initial study. Progressive midline shift is observed (green arrows) with development of a subdural hematoma (red arrows); B–Г. Visualization of primary brain lymphoma using intra-arterial multiphase FDCT contrast technique. Arteriovenous (B) and parenchymal (Г) phases of the study performed in the 20sDCT Head mode (high spatial resolution mode) are shown

в режиме 20sDCT Head в артериовенозную фазу (сканирование через 10 сек от начала введения КП по методике, описанной в [12]) и паренхиматозную фазу (сканирование через 10 сек от момента окончания первого ПДКТ-сканирования (оригинальная методика). Остальные этапы процедуры СТБ не отличались от вышеописанной последовательности действий при использовании внутривенного многофазного болюсного контрастирования.

Результаты

Всего проведено 99 процедур стереотаксической биопсии опухоли у 99 пациентов. СТБ под контролем ПДКТ без дополнительного контрастирования проведена у 21 пациента, внутривенное контрастное усиление использовалось в 36 случаях, многофазное внутривенное — в 31, а внутриартериальное болюсное ПДКТ-контрастирование в — 11 соответственно. Медианный объем целевой опухоли, по данным предоперационной диагностики (МРТ и/или ПЭТ-КТ), составил 6,9 (2,4; 16,6) мл. Глубина залегания целевой опухоли находилась в диапазоне от 13,3 до 85,2 мм, медиана — 47,5 (38; 56) мм. В большинстве случаев достижение целевой точки было осуществимо с первого введения биопсийной иглы, а однократная коррекция траектории под контролем дополненной рентгеноскопии потребовалась только в 7 случаях (7 %). Медианное число фрагментов опухолевой ткани, полученных в процессе манипуляции, составило 5 (4; 5) шт.

При проведении интраоперационной ПДКТ с контрастированием (n = 78) в 11 случаях (14,1 %) отмечено уменьшение размеров очага в медианном значении на 5,0 (2,7; 9,2) мл, что составило 34,6 % уменьшения объема от первичного объема опухоли. Все эти пациенты до СТБ получали гормональную терапию в связи с подозрением на лимфому головного мозга, что и было в дальнейшем подтверждено морфологически. В 46 случаях (58,9 %), по данным ПДКТ, медиана увеличения объема опухоли составила 7,0 (2,8; 14,0) мл по сравнению с данными предоперационной лучевой диагностики (рост опухоли — на 60,0 % от исходного объема) (рис. 6). Кроме того, в 11 из этих 46 наблюдений отмечено формирование новых или увеличение существовавших зон некроза опухоли и/или внутриопухолевых кровоизлияний, что существенно влияло на план построения траектории по сравнению с ориентацией на предоперационные данные МРТ и/или ПЭТ–КТ (рис. 7).

При контрольном ПДКТ-сканировании после забора материала трехмерное радиальное отклонение от запланированной траектории таргетирования составило, в среднем, 2,5 мм (от 0,5 мм до 3,5 мм, медиана — 2,0 мм).

Значимое смещение структур головного мозга после вскрытия ТМО, потребовавшее принципиальной коррекции траектории таргетирования, наблюдали только у одного пациента с выраженной заместительной гидроцефалией (рис. 2, В–Г), незначительное смещение, не требовавшее коррекции, — у 8.

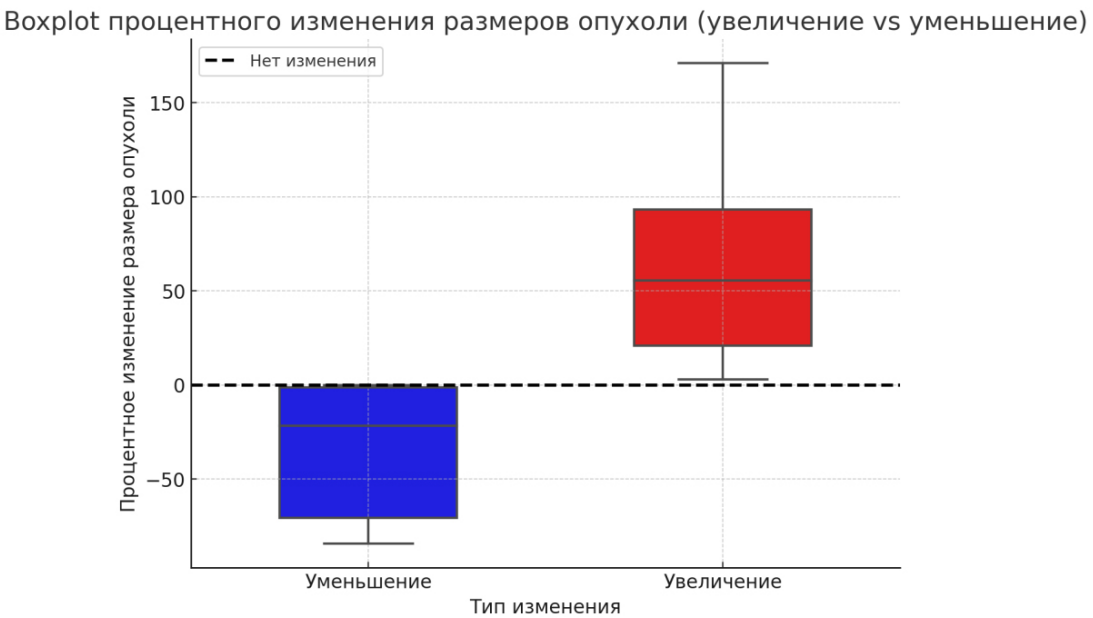


Рис. 6. Гистограмма изменения размеров целевой опухоли (в %) при сравнении данных предоперационного исследования (МРТ или ПЭТ-КТ) с данными, полученными во время интраоперационной ПДКТ с использованием различных видов контрастирования

Fig. 6. Histogram showing percentage change in target tumor dimensions between preoperative imaging (MRI or PET-CT) and intraoperative FDCT with different contrast protocols

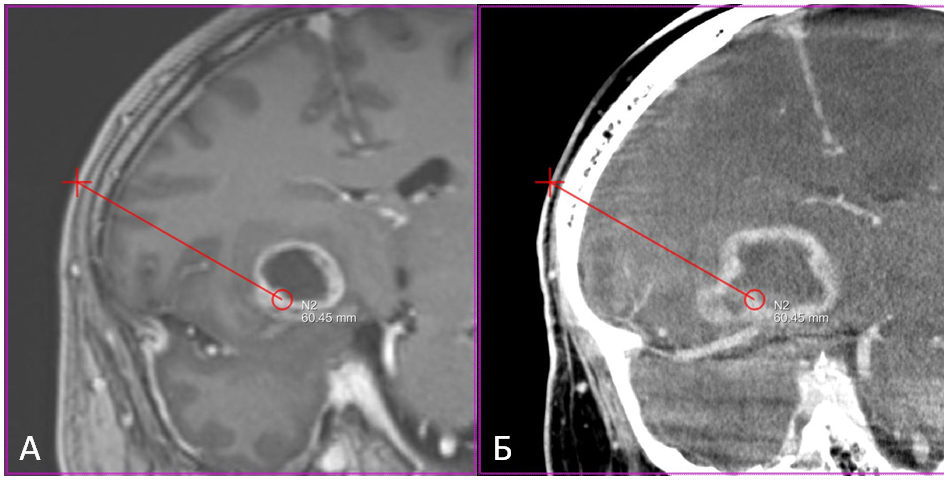


Рис. 7. Увеличение размеров зоны некроза опухоли при сравнении данных предоперационной МРТ (А) с данными интрапроцедурной ПДКТ в паренхиматозную фазу внутривенного болюсного контрастирования (Б). Очевидно, что при построении траектории таргетирования, по данным МРТ, забор ткани был бы произведен из некротизированной части опухоли, что, вероятнее всего, привело бы к неинформативности гистологического исследования. Разница между исследованиями составила три недели

Fig. 7. Expansion of the tumor necrosis zone between preoperative MRI (A) and intraprocedural FDCT during the parenchymal phase of intravenous bolus contrast (Б). The three-week interval between imaging studies demonstrates significant tumor progression. Targeting based solely on the earlier MRI would have resulted in tissue sampling from the necrotic region, likely yielding non-diagnostic histopathological results

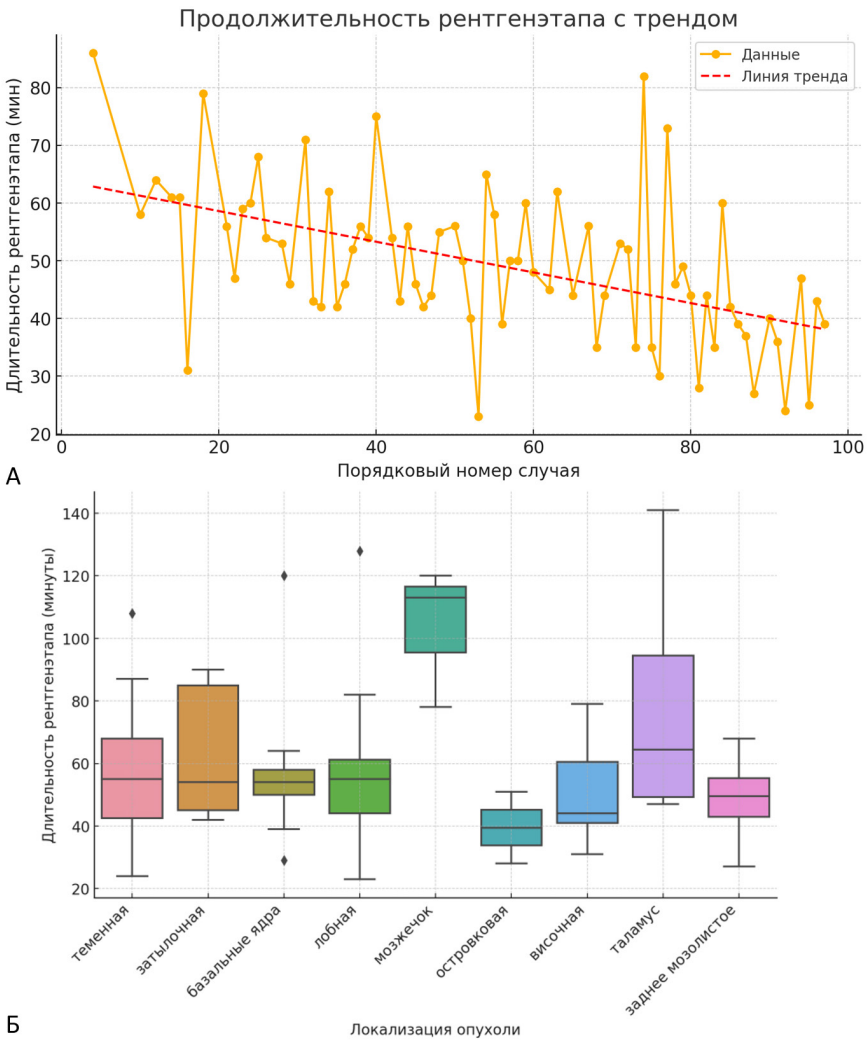


Рис. 8. А — на графике представлена зависимость продолжительности СТБ под ПДКТ-контролем от числа выполненных ранее процедур; Б — на диаграмме представлено распределение времени, потребовавшегося для проведения СТБ под ПДКТ-контролем, в зависимости от локализации целевых опухолей в головном мозге (пояснения в тексте)

Fig. 8. A. Correlation between procedure duration for FDCT-guided stereotactic brain biopsy (STB) and operator experience (number of previously performed procedures). Б. Distribution of procedure times for FDCT-guided STB according to target tumor location within the brain (see text for details)

Медиана продолжительности процедуры СТБ составила 53 (43; 65) мин. В ходе освоения методики и обучения персонала время значительно сократилось, что отражено на графике кривой обучения (рис. 8, А). Продолжительность вмешательства напрямую зависела от глубины залегания и локализации опухоли. При выполнении пост-хок анализа (Tukey HSD) тест Тьюки выявил значимые различия между продолжительностью СТБ новообразований мозжечка по сравнению со всеми другими локализациями опухолей (рис. 8, Б). Среднее число ПДКТ-сканирований за одну процедуру составило 4 (от 3 до 5, медиана — 4). Число сканирований зависело от вида контрастирования и этапа освоения методики, а также от анатомических особенностей пациента и локализации новообразований.

Морфологическая и молекулярно-генетическая верификация диагноза была получена у 97 из 99 пациентов (98,0 %). В 62 случаях выявлены глиальные опухоли, в 25 — лимфомы головного мозга, в 5 — демиелинизирующие процессы, в 3 — энцефалит, в одном — метастаз аденокарциномы, потребовавший поиска первичного опухолевого очага, и еще в одном случае — болезнь Эрдхайма — Честера. В двух оставшихся наблюдениях биопсия не позволила установить морфологический диагноз, хотя в дальнейшем у одного пациента (после хирургического удаления опухоли) была верифицирована лимфома головного мозга, а у второго наблюдалась быстро прогрессирующая опухоль, по всей видимости, глиального ряда.

Клинически значимые осложнения зарегистрированы у трех пациентов (3,0 %). При этом в двух случаях имело место внутричерепное кровоизлияние, одно из которых было обусловлено отрывом переходной вены с массивным субдуральным кровотечением (рис. 5, А-Б), второе — интенсивным внутриопухолевым кровоизлиянием объемом 7,2 мл, что на фоне большого объема опухоли и перитуморозного отека привело к развитию дислокационного синдрома. В обоих случаях непосредственно в рентгеноперационной сразу после установки диагноза было выполнено экстренное нейрохирургическое вмешательство, обеспечившее надежный гемостаз. Третье осложнение в виде появления стойкой гипестезии было связано с локализацией опухоли в области проводящих путей спиноталамического тракта и скорее может рассматриваться как побочное действие СТБ. Внутриопухолевые клинически незначимые кровоизлияния были выявлены при контрольном ПДКТ-сканировании только в двух случаях и имели объем 0,6 и 1,5 мл. Судорог и инфекционных осложнений не наблюдали. Летальных исходов не было. При многофакторном анализе корреляции между объемом опухоли, глубиной ее залегания и локализацией вблизи функционально значимых зон мозга (речевые области, таламус, стволовые структуры и др.) и развитием осложнений не выявлено. Средняя длительность госпитализации составила 4 койко-дня.

Обсуждение

Ранее было опубликовано только две работы, описывающие клинический опыт использования (роботизированных) ангиографических установок, оснащенных ПДКТ (Artis Zeego (Siemens, Германия) в первой [17] и Artis Pheno (Siemens, Германия) во второй [18] публикации) при проведении СТБ опухолей головного мозга. Однако как в первом, так и во втором случае ПДКТ-сканирование (без дополнительного контрастирования) использовали исключительно для «подхвата» костных ориентиров головы пациента с целью дальнейшего слияния изображений с данными все той же предоперационной МРТ. Поэтому в первом исследовании ПДКТ выполняли с прикрепленной к голове рамкой Leksell (по аналогии с МСКТ), а для построения траектории таргетирования и проведения СТБ использовали обычное программное обеспечение для стереотаксического планирования iPlan (Brainlab, Мюнхен, Германия)) [17]. Во второй работе ПДКТ головы проводили с «захватом» расположенного на специальном держателе оптического локализатора, который использовали для привязки системы координат, автоматической регистрации МРТ-изображений и синхронизации работы с новой роботизированной системой наведения Circ (Brainlab, Мюнхен, Германия), впервые примененной вместо стандартного (для данного варианта безрамной СТБ) механического направителя VarioGuide (Brainlab, Мюнхен, Германия) [18].

Проведенное нами проспективное исследование показало высокую диагностическую эффективность процедуры СТБ с использованием современных технологий ПДКТ. Это можно объяснить возможностью постоянного контроля положения биопсийной иглы в режиме реального времени, что существенно повысило точность ее позиционирования по сравнению со «слепой» установкой при использовании рамной и оптической навигации. Кроме того, ПДКТ-визуализация дала возможность получать интраоперационные высокоточные данные о положении, объеме, размерах и структуре опухоли, которые, как было показано в нашей работе, могут достаточно быстро изменяться (смещение, уменьшение или увеличение опухоли, появление участков кровоизлияний и/или некроза и т.д.). Более того, при возникновении подозрений на нецелевое размещение иглы или смещение самой опухоли иглой (что чаще наблюдается при тар-

гетировании метастазов, как правило, имеющих фиброзную капсулу) всегда можно выполнить повторное сканирование и оценить реальное положение иглы непосредственно перед забором материала. Ранее в литературе были представлены две доклинические работы, выполненные на фантомах головы, которые показали высокую точность позиционирования иглы в целевой области при ее установке под ПДКТ-контролем с использованием лазерного наведения [21] или интегрированной в плоский детектор системы оптического слежения [22]. Клиническое исследование, в котором мы использовали как лазерное наведение, так и возможности дополненной рентгеноскопии, подтвердило эти предварительные доклинические данные.

В своей работе мы наблюдали только три осложнения (без летальных исходов), на основании чего можно сделать заключение о достаточно высокой безопасности метода СТБ под ПДКТ-контролем. При этом необходимо отметить, что серьезные осложнения и летальность, как было показано ранее, практически полностью обусловлены развитием внутрипроцедурных кровотечений [23], проявляющихся клинически в первый час после забора материала в половине случаев, а в течение первых 6 ч — в ¾ наблюдений (медиана — 60 мин) [24]. Предложенная нами технология ПДКТ-визуализации позволяет на самой ранней стадии (интраоперационно) диагностировать доклиническое внутриопухолевое кровоизлияние и другие виды кровотечений, а также провести их хирургическое лечение непосредственно в рентгенохирургической операционной, где выполнялась СТБ (например, установить наружный желудочковый дренаж или осуществить дренирование гематомы). Это, безусловно, дополнительно повышает безопасность процедуры СТБ.

Еще одним несомненным преимуществом предложенного метода СТБ является его высокая технологичность, оптимизирующая весь рабочий процесс, нивелируя временные и экономические затраты для привлечения структурных подразделений лучевой диагностики.

Учитывая тот факт, что в каждом онкологическом центре и онкологическом диспансере имеются рентгеноперационные, оснащенные современными ангиографическими установками с возможностью выполнения ПДКТ, данный метод может оказаться востребованным для верификации пациентов с первичными и метастатическими опухолями головного мозга.

Целенаправленного изучения дозы ионизирующего излучения, полученного персоналом и пациентами при проведении СТБ под ПДКТ-контролем, в нашей работе не проводилось. Однако некоторые соображения по этому поводу могут быть озвучены исходя из данных о дозовых нагрузках во время ПДКТ-сканирований, опубликованных ранее. Как было показано в работе, выполненной на фантомах головы и шеи, дозовые нагрузки при выполнении ПДКТ как минимум вдвое меньше дозовых нагрузок во время одной фазы МСКТ-сканирования [25]. В нашем исследовании пациенту, в среднем, было выполнено четыре ПДКТ-сканирования, что сопоставимо с одной двухфазной МСКТ головы. Учитывая то, что предложенная методика практически исключает необходимость МСКТ как на этапе предоперационной подготовки пациента, так и для оценки внутриопухолевых кровоизлияний и других осложнений, можно говорить о том, что общая доза радиации, полученная пациентом во время биопсии под ПДКТ-контролем либо сопоставима, либо в два раза ниже дозы при проведении рамной СТБ. Кроме того, хорошо известно, что ПДКТ, благодаря дуговой траектории сканирования, позволяет более чем в пять раз снизить лучевую нагрузку на глаза (хрусталики глаз) пациента по сравнению с МСКТ, имеющей кольцевую траекторию [25]. В рутинной практике число ПДКТ-сканирований можно дополнительно уменьшить, если использовать для навигации данные МРТ и/или ПЭТ-КТ в режиме слияния изображений. В этих случаях ПДКТ может быть выполнена в значительно более низкодозовых «костных» режимах, достаточных для «подхвата» высокоинформативных модальностей [10, 25]. Однако обратной стороной снижения лучевой нагрузки здесь будет повышение риска развития серьезных осложнений с одновременным снижением диагностической эффективности. В любом случае после оптимизации алгоритма СТБ под ПДКТ-контролем целесообразно проведение исследований, оценивающих лучевую нагрузку как на пациента, так и на персонал. Также представляется целесообразным проведение рандомизированных исследований, сравнивающих диагностическую эффективность и безопасность предложенного нами метода СТБ под ПДКТ-контролем с результатами использования рамной и оптической СТБ. Перспективной также может быть интеграция различных технологий оптического и электромагнитного слежения вкупе с технологиями роботизированного наведения в уже существующие ангиографические комплексы, что может сократить лучевую нагрузку с сохранением высокой диагностической эффективности предложенного нами метода СТБ [9].

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало высокую диагностическую эффективность

и безопасность СТБ опухолей головного мозга под ПДКТ-контролем. Предложенный метод устранил основные ограничения рамной и безрамной СТБ, обеспечив надежное интраоперационное планирование траектории таргетирования, высококачественную нейровизуализацию и нейронавигацию в режиме реального времени, а также интраоперационную диагностику потенциальных осложнений с возможностью их своевременного устранения. Описанный метод СТБ представляется очень перспективным для дальнейшего практического использования, в особенности в учреждениях онкологического профиля, в структуре которых уже существуют отделения нейроонкологии и ОРХМДиЛ. Развитие данного направления интервенционной нейроонкологии возможно также на базе новых гибридных нейрохирургических операционных, оснащенных современными роботизированными ангиографическими комплексами.

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

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
This study was performed without funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Данный вид исследования не требует прохождения экспертизы локальноэтическим комитетом.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). For this type of study, formal approval from an institutional ethics committee was not required.

Участие авторов
Курносов И.А. — дизайн и концепция исследования, сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи;
Балахнин П.В. — дизайн и концепция исследования, сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи;
Гуляев Д.А., Субботина Д.Р., Малькевич В.И. — дизайн и концепция исследования, научное редактирование статьи;
Муравцева А.Л., Шмелев А.С., Чиркин В.Ю., Буровик И.А. — поиск и анализ источников литературы, научное редактирование статьи;
Багненко С.С. — научное редактирование статьи;
Беляев А.М. — научное редактирование статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
Kurnosov I.A., Balakhnin P.V.: Study design and conceptualization, data collection, literature review and analysis, manuscript drafting.
Gulyaev D.A., Subbotina D.R., Malkevich V.I.: Study design and conceptualization, manuscript drafting.
Muravtseva A.L., Shmelev A.S., Chirkin V.Yu., Burovik I.A.: Literature review and analysis, critical revision and scientific editing of the manuscript.
Bagnenko S.S., Belyaev A.M.: scientific editing of the manuscript.
All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patel K.S., Carter B.S., Chen C.C. Role of biopsies in the management of intracranial gliomas. *Prog Neurol Surg*. 2018; 30: 232-243.-DOI: https://doi.org/10.1159/000464439.
2. Callovini G.M., Telera S., Sherkat S., et al. How is stereotactic brain biopsy evolving? A multicentric analysis of a series of 421 cases treated in Rome over the last sixteen years. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018; 174: 101-107.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.020.
3. Yu K.K.H., Patel A.R., Moss N.S. The role of stereotactic biopsy in brain metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2020; 31(4): 515-526.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.nec.2020.06.002.
4. Dhawan S., He Y., Bartek J., et al. Comparison of frame-based versus frameless intracranial stereotactic biopsy: Systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2019; 127: 607-616.e4.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.016.
5. Маряшев С.А., Поддубский А.А., Пронин И.Н., et al. Использование современных методов МРТ-визуализации для планирования стереотаксических биопсий опухолевых новообразований головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2022; 26(2): 18-38.-EDN: JHODOR.-DOI: https://doi.org/10.24835/1607-0763-1046. [Maryashev S.A., Poddubskiy A.A., Pronin I.N., et al. MRI imaging for planning stereotactic biopsies of the brain lesions. *Medicinskaâ vizualizaciâ = Medical Visualization.* 2022; 26(2): 18-38.-EDN: JHODOR.-DOI: https://doi.org/10.24835/1607-0763-1046 (in Rus)].
6. Ungar L., Nachum O., Zibly Z., et al. Comparison of frame-based versus frameless image-guided intracranial stereotactic brain biopsy: A retrospective analysis of safety and efficacy. *World Neurosurg*. 2022; 164: e1-e7.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.063.
7. Sugii N., Matsuda M., Tsurubuchi T., Ishikawa E. Hemorrhagic complications after brain tumor biopsy: Risk-reduction strategies based on safer biopsy targets and techniques. *World Neurosurg*. 2023; 176: e254-e264.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.05.046.
8. Bex A., Mathon B. Advances, technological innovations, and future prospects in stereotactic brain biopsies. *Neurosurg Rev*. 2022; 46(1): 5.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10143-022-01918-w.
9. Балахнин П.В., Буровик И.А., Багненко С.С. Технологии визуализации, наведения и слежения в интервенционной онкологии: Современные возможности и перспективы дальнейшего развития. *Медицина высоких технологий*. 2024; 2(2): 5-21.-EDN: CHVTFU. [Balakhnin P.V., Burovik I.A., Bagnenko S.S. Technologies of visualization, guidance and tracking in interventional oncology: Current capabilities and prospects for further development. *Medicina Vysokih Tehnologij*. 2024; 2(2): 5-21.-EDN: CHVTFU (in Rus)].

10. Kalender W.A., Kyriakou Y. Flat-detector computed tomography (FD-CT). *Eur Radiol*. 2007; 17(11): 2767-79.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-007-0651-9.
11. Балахнин П.В., Багненко С.С., Беляев А.М. Плоскодетекторная компьютерная томография в интервенционной радиологии: Предпосылки появления и история создания. *Медицина высоких технологий*. 2024; 2(1): 12-34.-EDN: GKYDDI. [Balakhnin P.V., Bagnenko S.S., Belyaev A.M. Flat-detector computed tomography in interventional radiology: Background and history of creation. *Medicina Vysokih Tehnologij*. 2024; 2(1): 12-34.-EDN: GKYDDI (in Rus)].
12. Raz E., Nossek E., Sahlein D.H., et al. Principles, techniques and applications of high resolution cone beam CT angiography in the neuroangio suite. *J Neurointerv Surg*. 2023; 15(6): 600-607.-DOI: https://doi.org/10.1136/jnis-2022-018722.
13. Key B.M., Tutton S.M., Scheidt M.J. Cone-beam CT with enhanced needle guidance and augmented fluoroscopy overlay: Applications in interventional radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2023; 221(1): 92-101.-DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.22.28712.
14. Cooke D.L., Levitt M., Kim L.J., et al. Transcranial access using fluoroscopic flat panel detector CT navigation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(4): E69-70.-DOI: https://doi.org/10.3174/ajnr.A2066.
15. Fiorella D., Peeling L., Denice C.M., et al. Integrated flat detector CT and live fluoroscopic-guided external ventricular drain placement within the neuroangiography suite. *J Neurointerv Surg*. 2014; 6(6): 457-60.-DOI: https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2013-010856.
16. Yang Z., Hong B., Jia Z., et al. Treatment of supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage using image-guided minimally invasive surgery: Initial experiences of a flat detector CT-based puncture planning and navigation system in the angiographic suite. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35(11): 2170-5.-DOI: https://doi.org/10.3174/ajnr.A4009.
17. Enders F., Rothfuss A., Brehmer S., et al. Optimized intraoperative imaging for stereotactic planning with a multiaxial robotic C-arm system: Technical note and case series. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2022; 83(6): 588-595.-DOI: https://doi.org/10.1055/s-0041-1731754.
18. Truckenmueller P., Früh A., Kissner J.F., et al. Integration of a lightweight and table-mounted robotic alignment tool with automated patient-to-image registration using robotic cone-beam CT for intracranial biopsies and stereotactic electroencephalography. *Neurosurg Focus*. 2024; 57(6): E2.-DOI: https://doi.org/10.3171/2024.9.FOCUS24525.
19. Курносов И.А., Балахнин П.В., Субботина Д.Р., et al. Интраоперационная плоскодетекторная компьютерная томография как метод выбора при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(3S): 287-288.-EDN: SVIIID. [Kurnosov I.A., Balakhnin P.V., Subbotina D.R., et al. Intraoperative flat-panel computed tomography as the method of choice for stereotactic biopsy of brain tumors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(3S): 287-288.-EDN: SVIIID (in Rus)].
20. Poca M.A., Martínez-Ricarte F-R., Gándara D.F., et al. Target location after deep cerebral biopsies using low-volume air injection in 75 patients. Results and technical note. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159(10): 1939-1946.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00701-017-3191-3.
21. Mabray M.C., Datta S., Lillaney P.V., et al. Accuracy of flat panel detector CT with integrated navigational software with and without MR fusion for single-pass needle placement. *J Neurointerv Surg*. 2016; 8(7): 731-5.-DOI: https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011799.
22. Skyrman S., Lai M., Edström E., et al. Augmented reality navigation for cranial biopsy and external ventricular drain insertion. *Neurosurg Focus*. 2021; 51(2): E7.-DOI: https://doi.org/10.3171/2021.5.FOCUS20813.
23. Riche M., Amelot A., Peyre M., et al. Complications after frame-based stereotactic brain biopsy: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2021; 44(1): 301-307.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10143-019-01234-w.
24. Riche M., Marijon P., Amelot A., et al. Severity, timeline, and management of complications after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 2021; 136(3): 867-876.-DOI: https://doi.org/10.3171/2021.3.JNS21134.
25. Daly M.J., Siewerdsen J.H., Moseley D.J., et al. Intraoperative cone-beam CT for guidance of head and neck surgery: Assessment of dose and image quality using a C-arm prototype. *Med Phys*. 2006; 33(10): 3767-80.-DOI: https://doi.org/10.1118/1.2349687.

Поступила в редакцию / Received / 14.04.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 27.07.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / About the authors / ORCID

Иван Александрович Курносов / Ivan A. Kurnosov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2857-8368; eLibrary SPIN: 9131-7381; Author ID: 1065892.

Павел Васильевич Балахнин / Pavel V. Balakhnin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3042-6729; eLibrary SPIN: 1431-4012; Author ID: 727661.

Дмитрий Александрович Гуляев / Dmitry A. Gulyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5509-5612; eLibrary SPIN: 1612-8261; Author ID: 305822.

Дарья Романовна Субботина / Daria R. Subbotina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0836-4960; eLibrary SPIN: 8244-1435; Author ID: 1136236.

Василий Игоревич Малькевич / Vasilii I. Malkevich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1082-6071; eLibrary SPIN: 8143-9671; Author ID: 988405.

Анастасия Леонидовна Муравцева / Anastasia L. Muravtseva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4221-4248; eLibrary SPIN: 9412-0279; Author ID: 1118320.

Алексей Станиславович Шмелев / Aleksei S. Shmelev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1610-8820; eLibrary SPIN: 2772-2824; Author ID: 860525.

Владислав Юрьевич Чиркин / Vladislav Yu. Chirkin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0610-1131; eLibrary SPIN: 2940-3562; Author ID: 474360.

Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4714-1228; eLibrary SPIN: 1923-6457; Author ID: 972194.

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4131-6293; eLibrary SPIN: 4389-9374; Author ID: 779096.

Алексей Михайлович Беляев / Aleksey M. Belyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5580-4821; eLibrary SPIN: 9445-9473; Author ID (Scopus): 273109.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.33-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2389

© *В.М. Мерабишвили, А.М. Карачун, А.М. Беляев*

Состояние онкологической помощи в России: рак желудка (С16). Распространенность, качество учета (популяционное исследование)*

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

© *Vakhtang M. Merabishvili, Aleksei M. Karachun, Alexey M. Belyaev*

The State of Cancer Care in Russia: Gastric Cancer (C16). Prevalence, Data Registry Quality (Population Study)

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

Введение. Рак желудка (РЖ) — злокачественное новообразование, возникающее из эпителия слизистой оболочки желудка, развивается из любой части желудка. Наиболее часто метастазирование происходит в печень по ходу воротной вены, возможно распространение метастазов в легкие, почки, головной мозг, кости и другие органы. В основу исследования положены материалы единственного в России популяционного ракового регистра (ПРР) на уровне федерального округа.

Цель. Изучить закономерности динамики заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) желудка, определить качество первичного учета, влияние коронавирусной инфекции на аналитические показатели.

Материалы и методы. Материалом исследования являются справочники МНИОИ им. П.А. Герцена, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, база данных (БД) ПРР СЗФО РФ и Санкт-Петербурга. Использованы стандартные методы анализа статистических данных, в том числе расчет выживаемости по модифицированной программе Eurocare. Для исследования было отобрано 88 572 наблюдения.

Результаты. Установлено существенное снижение уровня онкологической заболеваемости и смертности населения России от РЖ. Выявлена специфика распространенности РЖ с учетом пола, возраста больных и других параметров. Проведенное популяционное исследование позволило установить существенное снижение заболеваемости и смертности населения России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурга от РЖ. Также выявлено улучшение качества первичного учета больных и снижение величины индекса достоверности учета (ИДУ) с 0,87 до 0,73 — всё ещё сохраняющего несколько выше допустимого уровня ИДУ для локализаций с высоким уровнем летальности, к которым относится РЖ.

Выводы. Проведенное популяционное исследование позволило установить существенное снижение заболеваемости населения России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурга от рака желудка. Заболеваемости с 2010 по 2023 г. по России с 16,82 до 11,54 $^{0}/_{0000}$ или на 31,39 %, в СЗФО РФ — с 18,35 до 12,34 $^{0}/_{0000}$ или на 32,75 %, в Санкт-Петербурге — с 16,3 до 12,03 $^{0}/_{0000}$ или на 32,52 %. Смертность населения от рака желудка за тот же период снизилась, соответственно, на 43,73 %, 43,42 % и на 49,24 %. Также выявлено улучшение качества первичного учета больных и снижение величины индекса достоверности учета с 0,87 до 0,73, всё

Introduction. Gastric cancer (GC) is a malignant tumor arising from the epithelium of the gastric mucosa that can develop in any stomach region. It most commonly metastasizes to the liver via the portal venous system, with potential dissemination to lungs, kidneys, brain, bones, and other organs. This study utilizes data from Russia's only population-based cancer registry (PCR) at the federal district level.

Aim. To analyze morbidity and mortality trends for GC, assess data quality in primary registration, and evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on epidemiological indicators.

Materials and Methods. We analyzed data from the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology reference materials, and the database (DB) of the Northwestern Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) and St. Petersburg. Statistical analyses included standard methods, including survival calculations using modified Eurocare methodology, encompassing 88,572 cases.

Results. Significant reductions in GC morbidity and mortality were observed across all studied populations. Gender-, age-specific and other prevalence patterns were identified. The population-based analysis demonstrated substantial decreases in GC burden throughout Russia, particularly in the NWFD RF and St. Petersburg. Primary registration data quality improvements were evidenced by decreased data quality index (DQI) from 0.87 to 0.73, though this remains slightly above optimal levels for high-mortality cancers like GC.

Conclusion. Our population-based study identified a significant reduction in gastric cancer (GC) incidence rates in Russia, the NWFD RF, and St. Petersburg from 2010 to 2023. The rate decreased from 16.82 to 11.54 per 100,000 (a 31.39 % reduction) nationally, from 18.35 to 12.34 per 100,000 (a 32.75 % reduction) in the NWFD RF, and from 16.3 to 12.03 per 100,000 (a 32.52 % reduction) in St. Petersburg During the same period, GC mortality fell by 43.73 %, 43.42 %, and 49.24 %, respectively. We also observed improvements in primary registration of patients and the DQI reduction from 0.87 to 0.73, though it remains

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/6-25-The-State-of-Cancer-Care

ещё сохраняющегося несколько выше допустимого уровня для локализаций с высоким уровнем летальности, к которым относится рак желудка.

Ключевые слова: рак желудка; злокачественное новообразование; качество учета; Россия; СЗФО РФ; Санкт-Петербург

Для цитирования: Мерабишвили В.М., Карачун А.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: рак желудка (С16). Распространенность, качество учета (популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1260-1270.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2389

slightly above the target threshold for high-mortality cancers such as GC.

Keywords: gastric cancer; malignant tumor; data registry quality; Russia; NWFD RF; St. Petersburg

For Citation: Vakhtang M. Merabishvili, Aleksei M. Karachun, Alexey M. Belyaev. The state of cancer care in russia: gastric cancer (C16). Prevalence, data registry quality (population study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1260-1270.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2389

✉ Контакты: Мерабишвили Вахтанг Михайлович, mvm@niioncologii.ru

Рак желудка (РЖ), иначе карцинома желудка, — злокачественная опухоль, тяжелейшая патология, тесно связана с уровнем материального состояние общества, возможностью полноценного и разнообразного питания граждан. РЖ посвящено большое количество публикаций [1–5], в т. ч. по эпидемиологии [6, 7]. К основным факторам риска относятся курение, алкоголь, наличие бактерии Helicobacter pylori, наследственный фактор и другие причины. Мужчины заболевают РЖ в два раза чаще, чем женщины. С увеличением возраста растет и риск возникновения заболевания. Здесь же регистрируется наиболее высокие удельные веса посмертно учтенных больных, наряду со ЗНО легких, печени и поджелудочной железы [8, 9]. Уровень однолетней наблюдаемой выживаемости больных РЖ в СЗФО РФ находится на 67 месте (46,7 %) из 86 локализаций ЗНО, включенных в БД ПРР СЗФО РФ, рядом со ЗНО головного мозга (ранг 63) и ЗНО легкого (ранг 74).

Заболеваемость раком желудка в мире

На рис. 1 и 2 представлены данные стандартизованных (мировой стандарт) показателей заболеваемости РЖ населения некоторых стран мира, включая девять территорий России (семь — Северо-Западного федерального округа и два — Поволжского). Для Российских территорий добавлены и сведения сводных данных справочников МНИОИ им. П.А. Герцена за 2015 и 2023 гг. [10–12] (рис. 1–2, см. прил. online).

Практически все территории России находятся на максимально высоких показателях заболеваемости РЖ. Везде уровень заболеваемости мужчин в 2 и более раз выше, чем для женского населения. Максимальная заболеваемость выявлена среди мужского населения Китая и Кореи 126,7 и 51,1 $^{0}/_{0000}$ соответственно, как и среди женского населения этих стран — 59,6 и 21,0 $^{0}/_{0000}$. Значительно ниже уровень заболеваемости населения РЖ выявлен в США (5,6 $^{0}/_{0000}$ — среди мужского населения и 3,0 $^{0}/_{0000}$ — среди женского). Такое же соотношение показателей наблюдается и в Швеции (5,0 и 2,7 $^{0}/_{0000}$) (рис. 1–2, см. прил. online) [10–13].

На рис. 3 и 4 представлены данные распределения повозрастных показателей заболеваемости РЖ населения некоторых стран мира. Здесь также максимальные уровни выявлены для Китая и Кореи, минимальные — для Индии (Мумбаи). Практически по всем возрастным группам среди мужского и женского населения выявлена четкая закономерность снижения повозрастных показателей. До 30-летнего возраста встречаются единичные случаи РЖ, максимальный уровень приходится на возрастные группы 75 лет и старше (100 и больше случаев на 100 000 населения) [10–12].

Заболеваемость населения России раком желудка

В табл. 1 представлена динамика абсолютных чисел и стандартизованных показателей заболеваемости РЖ населения России, Северо-Западного федерального округа России (СЗФО РФ) и Санкт-Петербурга с 2010 по 2023 гг. Уменьшение числа первично учтенных больных РЖ в целом по России составил 15,37 %, в СЗФО РФ — 16,4 %, в Санкт-Петербурге — 10,83 %.

Стандартизованный показатель заболеваемости РЖ мужского населения по России с 2010 по 2023 гг. уменьшился с 25,9 до 17,2 % или на 11,28 %, среди женского населения — с 11,24 до 7,9 % или на 13,34 %, в СЗФО и Санкт-Петербурге выявлены те же тенденции [11–17].

Эпидемия коронавирусной инфекции ограничила доступ в лечебно-профилактические учреждения страны 11,36 % больных РЖ. Практически на такой же процент снизилась возможность попасть в клиники больным в СЗФО РФ и Санкт-Петербурге. В 2022 г. положение было восстановлено, но с худшим составом больных распределенным по стадиям заболевания. В относительно большей степени пострадало женское население [18].

На рис. 5 и 6 представлена динамика стандартизованных показателей заболеваемости мужского и женского населения России и СЗФО РФ. Четко прослеживается уменьшение её уровней.

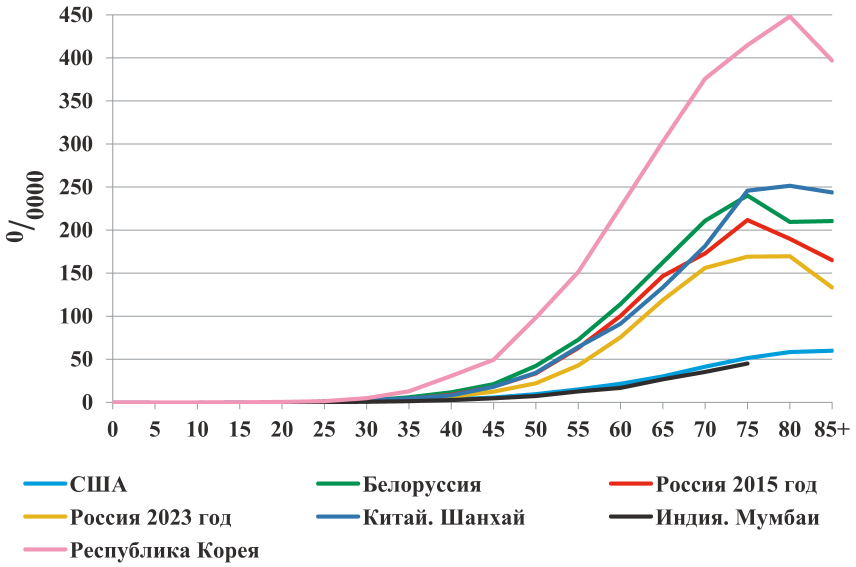


Рис. 3. Повозрастные показатели заболеваемости мужского населения раком желудка (С16) в некоторых странах мира [10–12]
Fig. 3. Age-specific gastric cancer (C16) incidence rates in men: international comparison [10-12]

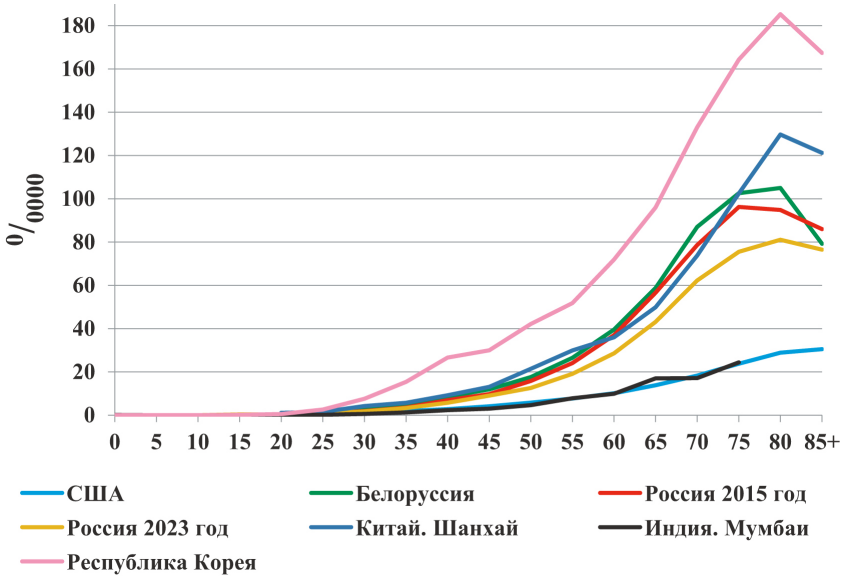


Рис. 4. Повозрастные показатели заболеваемости женского населения раком желудка (С16) в некоторых странах мира [10–12]
Fig. 4. Age-specific gastric cancer (C16) incidence rates in women: international comparison [10-12]

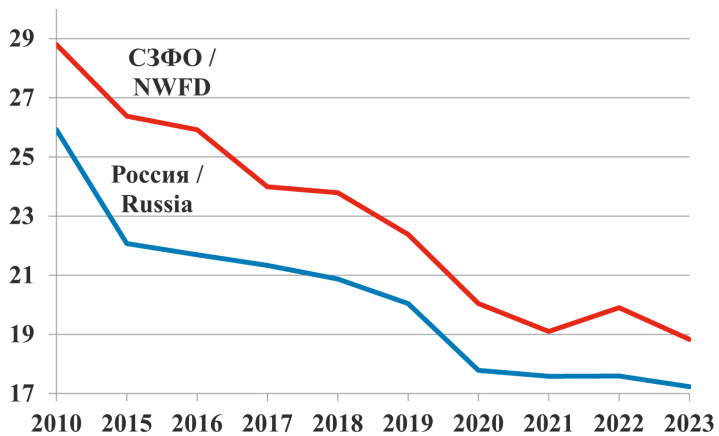


Рис. 5. Динамика заболеваемости ЗНО желудка (С16) населения России и СЗФО РФ. Мужчины. Стандартизованные показатели [11–17]
Fig. 5. Temporal trends in gastric cancer (C16) incidence rates in Russia and the NWFD RF, men ASR (W) [11–17]

Таблица 1. Динамика заболеваемости РЖ (С16) в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге [11–17]

Оба пола						
Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандартный показатель	Абсолютное число	Стандартный показатель	Абсолютное число	Стандартный показатель
2010	39775	16,82	4379	18,35	1542	16,30
2015	37581	14,50	4425	16,79	1756	16,39
2016	37135	14,09	4315	16,18	1614	14,98
2017	37291	13,88	4240	15,57	1655	14,63
2018	36941	13,55	4195	15,19	1589	14,09
2019	36171	13,11	4091	14,68	1514	13,31
2020	32063	11,54	3703	12,97	1381	11,8
2021	32031	11,49	3555	12,48	1361	11,67
2022	33092	11,58	3762	12,93	1470	12,03
2023	33662	11,54	3661	12,34	1375	11
Прирост/убыль 2019–2020, %	-11,36	-11,98	-9,48	-11,65	-8,78	-11,34
Прирост/убыль 2010–2023, %	-15,37	-31,39	-16,40	-32,75	-10,83	-32,52
Мужчины						
Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандартный показатель	Абсолютное число	Стандартный показатель	Абсолютное число	Стандартный показатель
2010	22464	25,92	2379	28,80	731	24,75
2015	21416	22,07	2419	26,38	916	25,16
2016	21375	21,69	2438	25,92	873	23,21
2017	21402	21,33	2302	23,99	840	21,65
2018	21279	20,87	2326	23,79	807	20,68
2019	20793	20,04	2226	22,38	782	19,68
2020	18769	17,78	2057	20,04	743	17,77
2021	18672	17,58	1963	19,10	721	17,31
2022	19321	17,59	2084	19,90	763	17,64
2023	19380	17,23	2019	18,83	674	15,38
Прирост/убыль 2019–2020, %	-9,73	-11,28	-7,59	-10,46	-4,99	-9,71
Прирост/убыль 2010–2023, %	-13,73	-33,53	-15,13	-34,62	-7,80	-37,86
Женщины						
Период наблюдения	Россия		СЗФО РФ		Санкт-Петербург	
	Абсолютное число	Стандартный показатель	Абсолютное число	Стандартный показатель	Абсолютное число	Стандартный показатель
2010	17311	11,24	17311	11,24	751	11,46
2015	16435	20,92	2006	11,18	840	11,51
2016	15760	9,37	1877	10,50	741	10,37
2017	15889	9,2	1938	10,65	815	10,71
2018	15662	9	1869	10,12	782	10,35
2019	15378	8,77	1865	10,19	732	9,57
2020	13294	7,6	1646	8,91	638	8,52
2021	13359	7,67	1592	8,50	640	8,40
2022	13771	7,74	1678	8,87	707	8,84
2023	14282	7,93	1642	8,53	701	8,46
Прирост/убыль 2019–2020, %	-13,55	-13,34	-11,74	-12,56	-12,84	-10,97
Прирост/убыль 2010–2023, %	-17,50	-29,45	-90,51	-24,11	-6,66	-26,18

Table 1. Gastric cancer (C16) incidence trends in Russia, the Northwestern Federal District, and St. Petersburg [11–17]

Both genders						
Year	Russia		NWFD RF		St. Petersburg	
	Cases (n)	ASR (W)	Cases (n)	ASR (W)	Cases (n)	ASR (W)
2010	39,775	16.82	4,379	18.35	1,542	16.30
2015	37,581	14.50	4,425	16.79	1,756	16.39
2016	37,135	14.09	4,315	16.18	1,614	14.98
2017	37,291	13.88	4,240	15.57	1,655	14.63
2018	36,941	13.55	4,195	15.19	1,589	14.09
2019	36,171	13.11	4,091	14.68	1,514	13.31
2020	32,063	11.54	3,703	12.97	1,381	11.8
2021	32,031	11.49	3,555	12.48	1,361	11.67
2022	33,092	11.58	3,762	12.93	1,470	12.03
2023	33,662	11.54	3,661	12.34	1,375	11
Change 2019-2020. %	-11.36	-11.98	-9.48	-11.65	-8.78	-11.34
Change 2010-2023. %	-15.37	-31.39	-16.40	-32.75	-10.83	-32.52
Males						
Year	Russia		NWFD RF		St. Petersburg	
	Cases (n)	ASR (W)	Cases (n)	ASR (W)	Cases (n)	ASR (W)
2010	22,464	25.92	2,379	28.80	731	24.75
2015	21,416	22.07	2,419	26.38	916	25.16
2016	21,375	21.69	2,438	25.92	873	23.21
2017	21,402	21.33	2,302	23.99	840	21.65
2018	21,279	20.87	2,326	23.79	807	20.68
2019	20,793	20.04	2,226	22.38	782	19.68
2020	18,769	17.78	2,057	20.04	743	17.77
2021	18,672	17.58	1,963	19.10	721	17.31
2022	19,321	17.59	2,084	19.90	763	17.64
2023	19,380	17.23	2,019	18.83	674	15.38
Change 2019-2020. %	-9.73	-11.28	-7.59	-10.46	-4.99	-9.71
Change 2010-2023. %	-13.73	-33.53	-15.13	-34.62	-7.80	-37.86
Females						
Year	Russia		NWFD RF		St. Petersburg	
	Cases (n)	ASR (W)	Cases (n)	ASR (W)	Cases (n)	ASR (W)
2010	17,311	11.24	17,311	11.24	751	11.46
2015	16,435	20.92	2,006	11.18	840	11.51
2016	15,760	9.37	1,877	10.50	741	10.37
2017	15,889	9.2	1,938	10.65	815	10.71
2018	15,662	9	1,869	10.12	782	10.35
2019	15,378	8.77	1,865	10.19	732	9.57
2020	13,294	7.6	1,646	8.91	638	8.52
2021	13,359	7.67	1,592	8.50	640	8.40
2022	13,771	7.74	1,678	8.87	707	8.84
2023	14,282	7.93	1,642	8.53	701	8.46
Change 2019-2020. %	-13.55	-13.34	-11.74	-12.56	-12.84	-10.97
Change 2010-2023. %	-17.50	-29.45	-90.51	-24.11	-6.66	-26.18

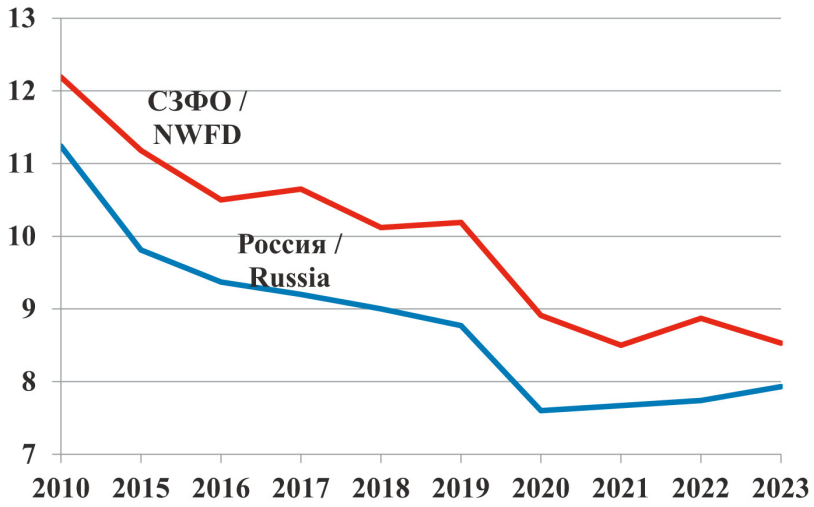
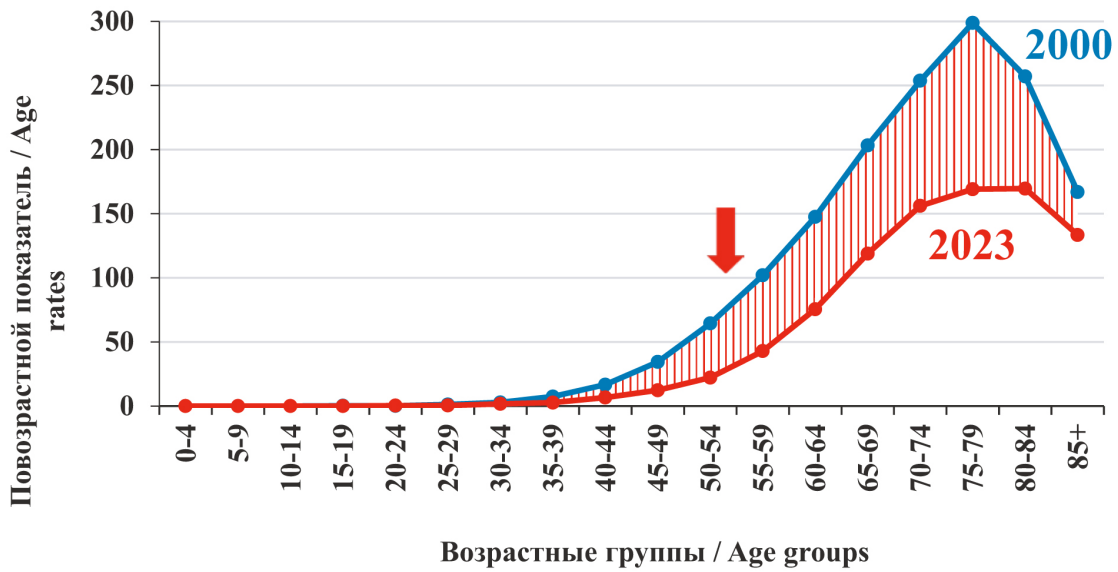


Рис. 6. Динамика заболеваемости ЗНО желудка (С16) населения России и СЗФО РФ. Женщины. Стандартизованные показатели [11–17]

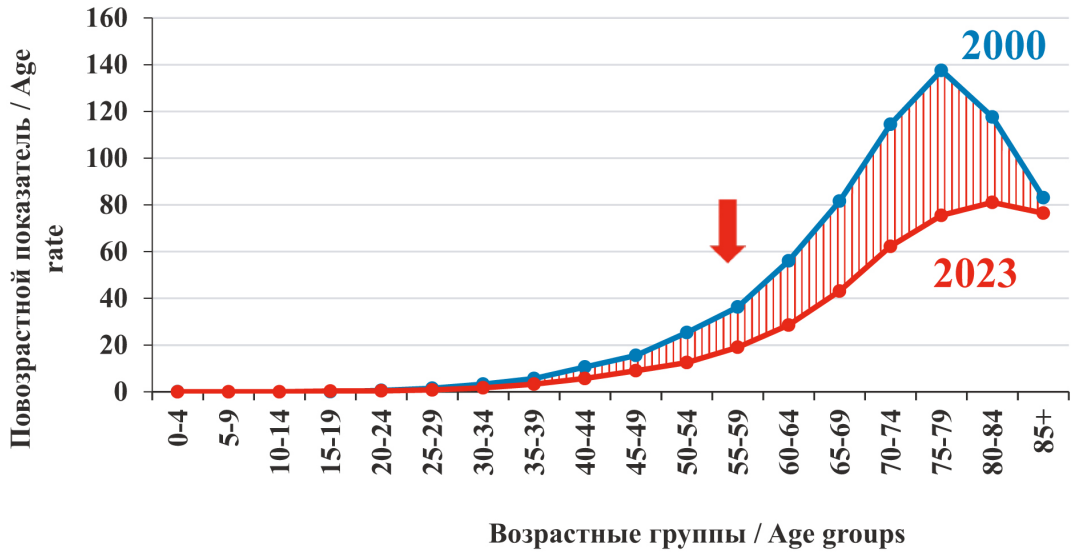
Fig. 6. Temporal trends in gastric cancer (C16) incidence rates in Russia and the NWFD RF, women ASR (W) [11–17]



Период наблюдения	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2000	0,03	0	0,02	0,25	0,22	1,24	2,86	7,41	16,7	34,46	64,49	101,97	147,54	203,36	253,75	298,81	257,1	166,91
2023	0	0,02	0	0,03	0,39	0,48	1,73	2,7	6,66	12,37	22,22	42,91	75,53	118,9	156,12	169,13	169,64	133,48
Observed period	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2000	0.03	0	0.02	0.25	0.22	1.24	2.86	7.41	16.7	34.46	64.49	101.97	147.54	203.36	253.75	298.81	257.1	166.91
2023	0	0.02	0	0.03	0.39	0.48	1.73	2.7	6.66	12.37	22.22	42.91	75.53	118.9	156.12	169.13	169.64	133.48

Рис. 7 с табл. Повозрастная динамика заболеваемости населения России раком желудка (С16). Мужчины. 2000, 2023 гг. [12, 15]

Fig. 7 and Table. Age-stratified gastric cancer (C16) incidence trends among Russian men, 2000-2023 [12, 15]



Период наблюдения	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2000	0,06	0,03	0	0,05	0,62	1,51	3,3	5,68	10,64	15,57	25,36	36,3	56,04	81,61	114,5	137,59	117,65	83,12
2023	0,03	0	0	0,32	0,42	0,82	1,71	3,29	5,7	9,04	12,54	19,08	28,57	43,13	62,26	75,52	81,07	76,48
Observed period	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
2000	0.06	0.03	0	0.05	0.62	1.51	3.3	5.68	10.64	15.57	25.36	36.3	56.04	81.61	114.5	137.59	117.65	83.12
2023	0.03	0	0	0.32	0.42	0.82	1.71	3.29	5.7	9.04	12.54	19.08	28.57	43.13	62.26	75.52	81.07	76.48

Рис. 8 с табл. Повозрастная динамика заболеваемости населения России раком желудка (С16). Женщины. 2000, 2023 гг. [12, 15]
Fig. 8 and Table. Age-stratified gastric cancer (C16) incidence trends among Russian women, 2000-2023 [12, 15]

Получить наглядное представление, в каких возрастных группах населения России снизился уровень заболеваемости от РЖ, можно из рис. 7 и 8 с таблицами. Максимальное снижение заболеваемости выявлено среди лиц 70–79 лет.

Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости населения РЖ свидетельствует о реальном их положении среди всех административных территорий страны. В табл. 2 представлено это распределение среди мужского населения. Максимальные уровни выявлены в 2023 г. в Республике Тыва — 38,16 $^{0}/_{0000}$, Архангельской и Сахалинской областях (34,9 и 30,24 $^{0}/_{0000}$) близко к Корее и Японии, при среднероссийском показателе — 17,23$^{0}/_{0000}$. В краткой таблице представлены все административные территории СЗФО РФ, где выявляются высокие уровни заболеваемости РЖ населения РФ, представлены и некоторые другие субъекты [12] (табл. 2, см. прил. online).

В табл. 3 представлено ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости РЖ женского населения по административным территориям страны. Для девяти территорий СЗФО РФ установлен более высокий уровень РЖ, чем в среднем про России (7,93 $^{0}/_{0000}$), хотя сами показатели значительно меньше, чем среди мужского населения. Четко выявляется тенденция дефицита разнообразного питания на северных и дальневосточных территориях страны (табл. 3, см. прил. online) [3].

Смертность

Ежегодно в России от РЖ погибает более 24 тыс. человек (24491 — 2023 г.), в т. ч. 14,3 тыс. мужчин и 10,1 женщин [12].

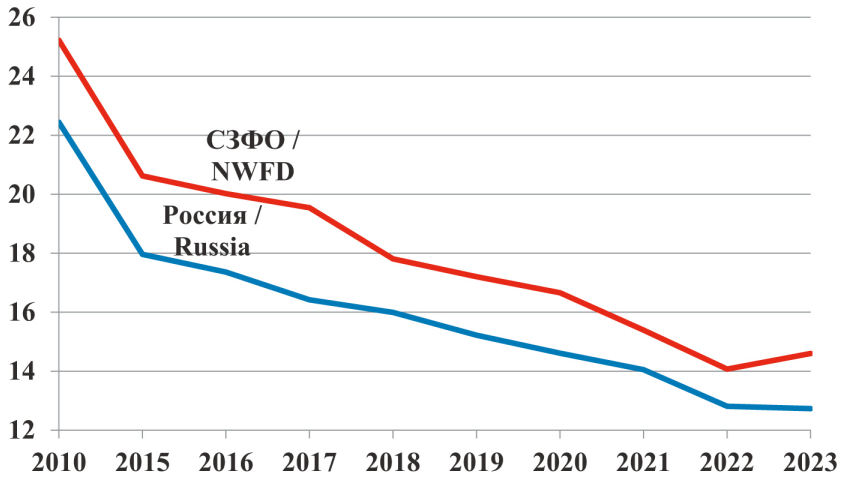


Рис. 9. Динамика смертности от ЗНО желудка (С16) населения России и СЗФО РФ. Мужчины. Стандартизованные показатели [11–20]

Fig. 9. Age-standardized mortality trends for gastric cancer (C16) in Russia and the NWFD, male population (2011–2020). ASR (W) [11–20]

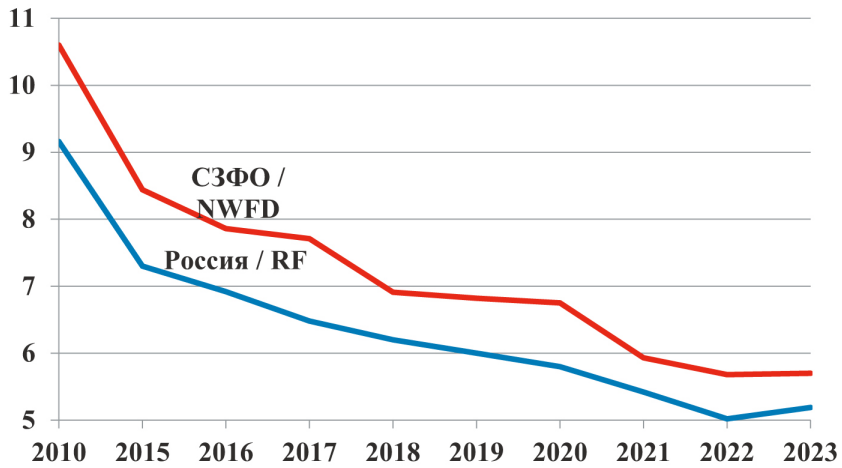


Рис. 10. Динамика смертности от ЗНО желудка (С16) населения России и СЗФО РФ. Женщины. Стандартизованные показатели [11–20]

Fig. 10. Age-standardized mortality trends for gastric cancer (C16) in Russia and the NWFD, female population (2011-2020). ASR (W) [11–20]

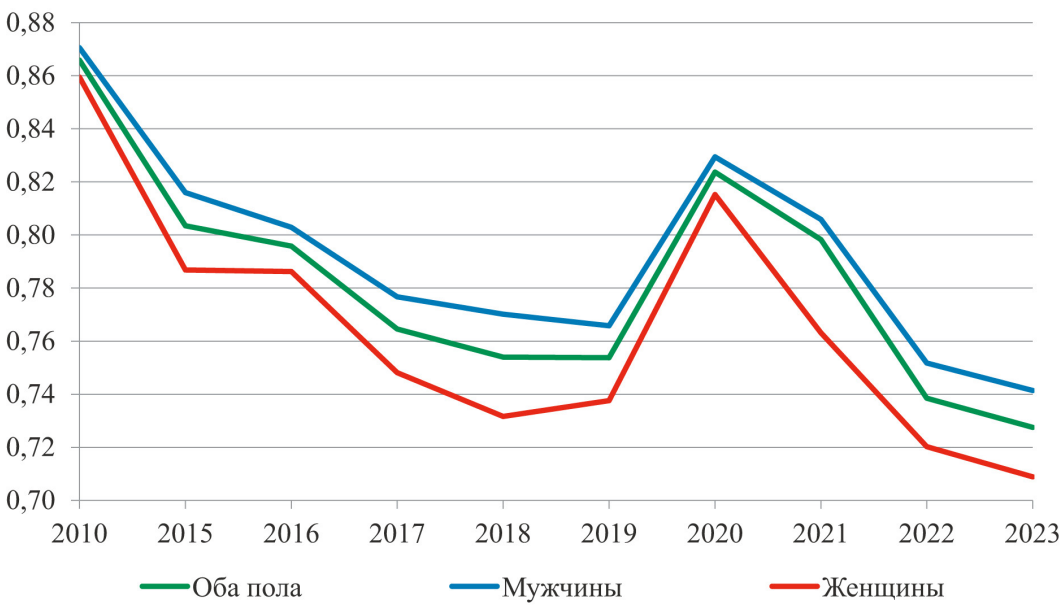


Рис. 11. Динамика индекса достоверности учёта больных РЖ (С16) в России [11–17]

Fig. 11. DQI for gastric cancer (C16) registry, Russia (2011-2017) [11–17]

В табл. 4 представлена динамика абсолютных чисел и стандартизованных показателей смертности населения России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурга от РЖ за период с 2010 по 2023 гг. (табл. 4, см. прил. online) [11–17].

Если за представленный период наблюдения абсолютное число умерших от РЖ в России снизилось на 28,88 % (с 34,4 до 24,4 тыс.), то стандартизованный показатель уменьшился более существенно (с 14,2 до 8,1 $^{0}/_{0000}$ или на 42,3 %).

На рис. 9 и 10 представлена динамика стандартизованных показателей смертности населения России и СЗФО РФ от РЖ. Выявленные закономерности едины.

При среднем уровне стандартизованного показателя смертности населения России — 7,7 $^{0}/_{0000}$, на отдельных территориях его величина была кратно выше: Республики Тыва и Алтай — 23,75 и 13,34 $^{0}/_{0000}$ соответственно, в Архангельской области — 12,64 $^{0}/_{0000}$, в Республике Карелия — 11,37 $^{0}/_{0000}$, Ненецком А.О. — 10,52 $^{0}/_{0000}$. Близки к этим уровням данные по Вологодской, Новгородской и Мурманской областям, а также Республике Коми. В Санкт-Петербурге и Москве уровень смертности населения от РЖ ниже среднероссийского —7,03 и 6,18 $^{0}/_{0000}$ соответственно, но существенно выше, чем в Англии, Норвегии, Финляндии и Швеции (рис. 1, 2).

Качество учета

Качество учета больных ЗНО оценивается простым отношением числа умерших к числу заболевших с использованием ИДУ (по его величине МАИР осуществляет отбор данных для монографий «рак на пяти континентах») [8, 9, 21, 22].

В целом по России по всем ЗНО его величина достигла 0,39, относительно РЖ он значительно хуже и составляет 0,73 (2023 г.) [12].

В 2010 г. в России и СЗФО РФ величина ИДУ составляла 0,87 и 0,90 соответственно, в 2023 г. — 0,73 и 0,75. На некоторых территориях России величина ИДУ многие годы превышала 1,0, т. е. число умерших регистрировалось в большем количестве, чем число первично учтенных больных [12, 19–22].

На рис. 11 четко прослеживается динамика ИДУ для РЖ в целом по России, включая негативное влияние коронавирусной инфекции, но уже с 2021 г. положение стало улучшаться. Несмотря на снижение ИДУ, на некоторых территориях России его величина всё ещё крайне высока [14, 15, 18].

Максимально высокий уровень для локализаций с высоким уровнем летальности опускается до величины 0,7. В 2023 г. в Ленинградской области для мужского населения ИДУ составил 1,29, для женского населения 1,02 — максимальный для всех территорий России.

Свыше 0,9 среди мужского населения неблагоприятное качество учета выявлено в четырех областях и в пяти среди женского. Превышали величину 0,7 среди мужского населения на 37 территориях России, а среди женского населения — на 23 территориях.

К такому состоянию приводят бессимптомное течение заболевания и трудности диагностики злокачественной опухоли для заболевших раком желудка.

Обсуждение

В большинстве экономически развитых стран заболеваемость и смертность населения от рака желудка снижается последние 20 лет, что связано с изменением социально-экономических условий [1, 3]. Вместе с тем сохраняются страны с максимально высокими показателями. В Китае и Корее заболеваемость населения раком желудка составляет (в стандартизованных показателях) 126,7 и 51,1 $^{0}/_{0000}$ соответственно, в США и Швеции — 5,0 и 2,7 $^{0}/_{0000}$ [10]. В России и СЗФО РФ — 11,54 и 12,34 $^{0}/_{0000}$ соответственно, достаточно близкие показатели, что важно при расчетах показателей выживаемости [13]. Выявлены общие тенденции распределения выживаемости больных раком желудка для различных стран по возрастному распределению. Существенно улучшилось и качество учета больных раком желудка в России, хотя величина ИДУ всё ещё остается выше минимального уровня для ЗНО с высоким уровнем летальности (> 0,7). Сильное влияние на качество учета оказывает бессимптомное течение заболевания и, особенно, пандемия коронавирусной инфекции в 2020 г. В целом происходит постепенное улучшение онкологической ситуации относительно рака желудка во многих странах, в том числе и в России.

Заключение

Таким образом, проведенное популяционное исследование позволило установить существенное снижение заболеваемости населения России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурга от рака желудка. Заболеваемости с 2010 по 2023 гг. по России с 16,82 до 11,54 $^{0}/_{0000}$ или на 31,39 %, в СЗФО РФ — с 18,35 до 12,34 $^{0}/_{0000}$ или на 32,75 %, в Санкт-Петербурге — с 16,3 до 12,03 $^{0}/_{0000}$ или на 32,52 %. Смертность населения от рака желудка за тот же период снизилась соответственно на 43,73 %, 43,42 % и на 49,24 %. Также выявлено улучшение качества первичного учета больных и снижение величины индекса достоверности учета с 0,87 до 0,73 всё ещё сохраняющего

несколько выше допустимого уровня для локализаций с высоким уровнем летальности, к которым относится рак желудка.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Участие авторов
Мерабишвили В.М. — замысел, дизайн исследования, подготовка статьи, одобрение варианта статьи для опубликования, подготовка литературы;
Карачун А.М. — подготовка статьи, сбор клинических данных, подбор литературы;
Беляев А.М. — редактирование статьи.
Authors' contributions
Merabishvili V.M.: Conceptualization, study design, manuscript preparation, final approval, literature review.
Karachun A.M.: Manuscript preparation, clinical data collection, literature analysis.
Belyaev A.M.: Article editing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Рак желудка: заболеваемость, факторы риска, скрининг. *Профилактическая медицина*. 2024; 27(12): 135-139.-DOI: https://doi.org/10.17116/profmed202427121135. [Tsukanov V.V., Tonkikh Yu.L., Vasyutin A.V. Gastric cancer: incidence, risk factors, screening. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2024; 27(12): 135-139.-DOI: https://doi.org/10.17116/profmed202427121135 (In Rus)].
2. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М.: ЭКСМО, 2011:536.-ISBN: 978-5-699-53204-9. [Davydov M.I., Turkin I.N., Davydov M.M. Encyclopedia of gastric cancer surgery. M.: EKSMO, 2011:536.-ISBN: 978-5-699-53204-9 (In Rus)].
3. Циммерман Я.С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2011; 2: 77-88.-URL: http://publish.vidar.ru/Article.asp?fid=VSG_2011_2_77. [Zimmerman Y.S. Gastric cancer: a modern approach to the problem. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2011; 2: 77-88.- http://publish.vidar.ru/Article.asp?fid=VSG_2011_2_77 (In Rus)].
4. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017; 27(6): 78-86.-URL: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/195/169. [Khomyakov V.M., Yermoshina A.D., Pirogov S.S., Ryabov A.B. Stomach cancer risk factors: the modern concept. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017; 27(6): 78-86.-URL: https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/195/169 (In Rus)].
5. Стойко Ю.М., Вербицкий В.Г., Карачун А.М. Рак желудка. Учебное пособие. СПб, ВМА. 2002: 26. [Stoyko Yu.M., Verbitsky V.G., Karachun A.M. Stomach cancer. Study guide. St. Petersburg, Military Medical Academy. 2002: 26. (In Rus)].
6. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне. Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб; 2004: 433-442.-URL: https://7ref.ru/torolo/ngsove. [Gastric cancer: epidemiology, prevention, evaluation of treatment effectiveness at the population level. Practical oncology: selected lectures. Ed. by S.A. Tyulyandin, V.M. St. Petersburg; 2004: 433-442.-URL: https://7ref.ru/torolo/ngsove (In Rus)].
7. Мерабишвили В.М. Аналитическая эпидемиология рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2013; 70(5): 565-570.-URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20354088_94524361.pdf. [Merabishvili V.M. Analytical epidemiology of gastric cancer. *Questions of oncology.* 2013; 70(5): 565-570.- URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_20354088_94524361.pdf (In Rus)].
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011: 221.-ISBN: 978-5-91258-163-2. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg: «COSTA». 2011: 221.-ISBN: 978-5-91258-163-2 (In Rus)].
9. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА». 2011: 248.-ISBN: 978-5-91258-182-3. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part II. St. Petersburg: «COSTA». 2011: 248.-ISBN: 978-5-91258-182-3 (In Rus)].
10. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XII. Registry Summary tables. IARC. URL: https://ci5.iarc.fr/ci5-xii/tables/summary.
11. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2017: 250.-ISBN: 978-5-85502-227-8. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation. 2016: 250.-ISBN: 978-5-85502-227-8 (In Rus)].
12. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8. [Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O.– M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
13. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2012: 260.-ISBN: 978-5-85502-154-7. [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. by Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2012: 260.-ISBN: 978-5-85502-154-7 (In Rus)].
14. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020: 214.-ISBN: 978-5-85502-260-5. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed.

by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2020: 214.-ISBN: 978-5-85502-260-5 (In Rus)].

15. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2021: 252.-ISBN: 978-5-85502-268-1. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V, Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2021: 252.-ISBN: 978-5-85502-268-1 (In Rus)].
16. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, 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 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Hertsen MNIOI. 2022: 252.-ISBN: 978-5-85502-280-3 (In Rus)].
17. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023: 275.-ISBN: 978-5-85502-290-2. [Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikovoi. M.: P.A. Herzen MSIOI – filial of NMRC of radiology Ministry of Public Health of the Russian Federation. 2023: 275.-ISBN: 978-5-85502-290-2 (In Rus)].
18. Мерабишвили В.М. Коронавирусы и рак в России. *Вопросы онкологии*. 2022; 68(4): 381-392.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392. [Merabishvili V.M. Coronaviruses and cancer in Russia. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 68(4): 381-392.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-381-392 (In Rus).]
19. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакова. СПб.: Т8 Издательские технологии. 2020: 236.-ISBN: 978-5-4491-0627-8. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Ed. by Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. St.Petersburg: T8 Publishing technologies. 2020: 236.-ISBN: 978-5-4491-0627-8 (In Rus)].
20. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей. Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. СПб. 2023: 498.-ISBN> 978-5-986-35-133-9. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Sixth Issue. Manual for doctors. Ed. by Corresponding Member of the RAS prof. A.M. Belyaev. St. Petersburg. 2023: 498.-ISBN: 978-5-986-35-133-9 (In Rus)].
21. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. индекс достоверности учета. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(3): 445-452.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452. [Analytical indicators. accounting reliability index. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2018; 64(3): 445-452.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-445-452 (In Rus)].
22. 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 reliability index is the most important criterion for objective assessment of oncological service performance for all localisations of cancer, regardless of the level of mortality of patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2019; 65(4): 510-515.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-4-510-515 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 27.05.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 09.06.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Вахтанг Михайлович Мерабишвили / Vakhtang M. Merabishvili / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1521-455X; SPIN: 5705-6327.

Алексей Михайлович Карачун / Aleksei M. Karachun / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6641-7229, SPIN: 6088-9313.

Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5580-4821, SPIN: 9445-9473.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616-006.52:616.98:578
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2282

© Н.А. Мухсинзода[1], Г.М. Мухсинзода[2], С.С. Сатторов[3], Р.А. Турсунзода[4,5]

Распространенность инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и патологии шейки матки у женщин с различным ВИЧ-статусом

[1]Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр», Душанбе, Таджикистан
[2]Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан
[3]Государственное учреждение «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД», Душанбе, Таджикистан
[4]Государственное учреждение «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины», Душанбе, Таджикистан
[5]Ассоциация общественного здравоохранения Таджикистана, Душанбе, Таджикистан

© Nilufar A. Muhsinzoda[1], Gafur M. Muhsinzoda[2], Safarkhon S. Sattorov[3], Rustam A. Tursunzoda[4,5]

Prevalence of Human Papillomavirus Infection and Cervical Pathology in Women with Different HIV Statuses

[1]State Institution “Republican Oncology Research Center”, Dushanbe, Tajikistan
[2]Ministry of Health and Social Protection of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan
[3]State Institution “Republican Center for the Prevention and Control of AIDS”, Dushanbe, Tajikistan
[4]State Institution “Tajik Research Institute of Preventive Medicine”, Dushanbe, Tajikistan
[5]Public Health Association of Tajikistan, Dushanbe, Tajikistan

Введение. Анализ распространенности генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ) у ВИЧ-инфицированных женщин демонстрирует сходство с таковой у ВИЧ-негативных, но также выявляет специфические особенности. Глобальный метаанализ, включавший данные 5578 ВИЧ-позитивных женщин из разных континентов, показал, что моноинфекция ВПЧ встречается в 36,3 % случаев, а полиинфекция (инфекция несколькими типами ВПЧ) — в 11,9 % случаев. Поэтому данная категория женщин является наиболее уязвимой с точки зрения высокого риска рака шейки матки, что представляет собой важную медицинскую проблему.

Цель. Изучение распространенности папилломавирусной инфекции разных анатомических зон (ротоглотки, цервикального канала, анального канала, влагалища) в контексте наличия патологии шейки матки у женщин с различным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено в 2024 г. в ГУ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД» и охватило 100 ВИЧ-позитивных (основная группа) и 100 ВИЧ-негативных женщин (группа сравнения).

Результаты. Частота выявления вируса папилломы человека (ВПЧ) независимо от ВИЧ-статуса и анатомической зоны в Таджикистане, по данным нашего исследования, составила около 39,5 %. Инфицирование ВПЧ среди здоровых женщин было 12 %, тогда как среди женщин, живущих с ВИЧ, оказалось в 3 раза выше, составив 33 %. Среди пациенток, живущих с ВИЧ, наиболее высокие показатели ДНК ВПЧ были выявлены во влагалище, в анальном и цервикальном каналах, соответственно, составили 36,0 %, 35,0 % и 33,0 %. Среди женщин с ВИЧ-негативным статусом аналогичные показатели были значительно ниже, по сравнению с ВИЧ-позитивными женщинами, соответственно, в 2,4 раза (15,0 %), в 2,5 раза (14,0 %) и в 2,7 раза

Introduction. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution HIV-infected women shows both similarities and distinct differences compared to HIV-negative women. A global meta-analysis of 5,578 HIV-positive women across multiple continents demonstrated HPV monoinfection prevalence of 36.3 % and multiple-type infections in 11.9 % of cases. This population therefore represents a high-risk group for cervical cancer development, presenting a significant public health challenge.

Aim. To investigate HPV prevalence across multiple anatomical sites (oropharynx, cervical canal, anal canal, vagina) and its association with cervical pathology in women with different HIV statuses.

Materials and Methods. This prospective study conducted in 2024 at the Republican Center for AIDS Prevention and Control included 100 HIV-positive women (study group) and 100 HIV-negative women (control group).

Results. Overall HPV detection rate in Tajikistan was 39.5 %, regardless of HIV status or anatomical site. HPV prevalence was three times higher in women living with HIV (33 %) compared to HIV-negative women (12 %). Among HIV-positive participants, highest HPV DNA detection rates occurred in the vagina (36.0 %), anal canal (35.0 %), and cervical canal (33.0 %). Corresponding rates in HIV-negative women were significantly lower compared to HIV-positive women, specifically 2.4 times (15.0 %), 2.5 times (14.0 %), and 2.7 times (12.0 %), respectively. The most frequently detected HPV types in cervical samples were 16 (8 %), 56 (4 %), 68 (4 %), 53 (3.5 %), 31 (3 %), 52 (2.5 %), and 58 (2.5 %). Cervical intraepithelial lesions were more prevalent

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2282

(12,0 %). В цервикальном канале чаще были обнаружены следующие типы вируса папилломы человека: 16 (8 %), 56 (4 %), 68 (4 %), 53 (3,5 %), 31 (3 %), 52 (2,5 %) и 58 (2,5 %). Кроме того, уровень интраэпителиального поражения шейки матки различной степени был выше среди лиц, живущих с ВИЧ (16,0 %) по сравнению с данными ВИЧ-негативных женщин (5,0 %).

Заключение. У ВИЧ-инфицированных женщин в стране наиболее распространенными типами вируса папилломы человека являются 16, 56, 68, 53, 31, 52 и 58. Инфицирование вирусом папилломы человека среди женщин, живущих с ВИЧ, оказалось значительно больше, чем среди здоровых женщин. Для ВИЧ-положительных женщин необходимо разработать и внедрить маршрутизацию при выявлении ВПЧ в различных анатомических зонах. Уровень интраэпителиального поражения шейки матки различной степени среди ВИЧ-позитивных значительно выше, чем у ВИЧ-негативных женщин.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция; вирус папилломы человека; рак шейки матки; ВИЧ-инфицированные женщины; плоскоклеточное интраэпителиальное поражение; H-SIL; ASC-US; L-SIL

Для цитирования: Мухсинзода Н.А., Мухсинзода Г.М., Сатторов С.С., Турсунзода Р.А. Распространенность инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, и патологии шейки матки у женщин с различным ВИЧ-статусом. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1271-1280.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-2282

in HIV-positive women (16.0 %) compared to HIV-negative women (5.0 %).

Conclusion. HPV types 16, 56, 68, 53, 31, 52, and 58 are the most prevalent among HIV-positive women in Tajikistan. HPV infection rates are significantly higher in women living with HIV than among healthy women. For HIV-positive women, it is necessary to develop and implement a referral pathway for managing HPV detected in different anatomical areas. The prevalence of cervical intraepithelial lesions of varying degrees is significantly higher among HIV-positive women compared to HIV-negative women.

Keywords: papillomavirus infection; human papillomavirus; cervical cancer; HIV-infected women; squamous intraepithelial lesion; H-SIL; ASC-US; L-SIL

For Citation: Muhsinzoda N.A., Muhsinzoda G.M., Sattorov S.S., Tursunzoda R.A. Prevalence of human papillomavirus infection and cervical pathology in women with different HIV statuses. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1271-1280.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-2282

✉ Контакты: Турсунзода Рустам Абдусамад, trustam.art@mail.ru

Актуальность

Анализ распространенности генотипов вируса папилломы человека (ВПЧ) у ВИЧ-инфицированных женщин демонстрирует сходство с таковой у ВИЧ-негативных, но также выявляет специфические особенности. Глобальный метаанализ, включавший данные 5578 ВИЧ-позитивных женщин из разных континентов, показал, что моноинфекция ВПЧ встречается в 36,3 % случаев, а полиинфекция (инфекция несколькими типами ВПЧ) — в 11,9 % случаев. Поэтому данная категория женщин является наиболее уязвимой с точки зрения высокого риска возникновения рака шейки матки и представляет собой важную медицинскую проблему [1].

Вирус папилломы человека (ВПЧ; Human Papilloma Virus, HPV) является наиболее распространенной инфекцией, передающейся половым путём, которая вызывает канцерогенез опухолей шейки матки, матки и аногенитальной области.

Инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) обычно проявляются субъективными симптомами. Основной причиной рака шейки матки (РШМ) является персистенция вируса папилломы человека в эпителии шейки матки, в 99,7 % случаев РШМ связан с генитальной инфекцией ВПЧ штаммами высокого онкогенного риска [2].

Ежегодно рак шейки матки выявляется более, чем у 500 000 женщин, и это заболевание приводит к более чем 300 000 смертей во всём мире [3]. Исследования онкогенных типов ВПЧ показали, что при проведении около 300 тыс. ВПЧ тестов инфицированность различными типами составила 2,78 %. Шестью наиболее частыми онкогенными типами среди них были 16 (4,5 %), 58 (3,6 %), 18 (3,1 %), 52 (2,8 %), 31 (2,0 %) и 33 (2,0 %) [4].

Пока это предварительные данные, и они получены без клинической корреляции с больными, страдающими дисплазией или РШМ. Ряд исследователей отмечает, что в результате внедрения эффективных программ визуального скрининга РШМ в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» возросла выявляемость цервикальной интраэпителиальной неоплазии [5, 6].

Несмотря на то, что РШМ входит в десятку основных видов рака, его можно предотвратить и вылечить. Это связано с тем, что предраковые поражения часто медленно развиваются через различимые и распознаваемые фазы, прежде чем перейти в инвазивное заболевание, а рак шейки матки имеет довольно длительный период развития [7].

Рак шейки матки, аногенитальные злокачественные новообразования и рак ротоглотки связаны с персистирующей инфекцией вируса папилломы человека высокого риска (HR), в частности штаммами ВПЧ 16 и 18 [8, 9].

Помимо влияния иммунодефицитных состояний на антибластомную резистентность, пациентки, инфицированные ВИЧ, подвержены более высокому риску заражения ВПЧ. Из 373 ВИЧ-позитивных больных 262 (70 %) были инфицированы, по крайней мере, одним типом ВПЧ на исходном уровне, а 78 из оставшихся

111 (70%) пациенток были инфицированы, по крайней мере, одним типом ВПЧ к концу исследования [10].

Среди женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, предраковые поражения шейки матки имеют высокую распространенность и склонность к рецидивам, а также выраженную персистенцию, по сравнению с показателями в общей популяции [11]. По данным некоторых источников, распространённость поражений шейки матки была выше среди ВИЧ-позитивных (22,9 %), чем у ВИЧ-негативных женщин (5,7 %; $p < 0,0001$) [12–14].

Об устойчивой тенденции к высокой распространенности инфицирования вирусом папилломы человека свидетельствуют данные разных источников, где уровень данной заболеваемости варьирует от 25,0 % до 32,2 %, а в некоторых странах вызывает серьёзную тревогу, т. к. он достигает 63,3 % (в Бразилии) [15, 16].

Наиболее вероятная причина такого высокого уровня инфицированности ВПЧ может быть связана с низким уровнем осведомленности о связи между сексуальным поведением и риском рака шейки матки.

Факторами риска заражения ВПЧ и РШМ являются иммунодефицит, раннее начало половой жизни, большое количество половых партнёров, отсутствие барьерных методов контрацепции, наличие не леченных инфекций половых путей и т. д. Цель исследования — изучение распространённости папилломавирусной инфекции разных анатомических зон (ротоглотки, цервикального канала, анального канала, влагалища) в контексте наличия патологии шейки матки у женщин с различным ВИЧ-статусом.

Материалы и методы

Исследование охватило 100 ВИЧ-позитивных (целевая группа) и 100 ВИЧ-негативных женщин (группа сравнения), которые наблюдались в «Республиканском онкологическом научном центре». Для проведения исследования, согласно Протоколу, использовалась выборка методом сплошного включения всех пациентов, обратившихся в Центр в период набора пациентов, отвечающих критериям включения.

В исследовании приняли участие женщины в возрасте старше 18 лет, средний возраст которых составил 38,6 ± 9,9 года (min-20, max-74, Me-38). При стратификации по ВИЧ-статусу было выявлено следующее: средний возраст в группе ВИЧ-инфицированных женщин — 37 ± 8,2 года (min-2, max-67, Me-36), а в группе ВИЧ-отрицательных — 40,1 ± 11,1 года (min-20, max-74, Me-40).

Участие женщин с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом во всех исследовательских центрах было полностью добровольным с соблюдением конфиденциальности. Все пациенты подписали информированное согласие для участия в исследование, им были присвоены порядковые номера от 001 до 200, которые вписывались в Бланки информированного согласия для женщины.

Критериями включения респондентов в исследование являлись следующие: подтверждённый диагноз ВИЧ-инфекции или подтверждение отсутствия ВИЧ-инфекции среди женщин в возрасте 18 лет и старше, наличие факта обращения в СПИД Центр в течение времени исследования; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Также наличие медицинской документации, содержащей данные как минимум одного клинико-лабораторного обследования, включая проведённые на момент исследования (с помощью иммуноблотинга) для ВИЧ-инфицированных женщин.

В рамках исследования все пациенты были осмотрены врачом-инфекционистом и врачом-гинекологом. Кроме того, респонденты прошли экспресс-тестирование на беременность (биологический материал — моча) и экспресс-тест на ВИЧ (биологический материал — кровь) при неизвестном ВИЧ-статусе. Затем были направлены для получения биологического материала для проведения лабораторного исследования.

Забор материала для ВПЧ-тестирования может быть проведен как медицинским персоналом, так и самой ВИЧ-инфицированной женщиной, что является преимуществом перед ПАП-тестом. Выявление ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) осуществляется специалистами молекулярной диагностики, которые имеются в каждом центре СПИД, в то время как анализ ПАП-теста требует наличия специалиста-морфолога. Внедрение в центрах СПИД скрининга на основе ВПЧ-тестирования позволит выделить группу риска среди ВИЧ-инфицированных женщин для лучшего контроля их дальнейшего наблюдения и лечения.

Статистическая обработка данных проводилась на основе программы SPSS 23. Результаты исследования были проанализированы с использованием дисперсионного, корреляционного и регрессивного методов с расчётом коэффициента достоверности (коэффициент хи-квадрат Пирсона). Абсолютные значения представлены в виде средних величин (M) и их стандартных ошибок (±m) для количественных признаков.

Результаты

При стратификации социального статуса женщин выявлено, что ВИЧ-положительные женщины чаще имели высшее (37 %) и средне

специальное образование (24 %), в группе ВИЧ-отрицательных женщин чаще имели неоконченное школьное (36 %) и полное школьное образование (30 %). Данные социальных характеристик женщин, участвовавших в исследовании, в зависимости от ВИЧ-статуса представлены на рис. 1.

На момент участия в исследовании большая часть респонденток не работали (55 %), при этом в группе ВИЧ-положительных женщин неработающих было больше, чем в группе ВИЧ-отрицательных (35 % и 49 % соответственно) (p = 0,016).

При анализе семейного положения было выявлено, что 81 % респонденток находятся в браке, 12 % участниц исследования разведены, 6 % — вдовы, 0,5 % — не замужем, 0,5 % — не имеют партнера последние 12 мес. В группе ВИЧ-отрицательных пациенток 92 % участниц исследования находятся в браке, в то время как среди ВИЧ-положительных — всего 70 % (p < 0,001).

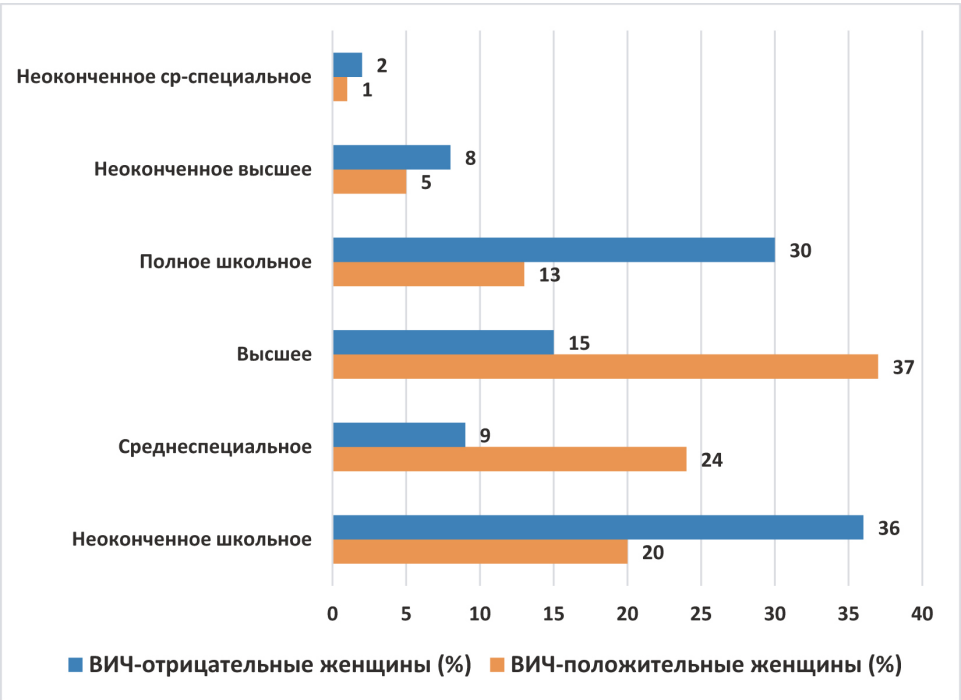


Рис. 1. Социальный статус женщин
Fig. 1. Sociodemographic profile of the female participants

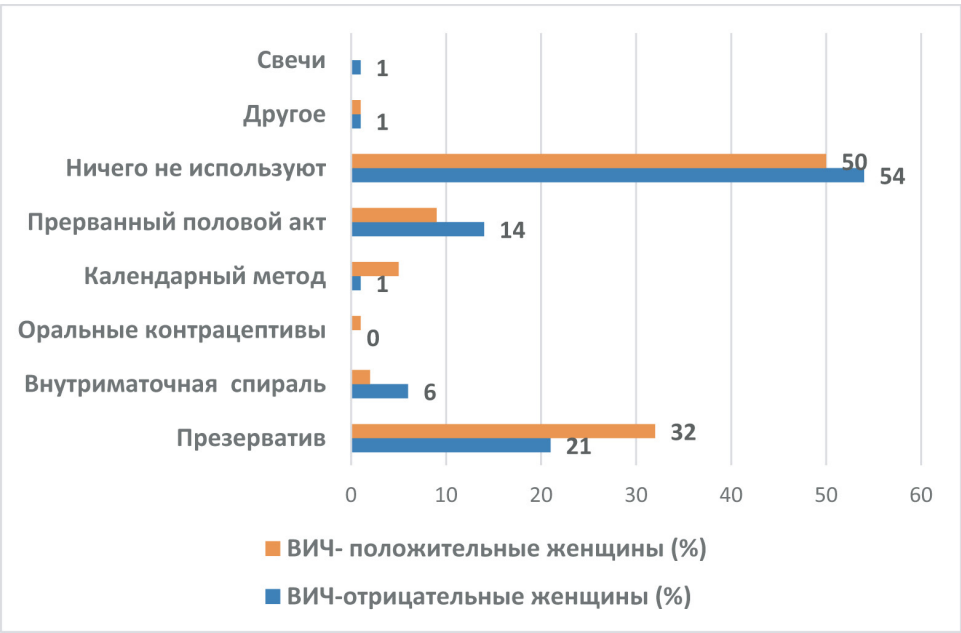


Рис. 2. Методы контрацепции, используемые участниками опроса
Fig. 2. Contraceptive methods reported by survey participants

По данным анкетного опроса, для контрацепции наиболее часто женщины ничего не используют (52 %), на втором месте — используют презерватив (26,5 %) и на третьем месте — прерванный половой акт (11,5 %). Методы контрацепции, используемые участниками опроса, приведены на рис. 2. ВИЧ-положительные женщины чаще ничего не используют для контрацепции (50 %) или используют презерватив (32 %). В группе ВИЧ-отрицательных женщин первое место занимает ответ «ничего не использую» (54 %), на втором месте ответ «презерватив» (21 %) и на третьем «прерванный половой акт» (14 %).

Среди инфицированных ВИЧ женщин половой путь заражения зафиксирован в 99,0 % случаев.

Давность заражения ВИЧ-инфекцией на момент исследования (по дате ИБ), в среднем, составила 6,7 ± 4,4 года (min-0, max-20, Me-6,2).

На момент участия в исследовании 99 % ВИЧ-положительных женщин принимали антиретровирусную терапию (АРТ). По данным амбулаторных карт, уровень абсолютных значений CD4+ у ВИЧ-положительных женщин на момент исследования составил 651,1 ± 292 клеток/мкл (min = 125, max = 1658, Me = 617).

В рамках исследования, по данным амбулаторных карт, обнаружено РНК ВИЧ (более 200 копий/мл) у 7 % ВИЧ-инфицированных женщин, несмотря на наличие АРТ, что требует исследования показателей приверженности и исключения лекарственной устойчивости.

Частота выявления вируса папилломы человека независимо от ВИЧ-статуса и анатомической зоны составила 39,5 %. Инфицирование ВПЧ среди здоровых женщин было 12 %, тогда как среди женщин, живущих с ВИЧ, оказалось в 3 раза выше составив 33 %.

Среди пациенток, живущих с ВИЧ, наиболее высокие показатели ДНК ВПЧ были обнаружены во влагалище, в анальном и цервикальном каналах, соответственно составили 36,0 % ($p < 0,001$); 35,0 % ($p < 0,001$) и 33,0 % ($p < 0,001$).

Среди женщин с ВИЧ-негативным статусом аналогичные показатели были значительно ниже по сравнению с ВИЧ-позитивными женщинами, соответственно, в 2,4 раза (15,0 %), в 2,5 раза (14,0 %) и в 2,7 раза (12,0 %).

Между тем показатели в ротоглотке были сопоставимы соответственно 3,0 % и 2,0 % ($p = 0,5$). В соскобе анального канала/прямой кишке наиболее часто встречается 51 тип ВПЧ ВКР (6,5 %).

По данным цитологического исследования, уровень интраэпителиального поражения шейки матки различной степени в три раза был выше среди лиц, живущих с ВИЧ (16,0 %), по сравнению с данными ВИЧ-негативных женщин (5,0 %).

Проведённое исследование демонстрирует высокую распространенность ВПЧ при обследовании различных анатомических зон, что демонстрирует высокий риск развития ВПЧ-ассоциированной онкологической патологии шейки матки, анального канала/прямой кишки, влагалища и ротоглотки у ВИЧ-позитивных женщин (рис. 3). Полученные данные также показывают необходимость разработки скрининговых программ для профилактики предраковых заболеваний анального канала/прямой кишки у женщин с различным ВИЧ-статусом.

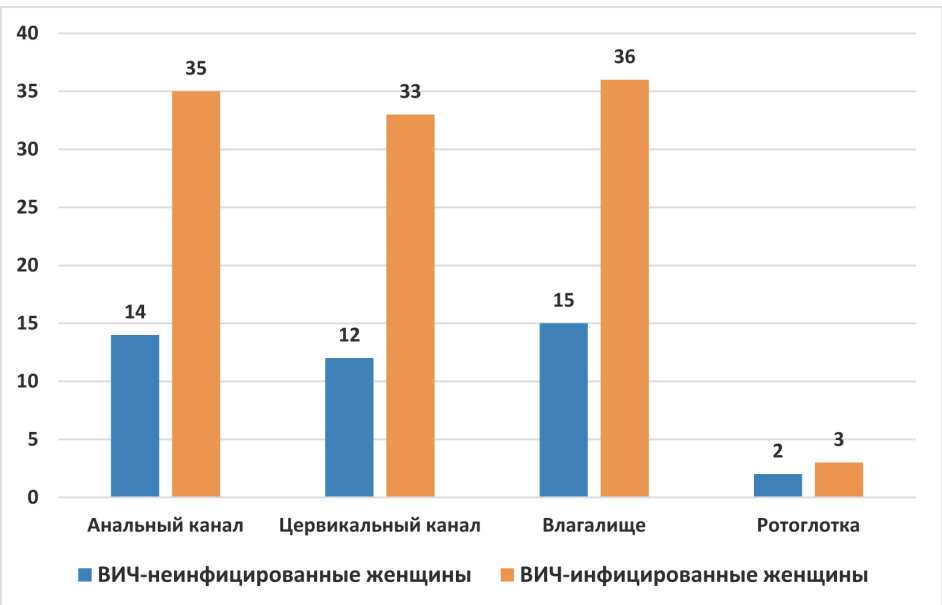


Рис. 3. Частота выявления ВПЧ у женщин, стратифицированных по ВИЧ-статусу
Fig. 3. Frequency of HPV detection in women, stratified by HIV status

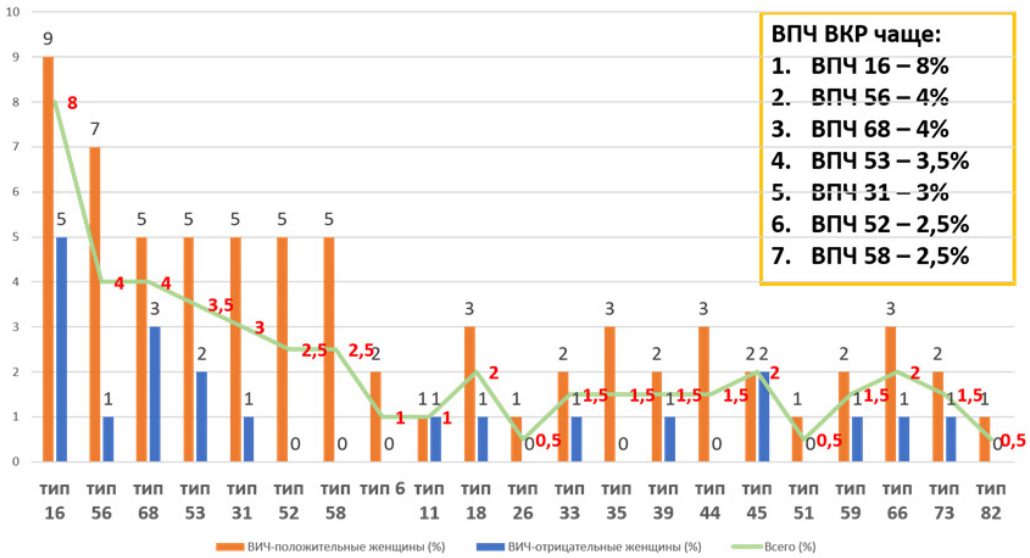


Рис. 4. Выявление различных типов ВПЧ у женщин с различным ВИЧ-статусом в соскобе цервикального канала
Fig. 4. Detection of diverse HPV types in women, stratified by HIV status, using cervical canal scrapings

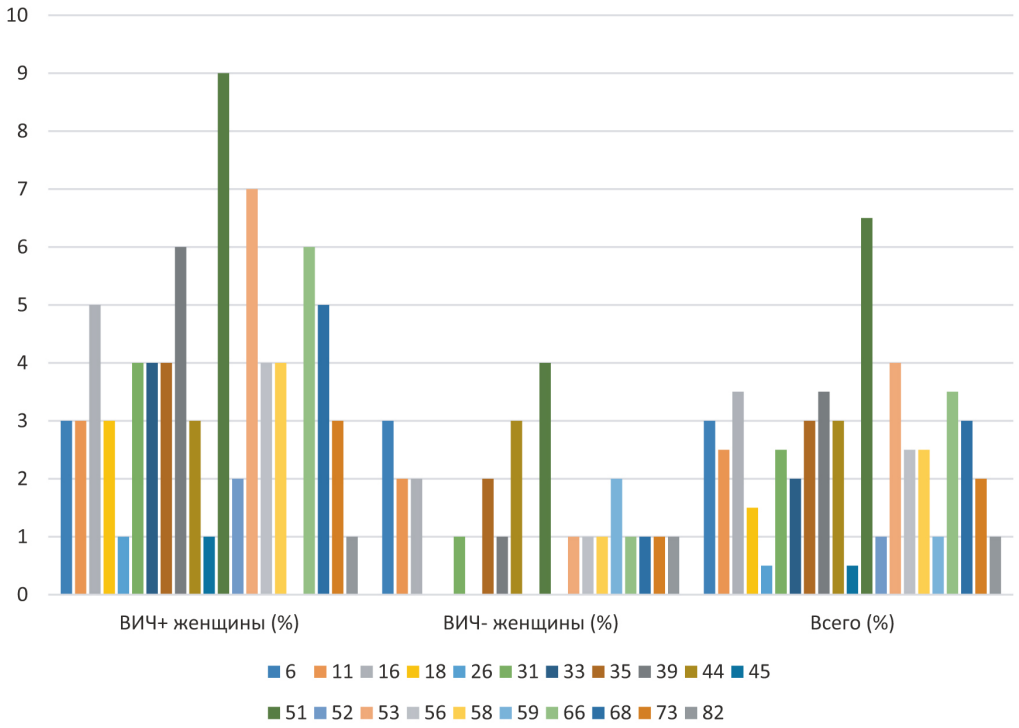


Рис. 5. Выявление различных типов ВПЧ у женщин с различным ВИЧ-статусом в соскобе анального канала
Fig. 5. Detection of diverse HPV types in women, stratified by HIV status, using anal canal scrapings

Результаты исследования показывают статистически значимые различия в частоте выявления различных типов ВПЧ в соскобе цервикального канала у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-отрицательных женщин (рис. 4).

В цервикальном канале чаще были обнаружены следующие типы вируса папилломы человека: 16 (8 %), 56 (4 %), 68 (4 %), 53 (3,5 %), 31 (3 %), 52 (2,5 %) и 58 (2,5 %).

По данным проведенного исследования, выявлено, что в соскобе анального канала/прямой кишки 51 тип ВПЧ ВКР встречается наиболее часто (6,5 %). Данные о частоте выявления различных типов ВПЧ в различных анатомических зонах у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-отрицательных женщин представлены на рис. 5.

У 16 % ВИЧ-позитивных и 5 % ВИЧ-негативных женщин, по результатам цитологического исследования (рис. 6), установлено наличие интраэпителиального поражения шейки матки различной степени ($p = 0{,}012$).

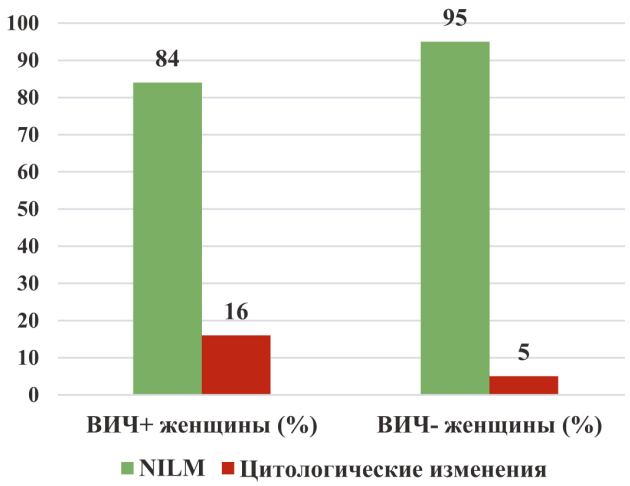


Рис. 6. Частота выявления изменений в ПАП-тесте у женщин с различным ВИЧ-статусом (цервикальный канал)

Fig. 6. Frequency of abnormal Pap test findings in women, stratified by HIV status (cervical canal)

Среди ВИЧ-позитивных женщин в 50,0 % случаев обнаружено плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, в 31,3 % случаев — H-SIL и в 12,5 % случаев — атипичные плоские клетки ASC-US. В группе ВИЧ-негативных респонденток преимущественно была выявлена H-SIL в 60,0 % случаев (табл. 1).

При цитологическом исследовании у 4 % ВИЧ-позитивных женщин подтверждено наличие интраэпителиального поражения анального канала различной степени, а у ВИЧ-негативных таких изменений обнаружено не было (p = 0,044). В соскобе эпителия анального канала у лиц, живущих с ВИЧ, в 50 % случаев выявлены ASC-US и 50 % — L-SIL.

Основой цервикального скрининга для ВИЧ-инфицированных женщин должен быть ВПЧ-тест с определением не менее 14 высокоонкогенных типов вируса (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) методом ПЦР. Как известно, при использовании панели из двух тестов для 16-го и 18-го типов можно выявить около 70–80 % ВПЧ-инфицированных, при расширении панели до 10 наиболее распространенных типов высокого канцерогенного риска чувствительность возрастает до уровня выше 95 %. С учетом наличия 6, 11, 16 и 18 типов ВПЧ в Гардасил-9, нами обнаружено, что для Таджикистана актуальными являются типы 16, 18, 31, 52 и 58. Типы 53, 56 и 68 обнаруживаются в Таджикистане, но не совпадают с линейкой Гардасил-9. Более детальные клинические корреляции необходимы для подтверждения полученных данных. Наиболее распространённые типы ВПЧ в 2020 г. в России были ВПЧ 16, 6, 51, 44 и 53, их доля составила 44,0 %. Значительно реже выявлялись типы ВПЧ 59 и ВПЧ 35, ВПЧ 82, ВПЧ 11, ВПЧ 26 [17, 18].

Обсуждение

По мнению российских учёных, на долю ВИЧ-инфицированных женщин приходится 5 % от всех случаев рака шейки матки [19, 20].

Согласно данным сравнительного анализа уровня информированности о папилломавирусной инфекции женщин, стратифицированных по ВИЧ-статусу в странах Восточной Европы и Центральной Азии, около половины респондентов среди ВИЧ-положительных женщин — 49,8 % (95 % ДИ 45,9–53,8) и треть лиц с отрицательным ВИЧ-статусом — 33,5 % (95 % ДИ 29,8–37,4) не были информированы о папилломавирусной инфекции и ее последствиях [20].

Важно также отметить положительную динамику охвата антиретровирусной терапией среди женщин, живущих с ВИЧ (всего по республике — 89,4 %; по данным 2023 г.), что также подтверждается работами отечественных исследователей [21, 22].

Таблица 1. Структура изменений в ПАП-тесте у женщин с различным ВИЧ-статусом (цервикальный канал)

	ВИЧ-положительные женщины (%)	ВИЧ-отрицательные женщины (%)
ASC-US	12,5	20,0
LSIL	50,0	20,0
HSIL	31,3	60,0
SCC, Adeno Ca	6,2	0

Table 1. Distribution of abnormal Pap test findings in women, stratified by HIV status (cervical canal)

	HIV-Positive Women (%)	HIV-Negative Women (%)
ASC-US	12.5	20.0
LSIL	50.0	20.0
HSIL	31.3	60.0
SCC, Adeno Ca	6.2	0

Частота встречаемости коинфекции папилломавирусами и ВИЧ среди женского населения ряда европейских стран подтверждают высокую их распространённость [23], что согласуется с данными нашего исследования.

В частности, в Румынии наблюдается один из самых высоких уровней заболеваемости как ВИЧ-инфекцией, так и раком шейки матки в Европе. В исследовании, проведённым среди 40 ВИЧ-положительных женщин, с целью определения наличие ВПЧ и цитологических поражений шейки матки, отмечается, что 19/40 (47,5 %) женщин были инфицированы ВПЧ, 63,15 % — одним типом ВПЧ, а 36,85 % — несколькими типами ВПЧ. Наиболее распространёнными типами были: 31 (42,1 %), 56 (31,57 %), 53 (15,78 %). При цитологическом исследовании у 34 (85 %) женщин был выявлен NILM, из которых 38,23 % были ВПЧ-положительными. У 15 % женщин была выявлена аномальная цитология (у трёх — ASC-US, у трёх — LSIL), и все они были ВПЧ-положительными. При анализе количества CD4-клеток было обнаружено, что у женщин с количеством CD4-клеток ≤ 200 клеток/мкл вероятность заражения ВПЧ была значительно выше; при этом не было выявлено корреляции между обнаружением типов ВПЧ и вирусной нагрузкой ВИЧ [24, 25].

В другой работе исследователи из Нигерии провели оценку распространённости ВПЧ и факторов риска заражения ВПЧ среди ВИЧ-инфицированных женщин. В исследование вошло 300 ВИЧ-инфицированных женщин в возрасте 15 лет и старше. В 28,0 % случаев среди исследуемой популяции была диагностирована папилломавирусная инфекция, что подтверждает высокую распространённость ВПЧ среди женщин с положительным ВИЧ-статусом [26, 27].

В Таджикистане в клинических протоколах по лечению и наблюдению за ВИЧ-инфицированными пациентами РШМ отражен как одно из основных оппортунистических заболеваний, но нет четкого алгоритма по обследованию ВИЧ-инфицированной женщины на данную патологию. ВИЧ-инфицированные женщины проходят такой же скрининг как женщины в общей популяции. При этом доступ к обследованию имеется только на уровне больших городов. На районном уровне проводится первичный скрининг в виде визуального осмотра шейки матки с использованием гинекологических зеркал, а также проведение окраски шейки матки по Шиллеру. В случае подозрения на предраковые заболевания женщина отправляется в медицинские учреждения, где имеется доступ к проведению кольпоскопического исследования (крупные города) [21].

В настоящий момент проблема недостаточного охвата цервикальным скринингом ВИЧ-инфицированных женщин связана с тем, что они не всегда обращаются в женские консультации, а центры СПИД во многих регионах не могут предоставить данные услуги в связи с особенностями финансирования.

По данным проведенного исследования, все типы ВПЧ ВКР встречаются у ВИЧ-инфицированных женщин и часто в виде сочетания различных типов ВПЧ ВКР у одной женщины.

В связи с высокой распространенностью ВПЧ в цервикальном канале, влагалище, анальном канале ВИЧ-положительных женщин необходимо разработать проект включения вакцины от ВПЧ в национальный календарь вакцинации для широкого доступа в данной группе женщин и девочек с перинатальным инфицированием ВИЧ.

Учитывая отсутствие вакцинации от вируса папилломы человека в национальном календаре, целесообразно профилактику РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний строить на своевременно проведенном скрининге.

Проведение ВПЧ-тестирования должно рекомендоваться при наличии патологии шейки матки, а также всем впервые выявленным ВИЧ-инфицированным женщинам вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов с целью выявления и своевременного лечения предраковых изменений шейки матки.

Заключение

У ВИЧ-инфицированных женщин в Таджикистане наиболее распространенными типами вируса папилломы человека являются 16, 56, 68 и 53. Инфицирование вирусом папилломы человека среди женщин, живущих с ВИЧ, оказалось значительно больше, чем среди здоровых женщин.

Поэтому необходимо усилить проведение информационной кампании по профилактике рака шейки матки в группе ВИЧ-инфицированных женщин. Активное сотрудничество с гинекологической службой и активное привлечение общественных организаций необходимо для лучшего информирования женщин о роли ВПЧ в развитии РШМ и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний, а также для снижения страха стигматизации у ВИЧ-инфицированных женщин.

В общей популяции внедрение ВПЧ-скрининга, в отличие от визуального скрининга, является своевременной мерой для выявления дисплазии шейки матки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование
Исследование проведено ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора в рамках «Изучение влияния вируса папилломы человека на развитие онкологической патологии у женщин, живущих с ВИЧ/СПИД, в странах-участницах исследования» по распоряжению Правительства РФ от 02 апреля 2022 года № 735-р. Набор обследуемых женщин проводился в Республике Таджикистан под контролем ГУ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД».
Funding
This study was funded by the Federal Budgetary Institution of Science, Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, as part of the project "Study of the Impact of Human Papillomavirus on Oncological Pathology Development in Women Living with HIV/AIDS in Participating Countries" (Government Order of the Russian Federation No. 735-r, dated April 2, 2022). Participant enrollment was conducted in Republic of Tajikistan under the supervision of the Republican Center for the Prevention and Control of AIDS.

Участие авторов
Все авторы внесли равнозначный вклад в написание 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 equally to the preparation of this 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

1. Clifford G.M., Gonçalves M.A., Franceschi S. HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006; 20(18): 2337-44.-DOI: https://doi.org/10.1097/01.aids.0000253361.63578.14.
2. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020; 40(5): 602-608.-DOI: https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424.-DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21492.
4. Мухсинзода Н.А., Баротова Б.У., Киёбекова Г.А., Турсунов Р.А. Первый опыт тестирования на вирус папилломы человека в Республике Таджикистан. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(3): 564-568.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568. [Muhsinzoda N.A., et al. The first experience of testing for human papillomavirus in the Republic of Tajikistan. *Voprosy onkologii = Oncology issues*. 2024; 70(3): 564-568.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-564-568 (In Rus)].
5. Мухсинзода Н.А., Мухсинзода Г.М., Саидзода Ф.Б., Турсунов Р.А. Подготовка системы здравоохранения к рутинной вакцинации против вируса папилломы человека. *Евразийский научно-медицинский журнал «Сино»*. 2024; 5(1): 5-20. [Muhsinzoda N.A., et al. Preparing the healthcare system for routine vaccination against human papillomavirus. *Yevraziyskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal «Sino» = Eurasian Scientific and Medical Journal "Sino"*. 2024; 5(1): 5-20. (In Rus)].
6. Мирзоев А.С., Назурдинов А.Б., Турсунов Р.А., Азизов З.А. Эпидемиологические аспекты влияния вакцины против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по ее внедрению в Таджикистане. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019: 18(3): 139-147. [Mirzoev A.S., et al. Epidemiological aspects of the impact of the human papillomavirus vaccine in the prevention of cervical cancer on a global scale and recommendations for its implementation in Tajikistan. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019; 18(3): 139-147. (In Rus)].
7. Abdi M., Tamiru A., Tilahun T., et al. Factors associated with human papillomavirus infections among women living with HIV in public health facilities in Western Oromia, Ethiopia. *BMC Womens Health*. 2024; 24(1): 423.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12905-024-03249-y.
8. Monteiro J.C., Fonseca R.B., Ferreira T.C., et al. Prevalence of High-risk HPV in HIV-infected women from Belem, Para, Amazon Region of Brazil: A cross-sectional study. *Frontiers in Public Health*. 2021; 9(6): 1-8.-DOI: https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.649152.
9. Shrestha S., Sudenga S.L., Smith J., et al. The impact of highly active antiretroviral therapy on prevalence and incidence of cervical human papillomavirus infections in HIV-positive adolescents. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10: 295-295.-DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-295.
10. Bangquan L., Jiabao Z., Wanyu W., et al. Identification of tumor microenvironment and DNA methylation-related prognostic signature for predicting clinical outcomes and therapeutic responses in cervical cancer. *Front Mol Biosci*. 2022; 9.-DOI: https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.872932.
11. Шипулина О.Ю., Попова А.А., Кравченко А.В., et al. Распространение высокоонкогенных генотипов вируса папилломы человека у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных женщин. *Инфекционные болезни*. 2016; 14(4): 26-30.-DOI: https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-4-26-30. [Shipulina O. Yu., Popova A. A., Kravchenko A. V., et al. Prevalence of highly oncogenic genotypes of human papillomavirus in HIV-positive and HIV-negative women. *Infectious Diseases*. 2016; 14(4): 26-30.-DOI: https://doi.org/10.20953/1729-9225-2016-4-26-30. (In Rus)].
12. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer. *The Lancet*. 2019; 393(0167): 169-182.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
13. Jolly P.E., Mthethwa-Hleta S., Padilla L.A., et al. Screening, prevalence, and risk factors for cervical lesions among HIV-positive and HIV-negative women in Swaziland. *BMC Public Health*. 2017; 17(218): 4120-4123.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12889-017-4120-3.
14. Megersa T., Dango S., Kumsa K., et al. Prevalence of high-risk human papillomavirus infections and associated factors among women living with HIV in Shashemene town public health facilities, Southern Ethiopia. *BMC Women's Health*. 2023; 23(1): 125.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12905-023-02279-2.
15. Taku O., Businge C.B., Mdaka M.L., et al. Human papillomavirus prevalence and risk factors among HIV-negative and HIV-positive women residing in rural Eastern Cape, South

Africa. *Int J Infect Dis*. 2020; 95: 176-182.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.051.

16. Silva L.D., et al. High risk of human papillomavirus and cervical lesions among women living with HIV/AIDS in the Brazilian Amazon, Brazil. *Braz J Infectious Dis*. 2015; 19: 557-562.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.07.001.
17. Sycheva E., Nazarova N., Burmenskaya O., et al. The occurrence of human papillomavirus types in the formation of neoplastic transformation of the epithelium of the cervix in "lesser abnormalies". *Gynecology*. 2020; 22: 19-22. -DOI: https://doi.org/10.26442/20795696.2020.1.200015.
18. Файзулоев Е.Б., Каира А.Н., Узбеков Т.Р., et al. Распространенность папилломавирусов человека высокого и низкого онкогенного риска на территории Российской Федерации. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021; 39(4): 39-47.-DOI: https://doi.org/10.17116/molgen20213904139. [Faizuloev E.B., Kaira A.N., Uzbekov T.R., et al. The prevalence of high and low risk human papillomaviruses in the Russian Federation. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2021; 39(4): 39-47.-DOI: https://doi.org/10.17116/molgen20213904139 (In Rus)].
19. Popova A., Shipulina O., Deulina M., et al. HPV infection among HIV-positive women in some coun-tries of Eastern Europe and Central Asia. *J Intern AIDS Soc*. 2018; 21(S8): 123-124.-DOI: https://doi.org/10.1002/jia2.25187.
20. Прилепская Д.Р., Домонова Э.А., Попова А.А., et al. Информированность женщин с различным ВИЧ-статусом о папилломавирусной инфекции в странах Восточной Европы и Центральной Азии. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2024; 32(11): 57-67.-DOI: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-11-57-67. [Prilepskaya D.R., Domonova E.A., Popova A.A., et al. Awareness of women with different HIV status about human papillomavirus infection in the countries of Eastern Europe and Central Asia. *Zdorov'ye Naseleniya i Sreda Obitaniya – ZNiSO = Population Health and Habitat - ZNiSO*. 2024; 32(11): 57-67.-DOI: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-11-57-67 (In Rus)].
21. Турсунов Р.А., Канестри В.Г., Симонова Е.Г., Раичич Р.Р. Антиретровирусная терапия - новая эпоха профилактики ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. Санкт-Петербург. 2018; 10(1): 37-46.-DOI: https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-37-46. [Tursunov R.A., et al. Antiretroviral therapy - a new era of HIV infection prevention. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV infection and immunosuppression*. St. Petersburg. 2018; 10(1): 37-46.-DOI: https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-37-46 (In Rus)].
22. Турсунов Р.А. Тенденция развития эпидемии ВИЧ-инфекции в период пандемии COVID-19 в Республике Таджикистан. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* Санкт-Петербург. 2025; 17(1): 34-40.-DOI: https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-1-62-68. [Tursunov R.A. Trends in the development of the HIV epidemic during the COVID-19 pandemic in the Republic of Tajikistan. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV infection and immunosuppression*. St. Petersburg. 2025; 17(1): 34-40.-DOI: https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-1-62-68 (In Rus)].
23. Muhsinzoda N.A., Yuan A.B., Wight E., Tursunov R.A. Cervical cancer visual screening experience in the Republic of Tajikistan. *Journal "Gynecology, Obstetrics & Reproductive Medicine"*. 2024; 30(1): 55-61.-DOI: https://doi.org/10.21613/GORM.2023.1447.
24. Absatou K.Y., Ouattara A., Tondé I., et al. Prevalence and factors associated with human papillomavirus infection among women living with HIV in Ouagadougou. *Acta Scientific Microbiology*. 2024; 03-09.-DOI: https://doi.org/10.31080/ASMI.2024.07.1366.
25. Halichidis S., Aschie M., Cozaru G., Manea M. CMV and HIV coinfection in women from a region in Eastern Europe. *Journal of Personalized Medicine*. 2023; 13: 1539.-DOI: https://doi.org/10.3390/jpm13111539.
26. Cambrea S., Aschie M., Resul G., et al. HPV and HIV coinfection in women from a southeast region of Romania - PICOPIV study. *Medicina*. 2022; 58: 760.-DOI: https://doi.org/10.3390/medicina58060760.
27. Ajang Y., Ella E., Oguntayo A., Aminu M. Prevalence of human papillomavirus infection and its association with the risk of cervical cancer among HIV-positive women in plateau state, North-Central Nigeria. *UMYU Journal of Microbiology Research (UJMR)*. 2024; 9: 247-157.-DOI: https://doi.org/10.47430/ujmr.2491.016.

Поступила в редакцию / Received / 22.02.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 06.02.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Нилуфар Абдукаххоровна Мухсинзода / Nilufar A. Muhsinzoda / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8285-9091; SPIN: 6837-6437.

Гафур Мухсин Мухсинзода / Gafur M. Muhsinzoda / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7095-792X; SPIN: 1726-7169.

Сафархон Сайдамирович Сатторов / Safarkhon S. Sattorov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9620-9551.

Рустам Абдусамад Турсунзода / Rustam A. Tursunzoda / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5518-6258; SPIN: 7383-0894.

Полисан

Интеллект
на защите здоровья

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА



«ПОЛИСАН»
– компания полного цикла.
Высокое качество
на каждом этапе.

+ Собственный научно-технологический центр – уникальная площадка для разработки лекарственных средств

+ Собственное производство фармацевтических субстанций

+ Производство по международным стандартам GMP

+ Оригинальные и воспроизведенные препараты

+ 18 стран: РФ, СНГ, Монголия, Юго-Восточная Азия

Оригинальные препараты «ПОЛИСАН»

- Циклоферон
- Цитофлавин
- Реамберин
- Ремаксол

Новый препарат

- Унифузол

ПРЕМИИ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ В ОБЛАСТИ НАУКИ И ТЕХНИКИ

Реклама

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 615.036.8
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2386

© *В.Б. Василюк[1,2], М.В. Фарапонова[2], А.Б. Верведа[2,3], Г.И. Сыраева[2,4], А.Л. Коваленко[5]*

Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов апрепитанта при однократном приеме у здоровых добровольцев

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-Безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Vasily B. Vasilyuk[1,2], Maria V. Faraponova[2], Alexey B. Verveda[2,3], Gulnara I. Syraeva[2,4], Alexey L. Kovalenko[5]*

A Single-Dose Pharmacokinetic and Bioequivalence Study of Generic and Original Aprepitant in Healthy Volunteers

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Eco-safety Medical Center LLC, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, the Russian Federation
[4]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[5]Golikov Research Clinical Center of Toxicology, FMBA of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, могут привести к обезвоживанию, недоеданию и дисбалансу электролитов и впоследствии — к увеличению времени госпитализации и отказу пациентом от лечения. Добавление апрепитанта к химиотерапии у взрослых пациентов показало высокую эффективность в снижении эметогенного потенциала.

Цель. Изучение сравнительной фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности, безопасности и переносимости воспроизведенного (T) и оригинального (R) препаратов апрепитанта у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак.

Материалы и методы. Для подтверждения биоэквивалентности было проведено проспективное, открытое, рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов T и R при однократном приеме в дозе 125 мг апрепитанта внутрь натощак у взрослых здоровых добровольцев мужского и женского пола. В ходе исследования у добровольцев отбирались образцы плазмы крови, в которых определялась концентрация апрепитанта. На основании полученных данных был проведен фармакокинетический и статистический анализ и рассчитаны 90 %-ные доверительные интервалы (ДИ) для отношения средних значений основных фармако-

Introduction. Chemotherapy-induced nausea and vomiting may lead to dehydration, malnutrition, and electrolyte imbalances, subsequently resulting in prolonged hospitalization and treatment refusal by patients. The addition of aprepitant to chemotherapy regimens in adult patients has demonstrated high efficacy in reducing emetogenic potential.

Aim. To compare the pharmacokinetic profile and establish bioequivalence, safety, and tolerability of the test (T) and reference (R) aprepitant in healthy volunteers following a single oral dose on an empty stomach.

Materials and Methods. A prospective, open-label, randomized, crossover study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of T and R drugs (125 mg) administered as a single oral dose to healthy adult volunteers of both sexes under fasting conditions. Blood plasma samples were collected to determine aprepitant concentrations. Pharmacokinetic and statistical analyses were performed, and 90 % confidence intervals (CI) were calculated for the ratio of geometric means of key pharmacokinetic variables: C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{t-\infty}$, $t_{1/2}$ and $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2386

кинетических параметров: C_{max}, t_{max}, AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{t-\infty}$, $t_{1/2}$, $AUC_{t-\infty}/AUC_{0-\infty}$ по апрепитанту.

Результаты. На основании фармакокинетических параметров, полученных у 36 субъектов, установленные 90 %-ные ДИ для отношения значений AUC_{0-t} и C_{max} по апрепитанту составили 89,25−107,81 % (отношение средних — 98,09 %) и 85,84−106,32 % (отношение средних — 95,54 %) соответственно и находились в пределах 80−125 % для AUC_{0-t} и C_{max}. Проведен дополнительный анализ безопасности. Препараты T и R хорошо переносились добровольцами. Отсутствовали статистически значимые различия жизненно важных показателей, параметров инструментальных и лабораторных исследований на протяжении всего исследования по сравнению с исходными данными на протяжении всего исследования, а также отсутствовали статистически значимые различия между препаратами по всем изучаемым параметрам нежелательных явлений (НЯ).

Выводы. По результатам данного исследования можно заключить, что T- и R-препараты апрепитанта являются биоэквивалентными. Кроме того, полученные данные указывают на то, что препараты обладают сходными профилями безопасности.

Ключевые слова: апрепитант; фармакокинетика; биоэквивалентность, безопасность

Для цитирования: Василюк В.Б., Фарапонова М.В., Верведа А.Б., Сыраева Г.И., Коваленко А.Л. Исследование фармакокинетики и биоэквивалентности воспроизведенного и оригинального препаратов апрепитанта при однократном приеме у здоровых добровольцев. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1281-1290.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2386

Results. Pharmacokinetic data from 36 patients established bioequivalence between T and R drugs. The 90 % CIs for the ratio of AUC_{0-t} and C_{max} values for aprepitant were 89.25–107.81 % (mean ratio 98.09 %) and 85.84–106.32 % (mean ratio 95.54 %), respectively, falling within the accepted bioequivalence range of 80–125 %. Safety analysis indicated that both formulations were well tolerated. No statistically significant differences were observed in vital signs, instrumental findings, or laboratory parameters throughout the study compared to baseline values. Furthermore, no significant differences in adverse events were observed between the two formulations.

Conclusion. This study establishes the bioequivalence of the test and reference aprepitant formulations. Additionally, the data indicate comparable safety profiles between the two products.

Keywords: aprepitant; pharmacokinetics; bioequivalence; safety

For Citation: Vasily B. Vasilyuk, Maria V. Faraponova, Alexey B. Verveda, Gulnara I. Syraeva, Alexey L. Kovalenko. A single-dose pharmacokinetics and bioequivalence study of generic and innovator aprepitant in healthy volunteers. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1281-1290.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2386

✉ Контакты: Фарапонова Мария Валерьевна, faraponova_mv@ecosafety.ru

Введение

Химиотерапия часто осложняется развитием тошноты и рвоты, что является наиболее тяжелыми побочными эффектами противоопухолевого лечения с точки зрения пациентов. До появления современных режимов противорвотной терапии ее развитие отмечалась более чем у 90 % больных, получавших высокоэметогенную химиотерапию. Внедрение в клиническую практику современных режимов противорвотной терапии позволило значительно снизить риск развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии, однако эта проблема остается до конца нерешенной. В соответствии с современными клиническими рекомендациями по сопроводительной терапии, пациентам, получающим высокоэметогенные режимы лечения, должна назначаться профилактическая противорвотная терапия с использованием антагонистов рецепторов нейрокинина 1 (NK1) (апрепитант), антагонистов 5-НТ3-рецепторов (палоносетрон, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), а также кортикостероидов (дексаметазон). Такие режимы позволяют добиться полного контроля тошноты и рвоты (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах в течение 120 ч после химиотерапии) у 50–70 % пациентов [1–3].

Апрепитант представляет собой селективный высокоаффинный антагонист NK1-рецепторов субстанции P. Препарат разработан и производится компанией Merck & Co. под торговой маркой Эменд для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызванных высоко- или умеренноэметогенной химиотерапией, а также для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты. Он был впервые одобрен FDA (U.S. Food and Drug Administration) в 2003 г. В Российской Федерации (РФ) апрепитант представлен с июня 2010 г. оригинальным препаратом Эменд, капсулы 125 мг (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды)[1]. Целью настоящего исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики и подтверждение биоэквивалентности, безопасности и переносимости воспроизведенного (торговое наименование (ТН) Апрепитант (капсулы, производитель — компания ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (РФ) (далее — T) и оригинального (ТН Эменд) (далее — R) препаратов апрепитанта у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В проспективное, открытое, рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности двух препаратов апрепитанта были включены здоровые (по результа-

[1] Государственный реестр лекарственных средств [Интернет] [цитируется по 9 апрель 2025 г.]. Доступно на: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=872b51be-4cf6-42f5-a56d-978c4c10bcd6

там стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, физикального осмотра, данных личного и семейного анамнеза) добровольцы мужского и женского пола в возрасте 18–45 лет, соответствующие критериям включения: некурящие, индекс массы тела в пределах 18,5–29,9 кг/м^2, отрицательный тест на беременность (для женщин), подписавшие согласие добровольца на участие в исследовании. Главными критериями невключения были: гиперчувствительность к апрепитанту или вспомогательным веществам, непереносимость фруктозы, острые и/или хронические заболевания (в том числе инфекционные), прием любых лекарственных препаратов, включая витамины, растительные препараты и биологически активные вещества, печеночная недостаточность.

Клинический этап исследования был проведен на базе центра ООО «НИЦ Эко-безопасность». Схема дизайна исследования приведена на рис. 1.

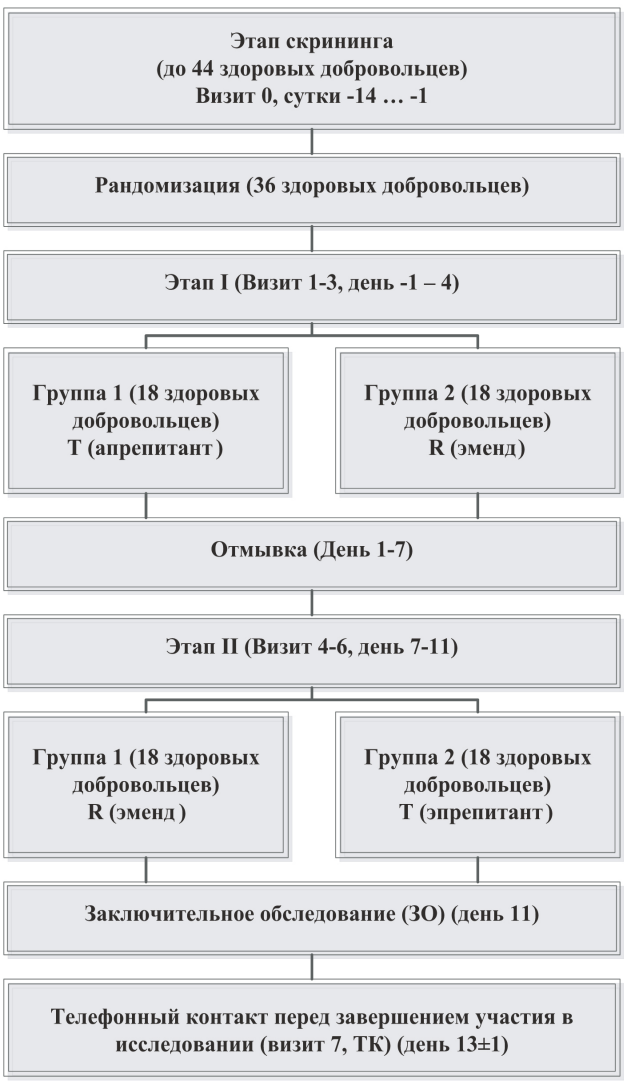


Рис. 1. Схема дизайна исследования
Fig. 1. Study design

Вмешательства. Добровольцы были рандомизированы на две группы с соотношением 1:1. Добровольцы получали апрепитант в дозе 125 мг в последовательности согласно схеме рандомизации, TR или RT, запивая 200 мл питьевой негазированной воды комнатной температуры натощак. На каждом из этапов добровольцы были госпитализированы вечером накануне дня приема препарата (как минимум за 12 ч) двумя когортами в одном клиническом центре и находились там до получения образца крови во временной точке 24 ч (24:00) после приема T или R; образцы крови, предусмотренные во временных точках 48 ч (48:00) и 72 ч (72:00), были отобраны в амбулаторном режиме.

Отбор проб и пробоподготовка. Образцы крови отбирались с помощью кубитального гепаринизированного катетера с использованием вакуумных пробирок с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Все образцы крови перемешивались путем переворачивания пробирки, затем центрифугировались при 1 500 оборотах/мин при температуре +4 °C в течение 10 мин и замораживались при температуре не выше –70 °C.

У каждого добровольца в течение этапа был забран 21 образец крови: до начала приема тестового/референтного препарата (00:00) и через 30 мин (00:30), 1 ч (01:00), 1 ч 30 мин (01:30), 2 ч (02:00), 2 ч 30 мин (02:30), 3 ч (03:00), 3 ч 30 мин (03:30), 4 ч (04:00), 4 ч 30 мин (04:30), 5 ч (05:00), 5 ч 30 мин (05:30), 6 ч (06:00), 7 ч (07:00), 8 ч (08:00), 9 ч (09:00), 10 ч (10:00), 12 ч (12:00), 24 ч (24:00), 48 ч (48:00), 72 ч (72:00) после приема препаратов.

Исходы. Была проведена оценка безопасности и биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов апрепитанта. Для оценки биоэквивалентности на основании полученных значений концентраций апрепитанта в плазме крови добровольцев были определены и/или вычислены следующие фармакокинетические показатели: C_{max} — максимальная концентрация лекарственного вещества в крови добровольцев; t_{max} — время достижения C_{max}; AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа; $AUC_{0-\infty}$ — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до бесконечности; $AUC_{t-\infty}$ — остаточная (экстраполируемая) площадь под кривой; $t_{1/2}$ — период полувыведения; $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ — отношение площади под кривой «концентрация-время» за время наблюдения к расчетной площади под кривой «концентрация-время» от нуля до бесконечности; f› — относительная биодоступность ($AUC_{0-t(T)}/AUC_{0-t(R)}$); f'' — относительная скорость абсорбции ($C_{max(T)}/C_{max(R)}$).

Анализ концентрации апрепитанта в образцах. Все процедуры были стандартизированы, их выполнение контролировалось сотрудниками исследовательского центра. Концентрации апрепитанта определялись в плазме крови добровольцев с использованием валидированной методики высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией согласно требованиям для биоаналитических методов[2] [4, 5]. В качестве внутреннего стандарта использовали кветиапин. Анализ полученных образцов проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity II с масс-спектрометрической электроспрей-ионизацией и квадрупольным масс-анализатором Agilent G6470B. Нижний предел количественного определения составил 5,00 нг/мл для апрепитанта. Диапазон определяемых концентраций данной методики составил 5,00–5000,00 нг/мл. Коэффициент корреляции — > 0,99.

Оценка безопасности. Профиль безопасности оценивался по частоте возникновения, выраженности НЯ и серьезных НЯ (СНЯ), изменениям лабораторных данных (общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи) и инструментальных (электрокардиография в 12 отведениях) исследований, изменениям данных физикального обследования, функций жизненно важных органов (частоте сердечных сокращений, частоте дыхательных движений, температуре тела, артериальному давлению), наличию связи с исследуемыми препаратами, действию в отношении субъекта. Профиль переносимости исследуемых препаратов оценивался по доле добровольцев, досрочно прекративших участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ.

Статистический анализ. Оценка биоэквивалентности препаратов производилась путем сравнения границ ДИ для отношения геометрических средних (GM) показателей AUC_{0-t} и C_{max} после приема исследуемого и референтного препаратов с установленными границами эквивалентности, равными 80,00–125,00 %. Рассчитывали среднее арифметическое (M), среднее геометрическое (GM) значения, среднее квадратическое отклонение (SD), приводили минимальные (Min) и максимальные (Max) значения. Данные о концентрации в точках забора на графике представлены в виде M± SD. Обобщенные нормально распределенные фармакокинетические параметры по тексту представлены в виде GM (SD), ассиметрично распределённые — Me (Min; Max). Сравнительный анализ фармакокинетических параметров проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (*t-test for dependent samples*) или непараметрического теста Вилкоксона для парных выборок — *Wilcoxon test* (нетрансформированные данные, двусторонний тест). Статистический анализ параметров фармакокинетики проводили с помощью компьютерных программ Statistica 10.0, R 4.4.0 (Package «bear» 2.9.1 и «replicateBE» 1.1.3) и Microsoft Office Excel 2013. Для установления биоэквивалентности использовался дисперсионный анализ (ANOVA) логарифмически преобразованных показателей апрепитанта, необходимых для оценки биоэквивалентности (AUC_{0-t} и C_{max}).

Результаты

В период с 21 октября по 11 ноября 2024 г. 36 из 44 скринированных добровольцев мужского (n = 18) и женского пола (n = 18) были включены в исследование (по 18 в каждой группе). Средняя масса тела составила 67,1 кг (диапазон — от 52,4 до 96,5 кг), средний индекс массы тела — 22,6 кг/м^2 (диапазон — от 18,5 до 30,0 кг/м^2), средний возраст — 30,9 года (диапазон — от 21 до 44 лет). Все субъекты завершили участие в исследовании согласно протоколу, за исключением двух добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании по причине «Отзыв добровольцем информированного согласия» во время первого этапа.

Обобщенные фармакокинетические параметры апрепитанта представлены в табл. 1. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров препаратов T и R по апрепитанту показал: значения p для всех изучаемых показателей были более 0,05, что свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий между ними.

Кривые изменения концентрации апрепитанта во времени в линейной и полулогарифмической шкалах показали схожесть фармакокинетических профилей T- и R-препаратов в обоих системах координат (рис. 2). Однако следует отметить смещение пика концентрации препарата R в сравнении с T и незначительные различия на начальном участке нисходящей части кривой, особенно заметные в линейных координатах.

Оценка биоэквивалентности. Рассчитанные значения 90 % ДИ для отношения средних геометрических значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} и коэффициенты внутрииндивидуальной вариации (CV_{intra}) для T и R по апрепитанту приведены в табл. 2. Полученные ДИ для AUC_{0-t} и C_{max} лежат в пределах, установленных руководящими документами, что говорит о том, что исследуемые препараты биоэквивалентны.

[2] Решение Совета ЕЭК № 85 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» от 03.11.2016, Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов», Астана, 2016 (требования БЭ ЕАЭС).

Таблица 1. Фармакокинетические параметры апрепитанта после приема препаратов T и R

Фармакокинетический показатель	Препарат T (n = 35)	Препарат R (n = 35)	p
C_{max}*, нг/мл	1613,83 ± 712,66	1685,07 ± 662,98	0,620[2]
t_{max}, ч	3,00 (1,50; 12,00)	3,50 (1,50; 4,50)	0,819[1]
AUC_{0-t}, нг·ч/мл	24329,02 (10546,97; 53587,73)	23973,29 (10990,81; 69526,67)	0,871[1]
$t_{1/2}$, ч	9,09 (6,11; 18,23)	10,05 (6,80; 19,49)	0,180[1]
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	24734,31 (10808,97; 53781,52)	24963,79 (11256,66; 69659,91)	0,993[1]
$AUC_{t-\infty}$, нг·ч/мл	0,006 (0,003; 0,090)	0,011 (0,002; 0,128)	0,169[1]
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, %	99,4 (91,0; 99,7)	98,9 (87,2; 99,8)	-

* Значения C_{max} представлены в виде GM ± SD, значения остальных параметров – в виде Me (Min; Max);
[1] p-значение в Wilcoxon test;
[2] p-значение в t-test for dependent samples.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of aprepitant obtained with T and R formulations

Pharmacokinetic parameter	T (n = 35)	R (n = 35)	p
C_{max}, ng/ml	1613.83 ± 712.66	1685.07 ± 662.98	0.620[2]
t_{max}, h	3.00 (1.50; 12.00)	3.50 (1.50; 4.50)	0.819[1]
AUC_{0-t}, ng×h/ml	24329.02 (10546.97; 53587.73)	23973.29 (10990.81; 69526.67)	0.871[1]
$t_{1/2}$, h	9.09 (6.11; 18.23)	10.05 (6.80; 19.49)	0.180[1]
$AUC_{0-\infty}$, ng×h/ml	24734.31 (10808.97; 53781.52)	24963.79 (11256.66; 69659.91)	0.993[1]
$AUC_{t-\infty}$, ng×h/ml	0.006 (0.003; 0.090)	0.011 (0.002; 0.128)	0.169[1]
$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, %	99.4 (91.0; 99.7)	98.9 (87.2; 99.8)	-

* GM ± SD estimated for C_{max} values; Me (Min; Max) estimated for other parameters;
[1] p-value in Wilcoxon test;
[2] p-value in t-test for dependent samples.

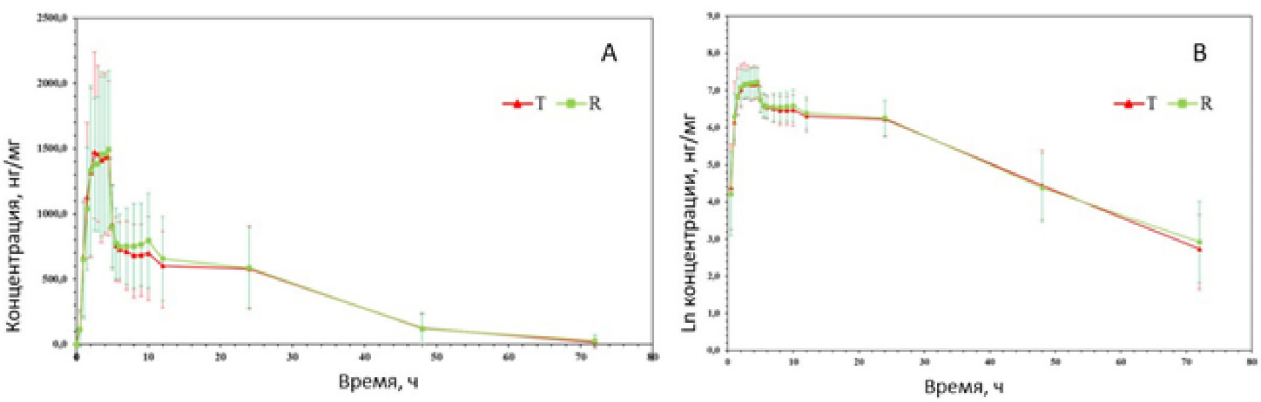


Рис. 2. График усредненных (M± SD) фармакокинетических профилей в линейных (A) и полулогарифмических (B) координатах апрепитанта после приема препаратов T и R
Fig. 2. Mean (± SD) plasma concentration time curves of aprepitant on linear (A) and semilogarithmic (B) scale for T and R formulations

Таблица 2. Статистические критерии, использованные для оценки биоэквивалентности для логарифмически преобразованных значений фармакокинетических параметров

Параметр	GM, значения μ_T/μ_R	Коэффициент внутрисубъектной вариации (CV_{intra})	90 % ДИ (LCI-UCI)	Критерий биоэквивалентности	
AUC_{0-t}	98,09 %	23,30 %	89,25–107,81 %	80–125 %	Выполнен
C_{max}	95,54 %	26,49 %	85,84–106,32 %	80–125 %	Выполнен

Table 2. Statistical criteria for bioequivalence assessment for ln-transformed pharmacokinetic parameter values

Parameter	GM, μ_T/μ_R	Intrasubject coefficient of variation (CV_{intra})	90 % CI (LCI-UCI)	Bioequivalence criterion	
AUC_{0-t}	98.09 %	23.30 %	89.25–107.81 %	80–125 %	Meet
C_{max}	95.54 %	26.49 %	85.84–106.32 %	80–125 %	Meet

Безопасность. Жизненно важные показатели, параметры инструментальных и лабораторных исследований на протяжении всего исследования не выходили за пределы референтных интервалов. В ходе проведения исследования было зарегистрировано восемь НЯ. Все зарегистрированные НЯ по степени тяжести были легкими и зарегистрированы в группе препарата R. В семи из восьми случаев (87,5 %) причинно-следственная связь с препаратом оценена как «сомнительная» и в одном случае (12,5 %) — «возможная». Наиболее частое НЯ — появление эритроцитов в моче. Другими НЯ были нарушения со стороны сердца (синусовая тахикардия) и изменения показателей лабораторных и инструментальных исследований (снижение значения pH мочи, увеличение значения pH мочи, повышение числа клеток плоского эпителия в моче). СНЯ не наблюдались, лекарственная терапия и медицинские вмешательства не проводились.

Обсуждение

В данном исследовании оценивалась биоэквивалентность и переносимость двух препаратов, содержащих в качестве действующего вещества апрепитант (ТН Апрепитант и ТН Эменд). Полученные результаты не выявили значимых различий фармакокинетики между исследуемым и референтным препаратами, на что указывает сравнение значений C_{max} и AUC_{0-t}, а также форма кривых зависимости концентрации в плазме крови от времени. Размер выборки, использованной в исследовании, оказался достаточным для проверки критерия биоэквивалентности, а полученные для AUC_{0-t} и C_{max} значения CV_{intra} (23,30 и 26,49 % соответственно) лежат в диапазонах значений, использованных для расчета размера выборки (15–30 % для AUC_{0-t} и 19–29 % для C_{max}) [6–8].

На протяжении всего исследования препараты T и R хорошо переносились добровольцами. Ни один из принимавших препараты T и R досрочно не прекратил участие в исследовании из-за возникновения НЯ. Более того, семь из восьми зарегистрированных НЯ были оценены как «сомнительно» связанные с исследуемым препаратом. Доля НЯ, зарегистрированных в исследовании и классифицированных как «связанные» с препаратом, соответствует ранее опубликованным данным. В исследованиях фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов, содержащих апрепитант, с участием здоровых добровольцев при однократном приеме лишь в 15 % случаев исследователи определяли связь НЯ с препаратом как «возможную», «вероятную» или «определенную». Большинство НЯ были зарегистрированы при внутривенном введении или при оральном приеме совместно с другими препаратами и оценены как ожидаемые побочные эффекты данных препаратов, а не апрепитанта [6]. Аналогично в клинических исследованиях с участием пациентов, проходящих химиотерапию, с апрепитантом было связано до 20 % зарегистрированных НЯ [9, 10].

Заключение

В рамках регистрации воспроизведенного препарата Апрепитант было проведено исследование его фармакокинетики и биоэквивалентности относительно препарата Эменд при однократном приеме 125 мг апрепитанта здоровыми добровольцами натощак, на основании которого сделано заключение, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики, форм кривых T- и R-препаратов в линейной и полулогарифмической шкалах, показателей относительной биодоступности апрепитанта. ДИ для отношений средних геометрических значений оцениваемых показателей тестового и референтного препаратов апрепитанта полностью соответствуют установленным пределам.

Также был показан благоприятный профиль безопасности и удовлетворительная переносимость препарата Апрепитант, сопоставимые с референтным препаратом Эменд.

Таким образом, выполненное исследование позволяет констатировать биоэквивалентность воспроизведенного препарата Апрепитант, капсулы 125 мг (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) относительно референтного препарата Эменд, капсулы 125 мг (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды).

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

Финансирование
Исследование проведено при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» (Россия).
Funding
This study was funded by POLYSAN Ltd. (Russia).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Данное исследование было проведено после получения разрешения на проведение клинического исследования Министерства здравоохранения РФ (РКИ № 168 от 06.05.2024), а также одобрения Совета по этике при нем и локального этического комитета исследовательского центра, в полном соответствии с требованиями надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации, правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации

Всемирной медицинской ассоциации. Все добровольцы подписали форму информированного согласия до начала процедур исследования. Протокол клинического исследования АРТ-BE-2023-GC2, версия 1.0 от 14.03.2024, был одобрен Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, выписка № 358 от 23.04.2024.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
This study was conducted following approval by the Ministry of Health of the Russian Federation (Clinical Trial Authorization No. 168, dated May 6, 2024). The protocol (APT-BE-2023-GC2, Version 1.0, March 14, 2024) was approved by the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation (Record No. 358, dated April 23, 2024) and the local ethics committee of the research center. The study was performed in full compliance with the International Council for Harmonisation Good Clinical Practice (ICH-GCP) guidelines, the Good Clinical Practice rules of the Eurasian Economic Union, and the ethical principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki. All volunteers provided written informed consent prior to any study procedures.

Участие авторов
Василюк В.Б. — концепция исследования, написание текста;
Фарапонова М.В. — дизайн исследования, сбор и обработка материалов, написание текста;
Верведа А.Б. — сбор и обработка материалов, написание текста;
Сыраева Г.И. — анализ полученных данных, написание текста;
Коваленко А.Л. — анализ полученных данных, написание текста.
Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи до публикации.

Authors' contributions
Vasilyuk V.B. — Study conception and design, manuscript writing.
Faraponova M.V. — Study design, data collection and processing, manuscript writing.
Verveda A.B. — Data collection and processing, manuscript writing.
Syraeva G.I. — Data analysis and interpretation, manuscript writing.
Kovalenko A.L. — Data analysis and interpretation, manuscript writing.
All authors made significant contributions to the preparation of the article, and read and approved the final version of the manuscript prior to publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Griffin A.M., Butow P.N., Coates A.S., et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1996; 7(2): 189-95.-DOI: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010548 .
2. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014; 25(7): 1340-6.-DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110.
3. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23(12): 2822-30.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.050.
4. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. Москва: Гриф и К. 2014: 323. [Guide to drug examination, V. 1. Grif and K. 2014: 323 (In Rus)].
5. Guideline on bioanalytical method validation (09 April 2025). European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2012.-URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.
6. Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Aprepitant. 2012; 73.-URL: https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-aprepitant-121112.pdf.
7. Hungary: National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI). Public Assessment Report HU/H/0624/001-003/DC. 2021; 22.-URL: https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ph/Aprepitant%20QPharma-PAReng.pdf.
8. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Public Assessment Report NL/H/3854/001-003/DC. 2018; 12.-URL: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h121087.pdf.
9. Hesketh P.J., et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003; 21(22): 4112-4119.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.095
10. Warr D.G., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005; 23(12): 2822-2830.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.050

Поступила в редакцию / Received / 22.05.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 13.06.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Василий Богданович Василюк / Vasily B. Vasilyuk / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2503-4402, eLibrary SPIN: 1459-5548, Author ID (Scopus): 57219921097.

Мария Валерьевна Фарапонова / Maria V. Faraponova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4212-5453, eLibrary SPIN: 9006-2074, Researcher ID (WOS): MXK-8570-2025, Author ID (Scopus): 1068187.

Алексей Борисович Верведа / Alexey B. Verveda / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4029-3170, eLibrary SPIN: 5448-0433.

Гульнара Ислямовна Сыраева / Gulnara I. Syraeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6635-9786, eLibrary SPIN: 9650-5671, Researcher ID (WOS): MXK-8646-2025, Author ID (Scopus): 57223028449.

Алексей Леонидович Коваленко / Alexey L. Kovalenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3695-2671, eLibrary SPIN: 7216-8364.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 618.19-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2493

© *О.В. Романчук[1], Д.Ю. Юкальчук[2], Р.С. Жихорев[3], М.С. Перминова[4], С.Б. Белоногов[5], М.И. Антошкина[6], Т.В. Гармарник[7], Н.В. Леушина[8], Е.И. Россоха[9], И.М. Радюкова[10], А.А. Аксарин[11], О.В. Миронов[12], А.В. Султанбаев[13], А.С. Дергунов[14]*

ORCHIDEA: ретроспективное исследование демографических, клинических характеристик и особенностей адъювантной терапии у пациентов с HR+/HER2- раком молочной железы II–III стадии в рутинной клинической практике

[1]Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», г. Москва
[2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, Российская Федерация
[3]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ», Центр амбулаторной онкологической помощи, г. Москва
[4]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово, Российская Федерация
[5]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация
[6]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер», г. Саранск, Российская Федерация
[7]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калужской области «Калужский областной клинический онкологический диспансер», г. Калуга, Российская Федерация
[8]Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинический онкологический диспансер имени Сергея Григорьевича Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск, Российская Федерация
[9]Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Российская Федерация
[10]Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер», г. Омск, Российская Федерация
[11]Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут, Российская Федерация
[12]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
[13]Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Российская Федерация
[14]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Тверской областной клинический онкологический диспансер», г. Тверь, Российская Федерация

© *Olga V. Romanchuk[1], Denis Yu. Yukalchuk[2], Roman S. Zhikhorev[3], Mariia S. Perminova[4], Sergey B. Belonogov[5], Marya I. Antoshkina[6], Tatiana V. Garmarnik[7], Nadezhda V. Leushina[8], Elena I. Rossokha[9], Irina M. Radyukova[10], Aleksei A. Aksarin[11], Oleg V. Mironov[12], Alexander V. Sultanbaev[13], Alexander S. Dergunov[14]*

ORCHIDEA: A Retrospective Study of Patient Demographics, Clinical Characteristics, and Adjuvant Therapy Patterns in Stage II–III HR+/HER2– Breast Cancer Within Routine Clinical Practice

[1]Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, the Russian Federation
[2]Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, the Russian Federation
[3]Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, Center for Outpatient Oncological Care, Moscow, the Russian Federation
[4]Regional Clinical Oncology Center, Kemerovo, the Russian Federation
[5]Yaroslavl Region Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, the Russian Federation
[6]Republican Oncological Dispensary, Saransk, the Russian Federation
[7]Kaluga Regional Clinical Oncologic Dispensary, Kaluga, the Russian Federation
[8]Sergey Grigoryevich Primushko Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, the Russian Federation

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2493

[9]Altai Regional Oncology Dispensary, Barnaul, the Russian Federation
[10]Clinical Oncological Dispensary, Omsk, the Russian Federation
[11]Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, the Russian Federation
[12]Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary, Tambov, the Russian Federation
[13]Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, the Russian Federation
[14]Tver Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tver, the Russian Federation

Введение. Риск рецидива гормонозависимого HER2-негативного рака молочной железы (HR+/HER2- РМЖ) II–III стадии сохраняется на протяжении многих лет, несмотря на проводимую комплексную терапию. Оценка факторов риска дает возможность интенсифицировать адъювантную гормонотерапию и предотвратить рецидив.

Целью исследования ORCHIDEA являлось определение клинических и демографических характеристик российских пациенток с HR+/HER2- РМЖ II и III стадии, а также оценка назначаемых схем адъювантной терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективное наблюдательное исследование проводили на базе 14 исследовательских центров России. В него включали пациенток старше 18 лет с подтвержденным диагнозом HR+/HER2- РМЖ II–III стадии, получавших адъювантную гормонотерапию в период с 01.12.2022 по 01.12.2023.

Результаты. В исследование включили 1000 пациенток. Средний возраст составил 61 год. Пациенты со II стадией достигали 76,1 %. Пациентки без поражения лимфоузлов составляли 42,7 %, из них более половины (64,7 %) имели хотя бы один фактор риска рецидива (T3–4 или T2 в сочетании с G3 или с G2 и Ki67 ≥ 20 %); пациентки с поражением одного-трех лимфоузлов (N1) составляли 41,6 %, с N2–3 — 15,7 %. Уровень Ki67 ≥ 20 % отмечался у 61,6 % пациенток; степень злокачественности 3 — у 13 %. Большинство пациенток (73,0 %) получали терапию ингибитором ароматазы (ИА), тамоксифеном — 26,0 %, абемациклибом в сочетании с ИА или тамоксифеном — 1 %. Частота назначения химиотерапии составила 54,8 %: 33,4 % пациентов получали неоадъювантную ХТ, 23,9 % — адъювантную ХТ.

Выводы. Исследование выявило ключевые характеристики пациенток с HR+/HER2- РМЖ II–III стадии, позволяя обнаружить группы высокого риска рецидива и определить необходимость интенсификации терапии. Данные работы создают основу для оптимизации подходов к профилактике рецидивов РМЖ в России.

Ключевые слова: гормонозависимый рак молочной железы; адъювантная гормонотерапия; ингибитор CDK4/6; рибоциклиб; абемациклиб; риск рецидива

Для цитирования: Романчук О.В., Юкальчук Д.Ю., Жихорев Р.С., Перминова М.С., Белоногов С.Б., Антошкина М.И., Гармарник Т.В., Леушина Н.В., Россоха Е.И., Радюкова И.М., Аксарин А.А., Миронов О.В., Султанбаев А.В., Дергунов А.С. ORCHIDEA: ретроспективное исследование демографических, клинических характеристик и особенностей адъювантной терапии у пациентов с HR+ HER2- раком молочной железы II–III стадии в рутинной клинической практике. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1289-1300.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2493

Introduction. Patients with stage II–III hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer (HR+/HER2- BC) maintain a persistent risk of recurrence for many years despite comprehensive treatment. Identifying risk factors enables adjuvant hormone therapy intensification and recurrence prevention.

Aim. The ORCHIDEA study aimed to characterize the clinical and demographic profiles of Russian patients with stage II–III HR+/HER2– BC and evaluate real-world adjuvant treatment patterns.

Materials and Methods. This retrospective observational study analyzed data from 14 Russian clinical centers. We included patients ≥ 18 years with confirmed stage II–III HR+/HER2– BC who initiated adjuvant hormone therapy between December 1, 2022, and December 1, 2023.

Results. The cohort included 1000 patients (mean age 61 years). Most had stage II disease (76.1 %), with 42.7 % being node-negative. Among node-negative patients, 64.7 % had ≥ 1 high-risk feature (T3–4 tumors or T2 with grade 3 histology or grade 2 with Ki-67 ≥ 20 %). Node-positive disease distribution was: N1 (41.6 %), N2–3 (15.7 %). Ki-67 ≥ 20 % occurred in 61.6 % of patients; 13 % had grade 3 tumors. Endocrine therapy included aromatase inhibitors (AI) for most patients (73.0 %), tamoxifen (26.0 %), and abemaciclib combinations with AI or tamoxifen (1.0 %). Chemotherapy was prescribed for 54.8 % patients: 33.4 % of patients received neoadjuvant CT, 23.9 % — adjuvant CT.

Conclusion. The study characterizes patients with stage II–III HR+/HER2– BC, identifying high-risk populations that may benefit from treatment intensification. These data provide a foundation for optimizing BC recurrence prevention strategies in Russia.

Keywords: hormone receptor-positive breast cancer; adjuvant endocrine therapy; CDK4/6 inhibitor; ribociclib; abemaciclib; recurrence risk

For Citation: Olga V. Romanchuk, Denis Yu. Yukalchuk, Roman S. Zhikhorev, Mariia S. Perminova, Sergey B. Belonogov, Marya I. Antoshkina, Tatiana V. Garmarnik, Nadezhda V. Leushina, Elena I. Rossokha, Irina M. Radyukova, Aleksei A. Aksarin, Oleg V. Mironov, Alexander V. Sultanbaev, Alexander S. Dergunov. ORCHIDEA: A retrospective study of patient demographics, clinical characteristics, and adjuvant therapy patterns in stage II–III HR+/HER2- breast cancer within routine clinical practice. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 71(6): 1289-1300.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2493

✉ Контакты: Дергунов Александр Сергеевич, a.dergunov87@yandex.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является ведущей онкологической патологией у женщин. В России в 2023 г. доля РМЖ в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения составила 22,5 %, причем наиболее высокое значение данного показателя зафиксировано в возрастной группе 30–59 лет: 29,2 % [1]. До 70 % от всех случаев РМЖ приходится

на гормонозависимый HER2-негативный подтип (HR+/HER2-) [2, 3].

В случае выявления HR+/HER2- РМЖ на ранних стадиях проводят комплексное лечение, после которого с целью профилактики рецидива заболевания назначают адъювантную гормонотерапию (ГТ) [4]. Однако несмотря на это, вероятность рецидивов остается высокой: данные 20-летних наблюдений показывают, что их частота достигает 37 % у пациентов со II стадией и 57 % у пациенток с III стадией [5].

К основным факторам, определяющим риск рецидива РМЖ, относят размеры опухоли, статус поражения лимфатических узлов, степень злокачественности, возраст пациентки, наличие лимфоваскулярной инвазии, уровень рецепторов эстрогена, прогестерона и Ki67 [6, 7]. При выявлении факторов риска рекомендуется интенсифицировать адъювантную терапию, добавив овариальную супрессию для пациенток в пременопаузе, заменив тамоксифен ингибитором ароматазы или назначив продленный курс гормонотерапии [6]. Однако перечисленные стратегии позволяют снизить частоту рецидива РМЖ в десятилетней перспективе не более чем на 3 % [8–12]. По данным недавно опубликованных семилетних наблюдений (2011–2023 гг., медиана наблюдения —79,1 мес., n = 7564), частота рецидива составляет 43,7 % у пациентов с N2–3, 17,1 % у пациентов с N1 и почти столько же (16,9 %) у пациентов с N0 и наличием факторов риска рецидива (T3–4, или T2N0 и G3 или G2 и Ki67 ≥ 20 %) [13]. Благодаря клиническим исследованиям monarchE и NATALEE появилась еще одна возможность интенсификации адъювантной ГТ — включение в схему лечения ингибитора CDK4/6 [14–17].

В исследовании monarchE было установлено статистически значимое увеличение выживаемости без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ — IDFS — *invasive disease free survival*) у пациентов, получавших абемациклиб в сочетании с ГТ, по сравнению с пациентами, получавшими только ГТ (семилетняя ВБИЗ составила 77,4 и 70,9 % в группах, получавших абемациклиб в комбинации с ГТ и только ГТ; отношение рисков (ОР) 0,734 (0,657–0,820), p < 0,0001) [14]. Включенные в исследование пациенты имели ≥ 4 пораженных подмышечных лимфатических узлов или 1–3 лимфатических узла в сочетании как минимум с одним из следующих признаков: размер опухоли ≥ 5 см, степень злокачественности 3 или Ki-67 ≥ 20 % [14].

Исследование NATALEE включало более широкую популяцию пациентов: с любым поражением лимфоузлов (N1–3), а также пациентов без поражения лимфоузлов (N0), имеющих дополнительные факторы риска (T3–4 или T2 и G3 или T2 и G2 в сочетании с Ki67 ≥ 20 % или с повышенным риском по данным генного профилирования (Oncotype, Mammaprint, PAM50). В исследовании NATALEE добавление рибоциклина к ингибитору ароматазы позволило повысить трехлетнюю ВБИЗ с 87,6 до 90,7 % и снизить риск развития отдаленных метастазов на 25,1 % [15]. Данные пятилетних наблюдений (медиана наблюдений — 55,4 мес.) демонстрируют снижение риска рецидива на 28,4 % (пятилетняя ВБИЗ — 85,5 vs 81,0 %; ОР 0,716 (0,618-0,829); p < 0,0001) [16].

Целью данного исследования являлось определение клинических и демографических характеристик российских пациенток с HR+/HER2- РМЖ II и III стадии, а также назначаемых им в реальной клинической практике схем адъювантной терапии.

В связи с появлением новых возможностей интенсификации адъювантной терапии с применением ингибиторов CDK4/6, актуальным становится анализ подгруппы пациентов, которым потенциально может быть рекомендовано данное лечение. Критерии включения в исследование NATALEE, охватывающие также пациентов monarchE, позволяют выявить группы высокого риска рецидива и определить перспективы интенсификации терапии, что обусловливает необходимость отдельного анализа данной группы в рамках нашего исследования.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное исследование с использованием вторичных данных проводили на базе 14 исследовательских центров Российской Федерации. В ходе работы описывали демографические, антропометрические, клинические характеристики, схемы лечения и клинические исходы (патоморфологический ответ опухоли на неоадъювантную химиотерапию) у пациентов с HR+/HER2- РМЖ II–III стадии, получавших адъювантную гормонотерапию в рамках рутинной клинической практики.

Сбор имеющейся значимой информации проводили из медицинских карт пациентов и записей участвующих исследовательских центров с момента постановки диагноза РМЖ и до окончания индексного периода (01 декабря 2023 г.). Индексной (исходной) считали дату начала адъювантной гормонотерапии.

Пациенты

В исследование включали пациентов женского пола старше 18 лет с подтвержденным диагнозом HR+/HER2- РМЖ II или III стадии, которые начали получать адъювантную терапию в период с 01 декабря 2022 г. по 01 декабря 2023 г.

Конечные точки исследования

Доля пациентов, прошедших адъювантную эндокринную терапию по поводу HR+/HER2- РМЖ, в зависимости от методов лечения и лекарственных препаратов: тамоксифен (ТАМ) ± агонисты лютеинизирующего гормон-рилизинг-гормона (аЛГРГ), ингибитор ароматазы (ИА), абемациклиб + ИА/ТАМ.

Дополнительно были оценены клинические и демографические характеристики пациентов, получающих адъювантную терапию в целом и в зависимости от схемы лечения. Отдельно проанализированы характеристики молодых пациенток, которые были моложе 40 лет на момент постановки диагноза.

Статистические методы

Для анализа первичной и вторичных конечных точек использовали методы описательной статистики. При сравнении подгрупп рассчитывали уровень значимости (*p*). Сравнение проводили с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера, в случае нормального распределения — с использованием *t*-критерия Стьюдента или дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты

В исследование включили 1000 пациенток с HR+/HER2- РМЖ II или III стадии, которые начали получать адъювантную терапию в период с 01 декабря 2022 по 01 декабря 2023 г. Проанализированы демографические и антропометрические характеристики пациентов в общей когорте и по группам в зависимости от получаемой ГТ (табл. 1).

Средний возраст пациентов составил 61,0 ± 12,09 года. В группе ИА пациенты, в среднем, были старше (65,3 ± 9,80 года), чем в группах тамоксифен ± аЛГРГ (49,4 ± 9,88 года) и абемациклиб + ИА/тамоксифен (48,6 ± 10,89 года). В группе тамоксифен ± аЛГРГ более половины пациентов (58,5 %) находилось в пременопаузе, в группе ИА 90,1 % пациентов — в постменопаузе. Овариальная супрессия назначена 35 % пациенток в группе получавших тамоксифен и 8,1 % пациенток в группе ИА.

Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 2. Пациенты со II стадией составляли 76,1 %. Пациентки без поражения

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациентов в группах терапии

Показатели	Тамоксифен ± аЛГРГ n = 260	ИА ± аЛГРГ n = 730	Абемациклиб + ИА/ тамоксифен ± аЛГРГ, n = 10	Все включенные пациенты, n = 1000
Возраст, годы*	49,4 ± 9,88 (48,0; 43,0–54,0)	65,3 ± 9,80 (66; 60–72,0)	48,6 ± 10,89 (49,5; 41,0–55,0)	61,0 ± 12,09 (63,0; 51,0–70,0)
ИМТ, ед.*	27,3 ± 5,95 (26,0; 22,9–31,2)	29,2 ± 5,69 (28,4; 25,4–32,3)	26,0 ± 5,62 (26,0; 22,3–28,0)	28,7 ± 5,82 (27,8; 27,8–24,5)
Статус менопаузы: - пременопауза - перименопауза - постменопауза	 152 (58,5 %) 31 (11,9 %) 77 (29,6 %)	 51 (7,0 %) 21 (2,9 %) 657 (90,1 %)	 5 (50,0 %) 2 (20,0 %) 3 (30,0 %)	 208 (20,8 %) 54 (5,4 %) 738 (73,8 %)
Овариальная супрессия, из них:	91 (35 %)	59 (8,1 %)	7 (70,0 %)	157 (15,7 %)
Овариальная абляция	13 (5,0 %)	12 (1,6 %)	4 (40,0 %)	29 (2,9 %)

аЛГРГ — агонисты лютеинизирующего гормон-рилизинг-гормона, ИА — ингибиторы ароматазы, ИМТ — индекс массы тела.
*Результаты представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение (медиана, межквартильный размах).

Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients in treatment groups

Variables	Tamoxifen ± LHRHa n = 260	NSAI ± LHRHa n = 730	Abemaciclib + NSAI/tamoxifen ± LHRHa, n = 10	All patients n = 1000
Age, years*	49.4 ± 9.88 (48.0; 43.0–54.0)	65.3 ± 9.80 (66; 60–72.0)	48.6 ± 10.89 (49.5; 41.0–55.0)	61.0 ± 12.09 (63.0; 51.0–70.0)
BMI, U*	27.3 ± 5.95 (26.0; 22.9–31.2)	29.2 ± 5.69 (28.4; 25.4–32.3)	26.0 ± 5.62 (26.0; 22.3–28.0)	28.7 ± 5.82 (27.8; 27.8–24.5)
Menopause status: -premenopause - perimenopause - postmenopause	 152 (58.5 %) 31 (11.9 %) 77 (29.6 %)	 51 (7.0 %) 21 (2.9 %) 657 (90.1 %)	 5 (50.0 %) 2 (20.0 %) 3 (30.0 %)	 208 (20.8 %) 54 (5.4 %) 738 (73.8 %)
Ovarian suppression, of which:	91 (35 %)	59 (8.1 %)	7 (70.0 %)	157 (15.7 %)
Ovarian ablation	13 (5.0 %)	12 (1.6 %)	4 (40.0 %)	29 (2.9 %)

LHRHa, luteinizing hormone-releasing hormone agonists; NSAI, non-steroidal aromatase inhibitors, BMI, body mass index.
*The results are presented as: mean ± standard deviation (median; interquartile range)

лимфоузлов составляли 42,7 %, из них более половины (64,7 %) имели хотя бы один фактор риска рецидива (T3–4 или T2 в сочетании с G3 или с G2 и Ki67 ≥ 20 %). Уровень Ki67 был повышен у 61,6 % пациенток.

Отдельно были описаны характеристики подгруппы пациенток без поражения лимфоузлов, которые имели факторы риска рецидива и соответствовали критериям включения в исследование NATALEE (n = 278):

Пациентки с T3–4 составляли 18 %.

Пациентки с T2 и G3 составляли 18 %.

Пациентки с T2 и G2, и Ki67 ≥ 20 % составляли 64 %.

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов в группах терапии

Показатели	Тамоксифен ± аЛГРГ n = 260	ИА ± аЛГРГ n = 730	Абемациклиб + ИА/ тамоксифен ± аЛГРГ, n = 10	Все включенные пациенты, n = 1000
Стадия				
II	203 (77,8 %)	555 (76 %)	4 (40 %)	762 (76,2 %)
IIA	140 (26,8 %)	393 (27 %)	0	533 (53,3 %)
IIB	63 (12,1 %)	162 (11,1 %)	4 (20 %)	229 (22,9 %)
III	58 (22,2 %)	174 (11,9 %)	6 (30 %)	238 (23,8 %)
IIIA	25 (4,8 %)	48 (3,3 %)	3 (15 %)	76 (7,6 %)
IIIB	16 (3,1 %)	68 (4,7 %)	1 (5 %)	85 (8,5 %)
IIIC	17 (3,3 %)	58 (4 %)	2 (10 %)	77 (7,7 %)
TNM				
T0	0	2 (0,3 %)	0	2
T1	55 (21,1 %)	129 (17,7 %)	1 (10 %)	185 (18,5 %)
T2	173 (66,3 %)	477 (65,4 %)	7 (70 %)	657 (65,7 %)
T3	13 (5 %)	36 (4,9 %)	0	49 (4,9 %)
T4	20 (7,7 %)	85 (11,7 %)	2 (20 %)	107 (10,7 %)
N0	107 (41 %)	320 (43,8 %)	0	427 (42,7 %)
N0 отсутствие риска	42 (16,1 %)	107 (14,7 %)	0	149 (14,9 %)
N0 высокий риск (T3–4 или T2 & G3 или T2 & G2 & Ki67 ≥ 20 %)	65 (24,9 %)	213 (29,2 %)	0	278 (27,8 %)
N1	113 (43,5 %)	298 (40,8 %)	5 (50 %)	416 (41,6 %)
N1 отсутствие риска	45 (17,3 %)	104 (14,3 %)	1 (10 %)	150 (15 %)
N1 высокий риск (T3–4 или G3 или Ki67 ≥ 20 %)	68 (26,1 %)	194 (26,6 %)	4 (40 %)	269 (26,90 %)
N2	24 (9,2 %)	54 (7,4 %)	3 (30 %)	81 (8,1 %)
N3	17 (6,5 %)	57 (7,8 %)	2 (20 %)	76 (7,6 %)
Grade				
G1	34 (13 %)	75 (10,3 %)	0	109 (10,9 %)
G2	201 (77 %)	551 (75,6 %)	9 (90 %)	761 (76,1 %)
G3	26 (10 %)	103 (14,1 %)	1 (10 %)	130 (13 %)
Ki67				
Ki67 < 20 %	119 (45,6 %)	259 (35,5 %)	2 (20 %)	384 (38,4 %)
Ki67 ≥ 20 %	142 (54,4 %)	470 (64,5 %)	8 (80 %)	616 (61,6 %)

Table 2. Clinical characteristics of patients in the treatment groups

Variables	Tamoxifen ± LHRHa n = 260	NSAI ± LHRHa n = 730	Abemaciclib + ET ± LHRHa, n = 10	All patients n = 1000
Stage				
II	203 (77.8 %)	555 (76 %)	4 (40 %)	762 (76.2 %)
IIA	140 (26.8 %)	393 (27 %)	0	533 (53.3 %)
IIB	63 (12.1 %)	162 (11.1 %)	4 (20 %)	229 (22.9 %)
III	58 (22.2 %)	174 (11.9 %)	6 (30 %)	238 (23.8 %)
IIIA	25 (4.8 %)	48 (3.3 %)	3 (15 %)	76 (7.6 %)
IIIB	16 (3.1 %)	68 (4.7 %)	1 (5 %)	85 (8.5 %)
IIIC	17 (3.3 %)	58 (4 %)	2 (10 %)	77 (7.7 %)

Variables	Tamoxifen ± LHRHa n = 260	NSAI ± LHRHa n = 730	Abemaciclib + ET ± LHRHa, n = 10	All patients n = 1000
TNM				
T0	0	2 (0.3 %)	0	2
T1	55 (21.1 %)	129 (17.7 %)	1 (10 %)	185 (18.5 %)
T2	173 (66.3 %)	477 (65.4 %)	7 (70 %)	657 (65.7 %)
T3	13 (5 %)	36 (4.9 %)	0	49 (4.9 %)
T4	20 (7.7 %)	85 (11.7 %)	2 (20 %)	107 (10.7 %)
N0	107 (41 %)	320 (43.8 %)	0	427 (42.7 %)
N0 no risk	42 (16.1 %)	107 (14.7 %)	0	149 (14.9 %)
N0 high risk (T3–4 or T2 & G3 or T2 & G2 & Ki67 ≥ 20 %)	65 (24.9 %)	213 (29.2 %)	0	278 (27.8 %)
N1	113 (43.5 %)	298 (40.8 %)	5 (50 %)	416 (41.6 %)
N1 no risk	45 (17.3 %)	104 (14.3 %)	1 (10 %)	150 (15 %)
N1 high risk (T3–4 or G3 or Ki67 ≥ 20 %)	68 (26.1 %)	194 (26.6 %)	4 (40 %)	269 (26.90 %)
N2	24 (9.2 %)	54 (7.4 %)	3 (30 %)	81 (8.1 %)
N3	17 (6.5 %)	57 (7.8 %)	2 (20 %)	76 (7.6 %)
Grade				
G1	34 (13 %)	75 (10.3 %)	0	109 (10.9 %)
G2	201 (77 %)	551 (75.6 %)	9 (90 %)	761 (76.1 %)
G3	26 (10 %)	103 (14.1 %)	1 (10 %)	130 (13 %)
Ki67				
Ki67 < 20 %	119 (45.6 %)	259 (35.5 %)	2 (20 %)	384 (38.4 %)
Ki67 ≥ 20 %	142 (54.4 %)	470 (64.5 %)	8 (80 %)	616 (61.6 %)

Таблица 3. РМЖ у пациентов моложе и старше 40 лет

Показатели	Пациенты ≤ 40 лет	Пациенты > 40 лет
Возраст, годы*	36,7 (2,69)	62,2 (11,05)
ИМТ, ед.*	24,24 (4,272)	28,92 (5,803)
Статус менопаузы: - пременопауза - перименопауза - постменопауза	 45 (93,8 %) 1 (2,1 %) 2 (4,2 %)	 163 (17,1 %) 53 (5,6 %) 736 (77,3 %)
Стадия		
II	35 (73 %)	727 (76,4 %)
IIA	21 (43,8 %)	512 (53,8 %)
IIB	14 (29,2 %)	215 (22,6 %)
III	13 (27 %)	225 (23,6 %)
IIIA	5 (10,4 %)	71 (7,5 %)
IIIB	2 (4,2 %)	83 (8,6 %)
IIIC	6 (12,5 %)	71 (7,5 %)
TNM		
T0	0	2 (0,2 %)
T1	8 (16,7 %)	177 (18,6 %)
T2	34 (70,8 %)	623 (65,4 %)
T3	2 (4,2 %)	47 (4,9 %)
T4	4 (8,3 %)	103 (10,8 %)
N0 отсутствие риска	5 (10,4 %)	144 (15,1 %)
N0 высокий риск**	12 (25 %)	266 (27,9 %)
N1 отсутствие риска	6 (12,5 %)	144 (15,1 %)
N1 высокий риск (T3–4 или G3 или Ki67 ≥ 20 %)	14 (29,2 %)	252 (26,5 %)
N2	5 (10,4 %)	76 (8 %)
N3	6 (12,5 %)	70 (7,4 %)
Grade		
G1	2 (4,2 %)	107 (11,2 %)
G2	35 (72,9 %)	726 (76,3 %)
G3	11 (22,9 %)	119 (12,5 %)

Показатели	Пациенты ≤ 40 лет	Пациенты > 40 лет
Ki67 < 20 %	15 (31,3 %)	365 (38,3 %)
Ki67 ≥ 20 %	33 (68,8 %)	587 (61,7 %)
Хирургическое лечение		
Мастэктомия	36 (75 %)	674 (70,8 %)
Секторальная резекция	10 (20,8 %)	220 (23,1 %)
Биопсия сигнального лимфоузла (БСЛУ)	9 (18,8 %)	108 (11,3 %)
Лучевая терапия	17 (35,4 %)	264 (27,7 %)
Химиотерапия (нео и адъювантная)		
Неоадъювантная ХТ	21 (43,8 %)	313 (32,9 %)
Адъювантная ХТ	19 (39,6 %)	220 (23,1 %)
Остеомодифицирующие агенты	5 (10,4 %)	247 (25,9 %)

*Результаты представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение (медиана, межквартильный размах).
**T3–4 или T2 и G3 или T2 и G2 и Ki67 ≥ 20 %.

Table 3. BC in patients younger and older than 40 years

Variables	≤ 40 years old	> 40 years of age
Age, years*	36.7 (2.69)	62.2 (11.05)
Body mass index, U*	24.24 (4.272)	28.92 (5.803)
Menopause status: - premenopause - perimenopause - postmenopause	 45 (93.8 %) 1 (2.1 %) 2 (4.2 %)	 163 (17.1 %) 53 (5.6 %) 736 (77.3 %)
Stage		
II	35 (73 %)	727 (76.4 %)
IIA	21 (43.8 %)	512 (53.8 %)
IIB	14 (29.2 %)	215 (22.6 %)
III	13 (27 %)	225 (23.6 %)
IIIA	5 (10.4 %)	71 (7.5 %)
IIIB	2 (4.2 %)	83 (8.6 %)
IIIC	6 (12.5 %)	71 (7.5 %)
TNM		
T0	0	2 (0.2 %)
T1	8 (16.7 %)	177 (18.6 %)
T2	34 (70.8 %)	623 (65.4 %)
T3	2 (4.2 %)	47 (4.9 %)
T4	4 (8.3 %)	103 (10.8 %)
N0 no risk	5 (10.4 %)	144 (15.1 %)
N0 high risk**	12 (25 %)	266 (27.9 %)
N1 no risk	6 (12.5 %)	144 (15.1 %)
N1 high risk (T3–4 or G3 or Ki67 ≥ 20 %)	14 (29.2 %)	252 (26.5 %)
N2	5 (10.4 %)	76 (8 %)
N3	6 (12.5 %)	70 (7.4 %)
Grade		
G1	2 (4.2 %)	107 (11.2 %)
G2	35 (72.9 %)	726 (76.3 %)
G3	11 (22.9 %)	119 (12.5 %)
Ki67 < 20 %	15 (31.3 %)	365 (38.3 %)
Ki67 ≥ 20 %	33 (68.8 %)	587 (61.7 %)
Surgical treatment		
Mastectomy	36 (75 %)	674 (70.8 %)
Lumpectomy	10 (20.8 %)	220 (23.1 %)
Sentinel Lymph Node Biopsy	9 (18.8 %)	108 (11.3 %)
Radiation therapy	17 (35.4 %)	264 (27.7 %)
CT (neo and adjuvant)		
Neoadjuvant CT	21 (43.8 %)	313 (32.9 %)
Adjuvant CT	19 (39.6 %)	220 (23.1 %)
Bone-Modifying Agents	5 (10.4 %)	247 (25.9 %)

*The results are presented as: mean ± standard deviation (median; interquartile range).
**T3–4 or T2 and G3 or T2 and G2 and Ki67 ≥ 20 %.

Таблица 4. Предшествующая терапия РМЖ

Показатели	Тамоксифен ± аЛГРГ n = 260	ИА ± аЛГРГ n = 730	Абемациклиб + ИА/ тамоксифен ± аЛГРГ, n = 10	Все включенные пациенты, n = 1000
Хирургическое лечение				
Мастэктомия*	186 (71 %)	575 (80 %)	9 (90 %)	770 (77 %)
Секторальная резекция	75 (29 %)	154 (20 %)	1 (10 %)	230 (23 %)
БСЛУ	35 (13.4 %)	82 (11.2 %)	0	117 (11,7 %)
Лучевая терапия	111 (42.5 %)	164 (22.5 %)	6 (60 %)	281 (28,1 %)
ХТ	155 (59,6 %)	383 (52,5 %)	10 (100 %)	548 (54,8 %)
неоадъювантная ХТ	83 (31,8 %)	241 (33,1 %)	10 (100 %)	334 (33,4 %)
адъювантная ХТ	77 (29,6 %)	162 (22,2 %)	0	239 (23,9 %)
RCB (индекс остаточной онкологической нагрузки)	66 (25,4 %)	164 (22,5 %)	8 (80 %)	238 (23,8 %)
0	9 (13,6 %)	13 (7,9 %)	0	22 (9,2 %)
1	21 (31,8 %)	21 (12,8 %)	0	42 (17,6 %)
2	23 (34,8 %)	68 (41,5 %)	2 (25 %)	93 (39,1 %)
3	13 (19,7 %)	62 (37,8 %)	6 (75 %)	81 (34,0 %)
Адъювантная ХТ	77 (29.5 %)	162 (22.2 %)	0	239 (23.9 %)
Овариальная супрессия	91 (35.0 %)	59 (8.1 %)	7 (70.0 %)	157 (15,7 %)
Хирургическая	13 (5.0 %)	12 (1,6 %)	4 (40,0 %)	29 (2,9 %)
аГНРГ	78 (30.0 %)	47 (6,4 %)	3 (30,0 %)	128 (12,8 %)
ОМА	10 (3,8 %)	240 (32,9 %)	2 (20 %)	252 (25,2 %)

*Радикальная мастэктомия и данные хирургического вмешательства без детализации объема (включая мастэктомию, оперативное лечение с сохранением ткани молочной железы, расширенную радикальную мастэктомию, простую мастэктомию).

Table 4. Previous BC therapy

Variables	Tamoxifen ± LHRHa n = 260	NSAI ± LHRHa n = 730	Abemaciclib + ET ± LHRHa n = 10	All patients n = 1000
Surgical treatment				
Mastectomy*	186 (71 %)	575 (80 %)	9 (90 %)	770 (77 %)
Lumpectomy	75 (29 %)	154 (20 %)	1 (10 %)	230 (23 %)
Sentinel Lymph Node Biopsy	35 (13.4 %)	82 (11.2 %)	0	117 (11.7 %)
Radiation therapy	111 (42.5 %)	164 (22.5 %)	6 (60 %)	281 (28.1 %)
CT	155 (59.6 %)	383 (52.5 %)	10 (100 %)	548 (54.8 %)
Neoadjuvant CT	83 (31.8 %)	241 (33.1 %)	10 (100 %)	334 (33.4 %)
Adjuvant CT	77 (29.6 %)	162 (22.2 %)	0	239 (23.9 %)
Residual cancer burden	66 (25.4 %)	164 (22.5 %)	8 (80 %)	238 (23.8 %)
0	9 (13.6 %)	13 (7.9 %)	0	22 (9.2 %)
1	21 (31.8 %)	21 (12.8 %)	0	42 (17.6 %)
2	23 (34.8 %)	68 (41.5 %)	2 (25 %)	93 (39.1 %)
3	13 (19.7 %)	62 (37.8 %)	6 (75 %)	81 (34.0 %)
Adjuvant CT	77 (29.5 %)	162 (22.2 %)	0	239 (23.9 %)
Ovarian suppression	91 (35.0 %)	59 (8.1 %)	7 (70.0 %)	157 (15.7 %)
Surgical	13 (5.0 %)	12 (1.6 %)	4 (40.0 %)	29 (2.9 %)
aGNRH	78 (30.0 %)	47 (6.4 %)	3 (30.0 %)	128 (12.8 %)
Bone Modifying Agents	10 (3.8 %)	240 (32.9 %)	2 (20 %)	252 (25.2 %)

*Radical mastectomy and surgical intervention data, without volume details (including mastectomy, breast tissue-preserving surgery, extended radical mastectomy, simple mastectomy).

Таблица 5. Применение химиотерапии

	Без ХТ	ХТ	Неоадъювантная ХТ	Адъювантная ХТ
Все пациенты	452 (45,2 %)	548 (54,8 %)	334 (33,4 %)	239 (23,9 %)
Люминальный А	224 (64,5 %)	123 (35,5 %)	41 (11,8 %)	88 (25,4 %)
Люминальный В	229 (35 %)	425 (65 %)	198 (30,3 %)	246 (37,6 %)
N0	256 (60 %)	171 (40 %)	106 (24,7 %)	68 (15,8 %)
N0 отсутствие риска	126 (84,6 %)	23 (15,4 %)	17 (11,4 %)	6 (4 %)
N0 высокий риск	130 (46,8 %)	148 (53,2 %)	89 (32 %)	62 (22,3 %)
N+	196 (34,2 %)	377 (65,8 %)	325 (56,7 %)	171 (29,8 %)
N1	186 (44,7 %)	230 (55,3 %)	238 (57,2 %)	101 (24,3 %)
N2–3	10 (6,4 %)	147 (93,6 %)	87 (55,4 %)	70 (44,6 %)
Пациенты, соответствующие критериям NATALEE (N+ и N0 high risk*)	326 (38,3 %)	525 (61,7 %)	233 (27,4 %)	317 (37,3 %)

Люминальный А — есть рецепторы эстрогена (РЭ), рецепторы прогестерона (РП) и Ki67 ≤ 20 %; люминальный В — нет РП и/или Ki67 > 20 %; N0 высокий риск* = T3N0 или T4N0 или T2N0 + G3 или T2N0 + G2 + Ki67 > 20 %. % рассчитан от общего количества пациентов в каждой группе.

Table 5. Chemotherapy

	Without chemotherapy	Any CT	Neoadjuvant CT	Adjuvant CT
All patients	452 (45.2 %)	548 (54.8 %)	334 (33.4 %)	239 (23.9 %)
Luminal A	224 (64.5 %)	123 (35.5 %)	41 (11.8 %)	88 (25.4 %)
Luminal B	229 (35 %)	425 (65 %)	198 (30.3 %)	246 (37.6 %)
N0	256 (60 %)	171 (40 %)	106 (24.7 %)	68 (15.8 %)
N0 no risk	126 (84.6 %)	23 (15.4 %)	17 (11.4 %)	6 (4 %)
N0 high risk	130 (46.8 %)	148 (53.2 %)	89 (32 %)	62 (22.3 %)
N+	196 (34.2 %)	377 (65.8 %)	325 (56.7 %)	171 (29.8 %)
N1	186 (44.7 %)	230 (55.3 %)	238 (57.2 %)	101 (24.3 %)
N2–3	10 (6.4 %)	147 (93.6 %)	87 (55.4 %)	70 (44.6 %)
Patients meeting the NATALEE study criteria (N+ and N0 high risk*)	326 (38.3 %)	525 (61.7 %)	233 (27.4 %)	317 (37.3 %)

Luminal A was defined as BC with ER, PR and Ki67 ≤ 20 %; luminal B was defined as BC with no PR and/or Ki67 > 20 %; N0 high risk — T3N0 or T4N0 or T2N0 + G3 or T2N0 + G2 + Ki67 ≥ 20 %. The percentage was calculated based on the total number of patients in each group.

Пациентки моложе 40 лет на момент постановки диагноза РМЖ составляли менее 5 % от всех пациентов, включенных в исследование (48/1000). Их демографические и клинические характеристики представлены в табл. 3.

Все пациенты, включенные в исследование, перенесли хирургическое вмешательство. Радикальная мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией выполнена в 77 % случаев. Радикальная мастэктомия с одновременной реконструкцией молочной железы выполнена у 5,6 % пациентов. Секторальная резекция — 23 % пациентов (табл. 4).

Все пациентки, включенные в исследование, получали адъювантную гормональную терапию. Большинство (73,0 %) получали терапию ингибитором ароматазы, вторая по численности группа (26,0 %) — тамоксифен в составе монотерапии или в сочетании с агонистами ЛГРГ, наиболее малочисленная группа (1,0 %) — абемациклиб в сочетании с ингибитором ароматазы или тамоксифеном. Интересно отметить, что в московских центрах группа получавших тамоксифен составляла всего 6,4 % (11/171), в то время как в центрах, расположенных в других городах, тамоксифен назначили 30,2 % пациентов (250/829). В подгруппе пациенток без поражения лимфоузлов, которые имели факторы риска рецидива и соответствовали критериям включения в исследование NATALEE (n = 278), 23,5 % получали тамоксифен, а остальные — ингибитор ароматазы в монорежиме.

Общая частота назначения химиотерапии составила 54,8 %: 33,4 % пациентов получали неоадъювантную химиотерапию (НАХТ), 23,9 % — адъювантную ХТ. Остаточную опухолевую нагрузку оценивали у 71,3 % (238/334) пациентов, получивших НАХТ. Доля пациентов с RCB 0–1 в подгруппе получавших тамоксифен составляла 45,4 %, в подгруппе получавших ИА — 30,4 %.

В табл. 5 представлен анализ назначения ХТ в зависимости от подтипа РМЖ и уровня поражения лимфоузлов. В подгруппе пациентов с N0, имеющих хотя бы один из факторов риска рецидива и соответствующих критериям включения в NATALEE, химиотерапию получили 53,2 %.

Обсуждение

ORCHIDEA — первое масштабное исследование реальной клинической практики в России, описывающее демографические и клинические характеристики пациенток с HR+/HER2- РМЖ II–III стадии. Эта группа занимает особое место среди пациенток с гормонозависимым HER2-негативным РМЖ, поскольку характеризуется повышенной частотой рецидива [5, 13]. По данным крупного китайского анализа (n = 28 623), пятилетняя выживаемость без инвазивного заболевания (ВБИЗ) у пациенток с II и III стадией составляет 88,08 и 71,41 %; а ВБИЗ пациентов, соответствующих критериям NATALEE, составляет лишь 81,37 % [18]. Данные исследований NATALEE и monarchE показывают, что добавление ингибитора CDK4/6 к гормонотерапии у таких пациенток может значимо снизить частоту рецидива у таких пациенток [14, 15]. Анализ подгруппы пациентов, соответствующих критериям NATALEE, проведен с целью оценки представленности и характеристики популяции, потенциально нуждающейся в интенсификации адъювантной терапии с использованием ингибиторов CDK4/6, что отражает современные тенденции в лечении HR+/HER2- РМЖ высокого риска. По нашим данным, доля пациенток, соответствующих критериям NATALEE, среди всех больных с II–III стадиями составляет 85,1 % (851/1000), из них 49,7 % соответствуют критериям включения в оба исследования, то есть представляют собой группу очень высокого риска рецидива.

Интересно, что наблюдаемое в нашем исследовании распределение пациентов между II и III стадией (3:1) отличалось от данных о частоте встречаемости II и III стадии РМЖ в целом (2,5:1; 42,7 vs 17 % от всех новых случаев РМЖ, выявленных в 2023 г.) [1], что может быть связано с вкладом других подтипов РМЖ в общие данные, опубликованные в [1]. Возраст пациенток в исследовании ORCHIDEA был примерно на 10 лет выше, чем в NATALEE и monarchE, и соответствовал возрасту пациенток, принимавших участие в исследованиях ингибиторов CDK4/6 для лечения метастатического РМЖ, в том числе и возрасту пациенток с HR+/HER2- мРМЖ (метастатический) в российском наблюдательном исследовании Prosperity [19–23]. Доля пациенток, получающих комбинированную гормонотерапию на момент включения в исследование (01.12.2022–01.12.2023), составляет всего 1 % (10/1000), что может быть обусловлено отсутствием ингибитора CDK4/6 в адъювантном режиме в российских клинических рекомендациях [4]. Также обращает на себя внимание менее частое использование химиотерапии в российской рутинной практике — у 54,8 % из всех пациентов с II–III стадиями и 61,7 % у пациентов, соответствующих критериям NATALEE. Для сравнения, в упомянутом выше китайском анализе 79 % пациентов получали ХТ, при этом в исследуемую популяцию помимо пациентов с II и III стадией входили также пациенты с I стадией, составляющие 30 % от всех пациентов [18]. В исследовании NATALEE ХТ получили 88 % пациентов [20]. Полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая ретроспективный характер исследования.

Заключение

В исследовании выявлены особенности демографических и клинических характеристик пациентов с HR+/HER2- РМЖ II–III стадии, позволяющие определить группы повышенного риска рецидива, которым требуется интенсификация терапии, а также описаны схемы адъювантной терапии, применяющиеся в рутинной практике в России в настоящее время, что обнаруживает текущие проблемы и создает базу для оптимизации подходов к профилактике рецидивов РМЖ в дальнейшем.

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

Финансирование
Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма».
Funding
This study was funded by Novartis Pharma LLC.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета и во всех ЛПУ, принявших участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was approved by the local ethics committee at each participating medical institution.

Участие авторов
Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.
Authors' contributions
All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению

России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 262.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf. [Ed. by A.D. Kaprin. V.V. Starinskii. A.O. Shakhzadova. Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2024; 262.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf (In Rus)].

2. Поддубная И.В., Колядина И.В., Калашников Н.Д., et al. Популяционный «портрет» рака молочной железы в России: анализ данных российского регистра. *Современная онкология*. 2015; 1: 25–29.-URL: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26989. [Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V., Kalashnikov N.D. et al. A population-based portrait of breast cancer in Russia: a Cancer Register-based analysis in Russian. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 1: 25–29.-URL: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26989 (In Rus)].
3. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Системное лечение рака молочной железы. "Ре Медиа" Москва. 2021; 128(илл.).-ISBN: 978-5-6044975-1-7.-URL: https://expose.gpntbsib.ru/expose/vnp-64b55898/book/ %D0 %932021-23407976950591. [Artamonova E.V., Kovalenko E.I. Systemic treatment of breast cancer (2nd edition, revised and enlarged) M.: Re Media. 2021; 128(ill.).-ISBN: 978-5-6044975-1-7.-URL: https://expose.gpntbsib.ru/expose/vnp-64b55898/book/ %D0 %932021-23407976950591 (In Rus)].
4. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_. [Clinical recommendations. Breast cancer. 2021.-URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (In Rus)].
5. Pan H., Gray R., Braybrooke J., et al. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1836–46.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa170183.
6. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., et al. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Злокачественные опухоли*. 2024; 14(3s2): 32–81. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01. [Tyulandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. Breast cancer. RUSSCO Practical Recommendations, Part 1.2. *Malignant Tumors*. 2024; 14(3s2): 32-81.-DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01 (In Rus)].
7. Гордеева О.О. Оценка риска рецидива люминального HER2-отрицательного рака молочной железы и возможности интенсификации адъювантной гормонотерапии для снижения риска прогрессирования. *Фарматека*. 2024; 31(6): 207-211.-DOI: https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.6.207-211.-URL: https://pharmateca.ru/archive/article/45671. [Gordeeva O.O. Assessing the risk of recurrence of luminal HER2-negative breast cancer and the possibility of intensifying adjuvant hormonal therapy to reduce the risk of progression. *Pharmateca*. 2024; 31(6): 207-211.-DOI: https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.6.207-211.-URL: https://pharmateca.ru/archive/article/45671 (In Rus)].
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019; 393: 1440–52.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4.
9. Davies C., Pan H., Godwin J., et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 805–16.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001): 1341–52.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022; 23(3): 382–92.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00758-0.
12. Gray R.G., Bradley R., Braybrooke J., et al. Effects of ovarian ablation or suppression on breast cancer recurrence and survival: Patient-level meta-analysis of 14,993 pre-menopausal women in 25 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2023; 41: 503–3.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.503.
13. Jhaveri K., Pegram M., Neven P., et al. 292P Real-world evidence on risk of recurrence (ROR) in patients (pts) with node-negative (N0) and node-positive HR+/HER2– early breast cancer (EBC) from US electronic health records (EHR). *Annals of Oncology*. 2024. 35:S337-S338.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.233.-URL: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)01752-6/fulltext.
14. Johnston S., Martin M., O'Shaughnessy J., et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Ann Oncol*. 2025: S0923-7534(25)04948-8.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.005.
15. Hortobagyi G.N., Lacko A., Sohn J., et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2025; 36(2): 149-157.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015.
16. Crown J., Stroyakovskii D., Yardley D.A., et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. *ESMO Open*. 2025; 10(11): 105858.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105858.-URL: https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(25)01727-2/fulltext.
17. Колядина И.В. Место рибоциклиба в лечении раннего гормонозависимого HER2отрицательного рака молочной железы: 4летние результаты рандомизированного контролируемого исследования III фазы NATALEE и их переосмысление для клинической практики. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2025; 21(2): 00–00.-DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59. [Kolyadina I.V. The role of ribociclib in the treatment of early hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: 4-year results of the randomized controlled phase 3 trial NATALEE and their reconsideration for clinical practice.

Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System. 2025; 21(2): 00–00.-DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-47-59 (In Rus)].

18. Li Q., Jiang M., Liu J., et al. Clinicopathologic features, Adjuvant Treatment Patterns and Clinical Outcomes of HR+/HER2- Early Breast Cancer in China. *The Breast*. 2025; 80: 104101.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104101.
19. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020; 38(34): 3987-3998.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514.
20. Slamon D., Lipatov O., Nowecki Z., et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2024; 390(12): 1080-1091.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488.
21. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1738-1748.-DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa1609709.-URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1609709.
22. Goetz M.P., Toi M., Campone M., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32): 3638-3646.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155.
23. Артамонова Е.В., Владимирова Л.Ю., Жукова Л.Г., et al. Эффективность алпелисиба в реальной клинической практике: данные третьего промежуточного анализа исследования Prosperity. *Газета RUSSCO*. 2024; 4: 15-16.-URL: https://rosoncoweb.ru/newspaper/archive/2024/04/. [Artamonova E.V., Vladimirova L.Yu., Zhukova L.G., et al. Efficacy of alpelisib in real-world clinical practice: results of the third interim analysis of the PROSPERITY trial. *RUSSCO Newsletters*. 2024; 4: 15-16.-URL: https://rosoncoweb.ru/newspaper/archive/2024/04/ (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 26.09.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 14.11.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 05.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Викторовна Романчук / Olga V. Romanchuk / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3505-6736.

Денис Юрьевич Юкальчук / Denis Yu. Yukalchuk / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8929-4978; eLibrary SPIN: 6391-3318 Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 57221993719.

Роман Сергеевич Жихорев / Roman S. Zhikhorev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2281-7380; Author ID (Scopus): 57216411367.

Мария Сергеевна Перминова / Mariia S. Perminova ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-9100-7028.

Сергей Борисович Белоногов / Sergey B. Belogonov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5524-5537.

Мария Ивановна Антошкина / Marya I. Antoshkina / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0005-1619-3964.

Татьяна Валерьевна Гармарник / Tatiana V. Garmarnik / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-1865-4248.

Надежда Витальевна Леушина / Nadezhda V. Leushina / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0008-4386-5481.

Елена Ивановна Россоха / Elena I. Rossokha / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5303-3012; Author ID (Scopus): 57224218298.

Ирина Михайловна Радюкова / Irina M. Radyukova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-9015-255X; Author ID (Scopus): 57212384775.

Алексей Александрович Аксарин / Aleksei A. Aksarin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7441-9846; eLibrary SPIN: 3942-3223; Researcher ID (WOS): JRY-4487-2023; Author ID (Scopus): 56571566000.

Олег Вячеславович Миронов / Oleg V. Mironov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7549-7889; Author ID (Scopus): 57215580676.

Александр Валерьевич Султанбаев / Alexander V. Sultanbaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; eLibrary SPIN: 3418-8430; Researcher ID (WOS): ABF-8531-2020; Author ID (Scopus): 57194939233.

Александр Сергеевич Дергунов / Alexander S. Dergunov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1013-9535; Author ID (Scopus): 59074448400.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.62-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2308

© *М.В. Беркут[1], А.И. Семенова[1], А.В. Новик[1,2], Д.Х. Латипова[1,2], Г.М. Телетаева[1], Е.А. Шишаева[1], А.К. Носов[1]*

Сравнительный анализ стандартного и расщепленного режимов введения цисплатина в рамках неоадъювантной химиотерапии рака мочевого пузыря

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Mariya V. Berkut[1], Anna I. Semenova[1], Aleksei V. Novik[1,2], Dilorom Kh. Latiphova[1,2], Gulfiia M. Teletaeva[1], Ekaterina A. Shishaeva[1], Alexander K. Nosov[1]*

Comparative Analysis of Standard and Split-Dose Cisplatin in Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Цисплатин-содержащая неоадъювантная химиотерапия (НТ) перед радикальной цистэктомией (РЦЭ) снижает риск смерти от прогрессирования опухоли на 33 % и способствует развитию полного патоморфологического ответа (ППО) у трети пациентов. Однако сравнительная эффективность различных режимов дозирования цисплатина остается недостаточно изученной.

Цель. Оценка частоты ППО после НТ у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) в зависимости от режима дозирования цисплатина (40 и 70 мг/м²).

Материалы и методы. За период с января 2015 по сентябрь 2024 г. идентифицировано 60 случаев проведения НТ перед РЦЭ на базе отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все исследуемые случаи были разделены на две группы: расщепленное введение цисплатина 40 мг/м² в два дня (группа А, n = 39 пациентов) и группа стандартного введения цисплатина 70 мг/м² в один день (n = 21). Всем пациентам по завершению НТ планировалось выполнение РЦЭ. В работу было включено 22 случая (36,7 %) со II стадией заболевания, 28 случаев (46,7 %) IIIA стадии, шесть случаев (10,0 %) при местнораспространенном процессе IIIB и четыре случая (6,7 %) стадии IVB (на фоне проведения НТ были выявлены костные поражения M1b, и лекарственная терапия была этапом многокомпонентного лечения). Анализ проводился в популяции по намерению лечить (*intent-to-treat)*.

Результаты. Группы сопоставлялись по базовым характеристикам. Средняя продолжительность лечения в обеих группах составила 10,76 ± 4,38 нед. (95 % ДИ: 9,63–11,89; p = 0,085). Медиана числа проведенных циклов лечения составила 3 (от 1 до 6), при этом в группе В медиана числа циклов была продолжительнее — 4 (p = 0,032). Плотность дозы цисплатина в группе А составила 42 мг/нед. (95 % ДИ: 35–51), а в группе В — 35 мг/нед.

Introduction. Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) prior to radical cystectomy (RC) reduces mortality from tumor progression by 33% and achieves complete pathological response (pCR) in one-third of patients. However, the comparative efficacy of different cisplatin dosing regimens remains understudied.

Aim. To evaluate pCR rates following NACT in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) patients comparing two cisplatin dosing regimens (40 mg/m² vs 70 mg/m²).

Materials and Methods. We analyzed 60 NACT cases preceding RC at the Department of Oncourology of the N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology (January 2015-September 2024). Patients were stratified into two groups: Group A (n = 39): split-dose cisplatin (40 mg/m² over 2 days) and group B (n = 21): standard cisplatin (70 mg/m² single dose). All patients were scheduled for RC upon completion of NACT. The cohort included patients with stage II (36.7 %, n = 22), stage IIIA (46.7 %, n = 28), locally advanced stage IIIB (10.0 %, n = 6), and stage IVB disease (6.7%, n = 4) with M1b bone metastases identified during NACT and managed within a multimodal treatment approach. Analysis followed *intent-to-treat* principles.

Results. The groups were compared by baseline characteristics. Mean treatment duration for both groups: 10.76 ± 4.38 weeks (95 % CI 9.63-11.89; p = 0.085). Median cycles: 3 (range 1-6); Group B required more cycles (median 4, p = 0.032). Comparable cisplatin dose density (Group A: 42 mg/week vs Group B: 35 mg/week, p = 0.061). RC performed in 40 patients: pCR rate: 10.0 % (n = 6); downstaging to <ypT2N0: 25.0 % (n = 15). No

(95 % ДИ: 33–43), группы были сопоставимы (p = 0,061). РЦЭ выполнена 40 пациентам, по результатам гистологического исследования выявлено всего шесть случаев (10,0 %) ППО и 15 случаев (25,0 %) снижения стадии заболевания < ypT2N0. При сопоставлении стадий РМП (pTNM) отличий между группами не найдено.

Выводы. Частота достижения ППО была сопоставима между разными режимами дозирования цисплатина (40 или 70 мг/м²), однако ни в одном случае не превысила показатель более 10,0 %.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; неоадъювантная химиотерапия; цисплатин; расщепленный режим; радикальная цистэктомия; лечебный патоморфоз.

Для цитирования: Беркут М.В., Семенова А.И., Новик А.В., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Шишаева Е.А., Носов А.К. Сравнительный анализ стандартного и расщепленного режимов введения цисплатина в рамках неоадъювантной химиотерапии рака мочевого пузыря. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1301-1312.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2308

significant differences in pathological staging (pTNM) between groups.

Conclusion. Split-dose (40 mg/m²) and standard (70 mg/m²) cisplatin regimens showed comparable pCR rates, neither exceeding 10 %.

Keywords: bladder cancer; neoadjuvant chemotherapy; cisplatin; split-dose regimen; radical cystectomy; pathological response

For Citation: Mariya V. Berkut, Anna I. Semenova, Aleksei V. Novik, Dilorom Kh. Latiphova, Gulfiia M. Teletaeva, Ekaterina A. Shishaeva, Alexander K. Nosov. Comparative analysis of standard and split-dose cisplatin in neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1301-1312.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2308

✉ Контакты: Беркут Мария Владимировна, berkutv91@gmail.com

Введение

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) составляет около 25 % от впервые диагностированных случаев уротелиального рака [1], при этом только половина пациентов в дальнейшем получают радикальное лечение в виде радикальной цистэктомии (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией. Основной причиной неблагоприятного прогноза, даже при локализованном мышечно-инвазивном процессе, являются скрытые микрометастазы, присутствующие на момент постановки диагноза. Несмотря на своевременное выполнение РЦЭ, прогноз заболевания остается неблагоприятным: рецидив развивается в течение двух лет после операции, а пятилетняя общая выживаемость не превышает 50 % [2, 3].

Высокая склонность к отдаленному метастазированию и биологически обусловленная высокая чувствительность уротелиального рака к цитотоксическим химиопрепаратам подчеркивают важность неоадъювантной химиотерапии (НТ) перед радикальным лечением [4]. Применение НТ обладает рядом теоретических преимуществ: во-первых, системная химиотерапия проводится в период минимальной опухолевой нагрузки и воздействует на микрометастазы [5]; во-вторых, ответ на неоадъювантное лечение *in vivo* позволяет оценить чувствительность опухоли к химиопрепаратам, что способствует раннему выявлению случаев, резистентных к терапии, а также отбору кандидатов для повторного назначения схем с цисплатином в случае рецидива [3]. В-третьих, некоторые авторы отмечают лучшую переносимость НТ и соблюдение режима лечения именно на этапе до цистэктомии, что связано с сохранением достаточной почечной функции [4, 6]. Важно подчеркнуть, что неоадъювантное лечение не увеличивает риск хирургических осложнений: сравнение РЦЭ без предшествующей НТ и после нее не выявило значительных различий в хирургической безопасности, частоте осложнений и продолжительности госпитализации, независимо от используемого хирургического подхода [7, 8].

Согласно практическим рекомендациям по проведению лекарственной терапии, ожидаемый эффект от НТ может быть достигнут за счет увеличения разовой дозы или уменьшения интервалов между введениями (уплотненные режимы) [9]. В настоящее время наиболее распространенными режимами НТ при МИРМП являются GemCis (гемцитабин, цисплатин) и dd-MVAC (высокодозный режим введения метотрексата, доксорубицина, винбластина и цисплатина), которые обеспечивают хорошие онкологические результаты с приемлемым уровнем токсичности [3, 4]. Эффективность режима GemCis, основывается на результатах двух ключевых работ: исследование III фазы H. von der Maase продемонстрировало сопоставимую эффективность и более низкую токсичность режима GemCis по сравнению со схемой MVAC (цисплатин вводился в дозе 70 мг/м²) [10]; и данных ретроспективного исследования A. Dash, в котором установлена возможность интенсификации дозы цисплатина у 90 % пациентов за счет сокращения интервалов между циклами с 28-го до 21-го дня [11]. Сегодня эти изменения позволяют проводить четыре цикла химиотерапии в течение 12 нед. вместо трех. Схема dd-MVAC применяется еще в более интенсивном режиме с сокращенным интервалом между циклами лечения — введения препаратов проводятся в первый и второй дни 14-дневного цикла [12].

К сожалению, многие пациенты с МИРМП имеют изначально сниженную скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, что делает

применение цисплатина невозможным из-за риска развития нефротоксичности, даже при удовлетворительном общем состоянии (ECOG < 2) [4]. Поэтому, например, при метастатическом раке мочевого пузыря и пограничном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (50–60 мл/мин) в качестве альтернативы стандартного режима предложено снижение разовой нагрузки и раздельное введение (*split-dose*) цисплатина в дозе 35–40 мг/м² в два дня (1-й и 8-й дни или 1-й и 2-й дни). Экстраполирование такого подхода на НТ-режим позволяет снизить риск нефротоксичности, сохраняя при этом эффективность проводимого лечения [13]. Тем не менее, сравнительная эффективность раздельного, традиционного и высокодозного режимов введения цисплатина остается предметом дискуссий и требует дальнейших исследований.

В российской практике данные о применении неоадъювантной химиотерапии при раке мочевого пузыря остаются ограниченными и фрагментарными. Большинство публикаций датируются периодом до 2010-х гг., вследствие чего реальная клиническая ситуация с назначением и результатами неоадъювантной терапии практически не отражена в современных исследованиях и не имеет достаточной оценки. Поэтому целью данного ретроспективного анализа является оценка частоты полного патоморфологического ответа при проведении стандартного однодневного (70 мг/м^2) и расщепленного двухдневного (40 мг/м^2) введения цисплатина в рамках неоадъювантной химиотерапии при МИРМП по схеме GemCis.

Материалы и методы

В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие неоадъювантную химиотерапию перед радикальной цистэктомией по поводу МИРМП в период с января 2015 по сентябрь 2024 г. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ №32/355 от 23.12.2020.

Основным критериям включения были:

Наличие верифицированного операбельного мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря ($cT_{2-4}N_{1-3}M_0$).

Проведение как минимум одного цикла неоадъювантной химиотерапии по схеме sh636 (в следующей модификации: гемцитабин 1000 мг/м² на 1-й и 8-й дни + цисплатин 40 мг/м² на 1-й и 8-й дни; цикл — 21 день) или sh637 (в следующей модификации: гемцитабин 1000 мг/м² на 1-й и 8-й дни + цисплатин 70 мг/м² на 1-й день; цикл — 21 день) в соответствии с клиническими рекомендациями.

Наличие как минимум одной оценки эффективности лечения на момент завершения терапии в виде магнитно-резонансной томографии малого таза.

Полнота медицинской документации.

Критериями невключения были:

Назначение схем химиотерапии, отличных от GemCis (комбинация гемцитабина и цисплатина).

Наличие редких гистологических вариантов уротелиального рака (саркоматоидный, плазмоцитоидный, нейроэндокринный).

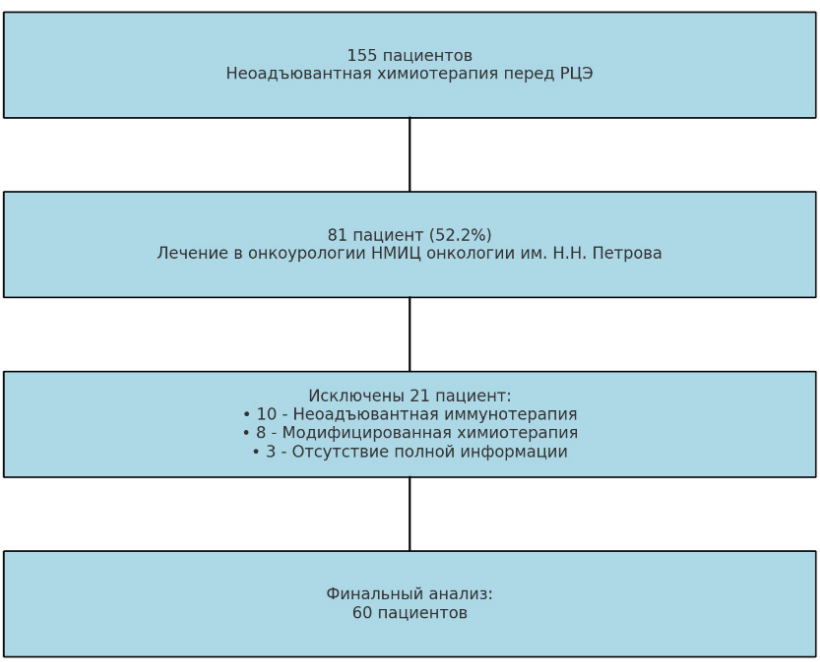


Рис. 1. Схема ретроспективного исследования
Fig. 1. Study flow diagram of the retrospective analysis

Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты полного патоморфологического ответа (ППО), основанного на результатах гистологического исследования мочевого пузыря и тазовых лимфатических узлов, для которого характерно полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток (стадия заболевания — урT0N0). В качестве вторичной конечной точки оценивали частоту полного клинического ответа опухоли (ПКО), обозначающего отсутствие видимых признаков опухоли при клиническом обследовании после предоперационного курса химиотерапии по результатам МРТ малого таза. Также исследована полнота проведения неоадъювантной терапии (≧3 цикла лечения) при сравнении разных режимов лечения. Во всех 60 случаях дополнительно выполнен перерасчет СКФ перед началом лекарственного лечения по двум формулам:

$$1)\ \text{Cockroft-Gault (CG)} = \frac{(140 - \text{ВОЗРАСТ, лет}) \times \text{ВЕС, кг} \times k}{\text{КРЕАТИНИН, мкмоль/л}},$$

где k — стандартизированный коэффициент 1,05 (у женщин) или 1,23 (у мужчин);

$$2)\ \text{CKD-EPI (2021г)} = 142 \times \min\left(\frac{\text{КРЕАТИНИН}_{\frac{\text{мг}}{\text{дл}}}}{k}\right)^{\alpha} \times \max\left(\frac{\text{КРЕАТИНИН}_{\frac{\text{мг}}{\text{дл}}}}{k}\right)^{-1,2} \times 0{,}9938^{\text{ВОЗРАСТ,лет}} \times 1{,}012\ \text{[у женщин]},$$

где k — 0.7 (у женщин) или 0.9 (у мужчин); α — 0.241 (у женщин) или 0.302 (у мужчин).

Для отражения фармакокинетики и клиренса цисплатина в плазме рассчитывалась площадь под кривой его концентрации (AUC):

$$\frac{\text{доза цисплатина (мг)}}{\text{клиренс цисплатина мл/мин}} = \frac{\text{доза цисплатина (мг)}}{\text{CrCl креатинина} * \alpha} = \frac{\text{мг} * \text{мин}}{\text{мл}},$$

где коэффициент был равен 0,06,

Все исследуемые случаи были разделены на две основные группы в зависимости от расчета дозы цисплатина: *группа А* (40 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни) — 39 пациентов (65,0 %) и *группа В* (70 мг/м^2 в 1-й день) — 21 пациент (35,0 %). Назначение гемцитабина происходило в стандартной дозировке 1000 мг/м^2 и не отличалось между группами. Радикальное хирургическое лечение планировалось для всех пациентов после завершения четырех циклов НТ или при развитии непереносимости лекарственной терапии. В случае прогрессирования заболевания пациенты переводились на II линию лекарственного лечения в соответствии с актуальными на тот момент клиническими рекомендациями.

Средний возраст проведения неоадъювантного лечения составил 64 ± 10 лет (95 % ДИ: 62–67), при этом минимальный порог был 36, а максимальный — 87 лет. Необходимо отметить, что лечение пациентов 75 лет произведено в 10 случаях (16,7 %). В основном, предоперационный курс лекарственного лечения назначен был мужчинам — в 45 случаях (75,0 %). При этом у 42/60 пациентов (70,0 %) было выявлено более одного сопутствующего заболевания на момент начала терапии, среди которых значимую долю занимала сердечно-сосудистая патология 58,3 % (35/60) и в равных долях, по 6,7 % (4/60),— заболевания дыхательной, эндокринной и мочевыделительной систем (см. табл. 1).

Стадирование проводилось по UICC TNM, 8-я версия [14]. В основном, НТ выполнялась при локализованном МИРМП — 22 случая (36,7 %) при II стадии заболевания и 28 случаев (46,7 %) при IIIA стадии заболевания, 9 случаев при местнораспространенном процессе. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям RECIST 1.1 каждые 8 нед. от начала лечения [9]. В случае если лечение прекращалось до момента проведения контрольного исследования в связи с непереносимостью и следующий контроль заболевания был выполнен в срок > 10 нед., максимально достигнутый эффект лечения оценивался как стабилизация заболевания.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по основным параметрам — возрасту, полу, клинической стадии заболевания cTNM, частоте вовлечения регионарных лимфоузлов (N-статус), уровню креатинина до и после неоадъювантного лечения, а также по параметрам СКФ, рассчитанным формуле CG.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные демонстрировались с указанием абсолютных значений и процентных долей, использованы статистические методы: t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни и точный критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 %-ным доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. По-

строение прогностической модели вероятности определенного исхода проводилось при помощи метода логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя продолжительность лечения в обеих группах составила 10,76 ± 4,38 нед. (95 % ДИ: 9,63–11,89), при этом группы по продолжительности лечения не отличались между собой ($p = 0,085$). Медиана числа проведенных циклов лечения составила три (от одного до шести), при этом в группе В медиана числа циклов была более продолжительная — четыре цикла НТ ($p = 0,032$). До начала лечения редукция дозы препаратов выполнена у восьми пациентов (пять пациентов в группе А и три пациента в группе В) в связи с особенностями геронтологического статуса, а также ввиду наличия исходно сниженного показателя СКФ < 60 мл/мин.

Фактическая доза цисплатина, вводимая за один 21-дневный цикл лечения, в группе А составила 150 мг, а в группе В была значимо меньше — 130 мг ($p < 0,001$). Однако при расчете плотности дозы цисплатина на весь период лечения пациентов значимых различий получено не было: плотность цисплатина в группе А составила 42 мг/нед. (95 % ДИ: 35–51), а в группе В была 35 мг/нед. (95 % ДИ: 33–43).

Оценка рентгенологического ответа по шкале RECIST 1.1 на момент проведения последнего

Таблица 1. Периоперационная характеристика пациентов

Показатель	Цисплатин 40 мг/м²	Цисплатин 70 мг/м²	p-value
N пациентов, n (%)	39 (65,0)	21 (35,0)	–
Возраст, M ± SD (95 % CI), лет	64 ± 10 (61–68)	65 ± 9 (61–69)	0,837
Мужской пол, n (%)	29 (74,4)	16 (76,2)	1,0
Клиническая стадия по AJCC 8, n (%)			0,917
– II	15 (38,5)	7 (33,3)	
– IIIA	17 (43,6)	11 (52,4)	
– IIIB	4 (10,3)	2 (9,5)	
– IVB	3 (7,7)	1 (4,8)	
N статус, n (%)			0,282
– N0	22 (56,4)	15 (71,4)	
– N1–3	17 (43,6)	6 (28,6)	
Креатинин до НТ[1], мкмоль/л (M ± SD, 95% CI)	90,0 ± 15,7 (84,9–95,1)	90,7 ± 20,6 (81,4–100,1)	0,875
Креатинин после НТ (Me, Q1–Q3)	87,0 (80,0–100,0)	90,0 (74,5–115,0)	0,675
СКФ CG до НТ, n (%)			0,390
– < 60 мл/мин	15 (38,5)	5 (23,8)	
– ≥ 60 мл/мин	24 (61,5)	16 (76,2)	
Продолжительность лечения (M ± SD)	10,2 ± 5,2 (8,5–11,9)	11,8 ± 2,0 (10,9–12,7)	0,085
Количество циклов НТ, Me (Q1–Q3)	3 (2–4)	3 (3–4)	0,032
Редукция дозы Ц, n (%)	5 (12,8)	3 (14,3)	1,0
Фактическая доза Ц за 1 цикл, мг (Me, Q1–Q3)	150 [140–160]	130 [120–140]	< 0,001
Плотность дозы Ц, мг/неделя (Me, Q1–Q3)	42 (35–51)	35 (33–43)	0,061
AUC1 цисплатина, (мг·ч)/л (M ± SD)	36 ± 8	31 ± 7	0,014
AUC2 цисплатина, (мг·ч)/л (Me, Q1–Q3)	36 [30–44]	33 [27–41]	0,156
Не выполнена ЦЭ[3] после НТ, n (%)	13 (33,3)	7 (33,3)	1,0
Патоморфологическая стадия по AJCC 8, n (%)			0,729
– ypT0N0	5 (15,4)	1 (4,8)	
– ypTaN0	2 (5,1)	1 (4,8)	
– I	3 (7,7)	3 (14,3)	
– II	3 (7,7)	0 (0,0)	
– IIIA	11 (28,2)	7 (33,3)	
– IIIB	2 (5,1)	2 (9,5)	

Примечание. НТ — неоадъювантная терапия; Ц — цисплатин; ЦЭ — цистэктомия; AUC[1] — площадь под кривой концентрации цисплатина до начала НТ; AUC[2] — площадь под кривой концентрации цисплатина на момент последнего цикла НТ.

Table 1. Patient baseline characteristics

Parameter	CDDP 40 mg/m²	CDDP 70 mg/m²	p-value
Patients, n (%)	39 (65.0)	21 (35.0)	–
Age, years (mean ± SD; 95 % CI)	64 ± 10 (61–68)	65 ± 9 (61–69)	0.837
Male sex, n (%)	29 (74.4)	16 (76.2)	1.0
Clinical Stage (AJCC 8), n (%)			0.917
– II	15 (38.5)	7 (33.3)	
– IIIA	17 (43.6)	11 (52.4)	
– IIIB	4 (10.3)	2 (9.5)	
– IVB	3 (7.7)	1 (4.8)	
N Status, n (%)			0.282
– N0	22 (56.4)	15 (71.4)	
– N1–3	17 (43.6)	6 (28.6)	
Creatinine before NCT, μmol/L (mean ± SD, 95% CI)	90.0 ± 15.7 (84.9–95.1)	90.7 ± 20.6 (81.4–100.1)	0.875
Post-NACT Creatinine, μmol/L (median, IQR)	87.0 (80.0–100.0)	90.0 (74.5–115.0)	0.675
GFR (Cockcroft-Gault) before NCT, n (%)			0.390
– < 60 mL/min	15 (38.5)	5 (23.8)	
– ≥ 60 mL/min	24 (61.5)	16 (76.2)	
Treatment Duration, weeks (mean ± SD)	10.2 ± 5.2 (8.5–11.9)	11.8 ± 2.0 (10.9–12.7)	0.085
NACT Cycles, n (median, IQR)	3 (2–4)	3 (3–4)	0.032
Dose Reduction, n (%)	5 (12.8)	3 (14.3)	1.0
Actual CDDP Dose/Cycle, mg (median, IQR)	150 [140–160]	130 [120–140]	< 0.001
Dose Intensity, mg/week (median, IQR)	42 (35–51)	35 (33–43)	0.061
CDDP AUC_1, (mg·h)/L (mean ± SD)	36 ± 8	31 ± 7	0.014
CDDP AUC_2, (mg·h)/L (median, IQR)	36 [30–44]	33 [27–41]	0.156
No RC Post-NACT, n (%)	13 (33.3)	7 (33.3)	1.0
Pathological Staging (AJCC 8) (%)			0.729
– ypT0N0 (pCR)	5 (15.4)	1 (4.8)	
– ypTaN0	2 (5.1)	1 (4.8)	
– I	3 (7.7)	3 (14.3)	
– II	3 (7.7)	0 (0.0)	
– IIIA	11 (28.2)	7 (33.3)	
– IIIB	2 (5.1)	2 (9.5)	

Note. NACT — neoadjuvant chemotherapy; CDDP — cisplatin; RC — radical cystectomy; AUC_1 — cisplatin area under the concentration-time curve before NACT initiation; AUC_2 — cisplatin area under the concentration-time curve at the final NACT cycle.

цикла лечения не выявила значимых различий при общем сравнении двух групп (p = 0,595) (рис. 2). У восьми пациентов (шести в группе A и двух в группе B) не было возможности оценить эффективность лечения по шкале RECIST 1.1, поэтому они представлены «как отсутствие полного регресса и прогрессирования заболевания».

При детальном анализе установлены следующие особенности. Общая частота прогрессирования заболевания составила 18,3 % (11/60) случаев, при этом медиана количества проведенных циклов — два (два-три цикла) в сравнении с остальными случаями. Прогрессирование рака мочевого пузыря (РМП) чаще наблюдалось при назначении цисплатина в дозе 40 мг/м² с введением в 1-й и 8-й дни: 23,1 % (девять случаев) против 9,5 % (два случая) в группе «цисплатин 70 мг/м²»; при этом риск прогрессирования был ниже в 2,85 раза именно в группе B, однако различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,351; 95 % ДИ: 0,068–1,802, p = 0,299). В то же время частота достижения ПКО была также сопоставима между группами (критерий Фишера, p = 1,0): 20,5 % (восемь случаев) в группе A и 19,0 % (четыре случая) при назначении цисплатина в группе B.

Радикальное хирургическое лечение после завершения курса НХТ выполнено только 40 пациентам (66,7 %), при этом группы A и B не отличались по данному показателю (критерий Фишера — p = 1,0). Основными причинами невыполнения РЦЭ было: 11 (18,3 %) случаев прогрессирования заболевания и девять случаев (15 %) отказа от хирургического лечения

в пользу других методов: проведение лучевой терапии 6,1 % (3/9), лекарственная терапия 10,2 (5/9) и 2,0 % (1) наблюдение до прогрессирования заболевания.

По результатам гистологического исследования после РЦЭ, выявлено шесть случаев (10,0 %, 95 % ДИ: 3,76–18,78) ППО и 15 случаев (25,0 %, 95 % ДИ: 14,04–35,96) снижения стадии заболевания < урT2N0. При сопоставлении стадий РМП между группами по AJCC восемь значимых отличий между группами выявлено не было (Хи-квадрат Пирсона p = 0,729); *в то же время шансы выявления стадии* урT0N0 при назначении «цисплатина 70 мг/м^2» были в 3,64 раза ниже по сравнению со второй группой, однако различия не были статистически значимыми (ОШ = 0,275; 95 % ДИ: 0,031–2,454; p = 0,412). Все выявленные шесть случаев ППО соответствовали ПКО при оценке по шкале RECIST 1.1.

Группы не отличались по структуре выраженных нежелательных явлений (*grade 3–4*) (p = 0,196). Преимущественно была выявлена гематологическая токсичность у 45,0 % пациентов (27/60), гастроинтестинальная — в 5,0 % случаев (3/60), в 13,3 % (8/60) случаев отмечено прогрессирование почечной недостаточности. Дополнительно было установлено три факта госпитализации пациентов в связи с присоединением инфекции COVID-19 и один случай развития массивной ТЭЛА (см. рис. 3).

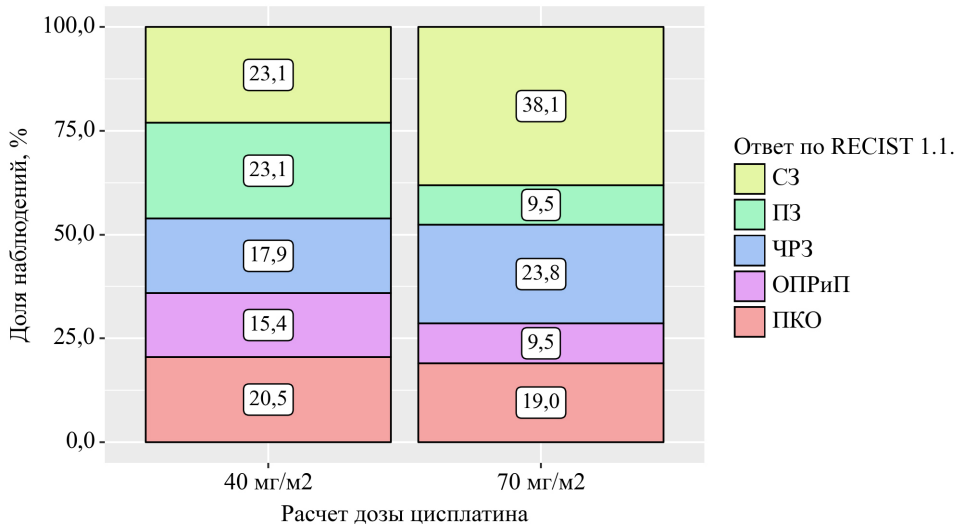


Рис. 2. Оценка рентгенологического ответа по шкале RECIST 1.1 на момент проведения последнего цикла лечения (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона, p = 0,549): СЗ — стабилизация заболевания; ПЗ — прогрессирование заболевания; ЧРЗ — частичный регресс заболевания; ОПРиП — отсутствие полного регресса и прогрессирования; ПКО — полный клинический ответ

Fig. 2. Radiographic treatment response by RECIST 1.1 criteria at final treatment cycle (Pearson's Chi-square test, p=0.549). *СЗ* (SD): stable disease; ПЗ (DP): disease progression; ЧРЗ (PR): partial regression; ОПРиП (NRiP): no complete regression and progression; ПКО (CCR): complete clinical response

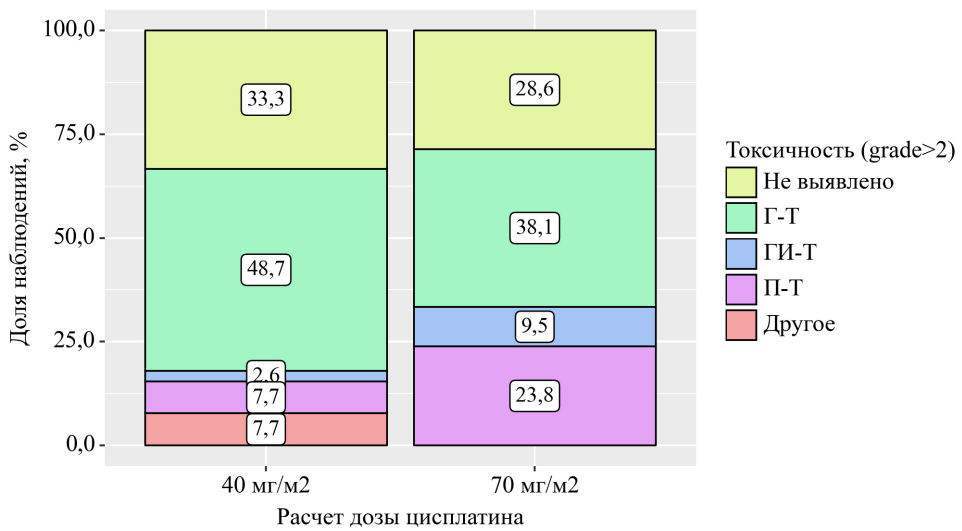


Рис. 3. Оценка переносимости различных вариантов лечения (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона p = 0,196): Г-Т — гематологическая токсичность; ГИ-Т — гастроинтестинальная токсичность; П-Т — почечная токсичность)

Fig. 3. Treatment toxicity profile by regimen (Pearson's Chi-square test, p=0.196). Г-Т (H): hematological toxicity; ГИ-Т (GI): Gastrointestinal toxicity; П-Т ®: Renal toxicity

Таблица 2. Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления почечной токсичности на фоне неоадъювантной терапии

Предикторы	Нескорректированная		Скорректированная	
	COR; 95 % ДИ	p	AOR; 95 % ДИ	p
AUC1	1,100; 0,996–1,215	0,060	0,898; 0,754–1,070	0,228
AUC2	1,094; 1,013–1,182	0,022	1,119; 1,005–1,246	0,040
Креатинин до НТ	1,069; 1,014–1,127	0,014	1,082; 1,009–1,161	0,027

Примечание. НТ — неоадъювантная терапия; AUC^1 — площадь под кривой концентрации цисплатина до начала НТ; AUC^2 — площадь под кривой концентрации цисплатина на момент последнего цикла НТ; влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

Table 2. Association between model predictors and renal toxicity during neoadjuvant chemotherapy

Predictor	Unadjusted		Adjusted	
	COR (95 % CI)	p-value	AOR (95 % CI)	p-value
AUC_1 (pre-NACT)	1.100; 0.996–1.215	0.060	0.898; 0.754–1.070	0.228
AUC_2 (final cycle)	1.094; 1.013–1.182	0.022	1.119; 1.005–1.246	0.040
Creatinine before NCT	1.069; 1.014–1.127	0.014	1.082; 1.009–1.161	0.027

Note. NACT — neoadjuvant chemotherapy; AUC_1 — cisplatin area under the concentration-time curve before NACT initiation; AUC_2 — cisplatin area under the concentration-time curve at the final NACT cycle; Statistically significant associations ($p < 0.05$) are indicated in bold.

Средний уровень креатинина на момент начала химиотерапии составил 90,2 (95 % ДИ: 85,8–94,7) мкмоль/л, на момент последнего введения цисплатина — 87,5 (95 % ДИ: 77,2–107,7) мкмоль/л. На фоне проведения НХТ (как минимум, одного цикла лечения) не установлено значимых различий по уровню креатинина или СКФ до и после лечения ($p > 0,05$), однако отмечена общая тенденция снижения уровня СКФ. AUC^1 — площадь под кривой концентрации цисплатина, до начала НТ была значимо выше в группе А и составила 36 ± 8 (мг*ч)/л ($p = 0,014$). А вот на момент завершения НТ значимой разницы между группами получено не было ($p = 0,156$).

Был проанализирован риск прогрессирования почечной токсичности в зависимости от уровня AUC^1, AUC^2 и исходного уровня креатинина. Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p = 0,006$). Псевдо-R^2 Найджелкерка составил 34,3 %. При увеличении AUC^2 на 1 (мг*ч)/л шансы развития почечной недостаточности увеличивались в 1,119 раза. При увеличении исходного уровня креатинина как минимум на 1 мкмоль/л шансы развития ПТ возрастали в 1,082 раза (см. табл. 2).

Обсуждение

Основная цель лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря заключается в увеличении шансов пациента на полное излечение от заболевания путем использования мультимодального подхода, включающего неоадъювантную химиотерапию с последующим хирургическим вмешательством или органосохраняющее лечение мочевого пузыря [4, 15]. Последний вариант лечения может рассматриваться только у тщательно отобранных пациентов, которые, как правило, не подходят для хирургического вмешательства или отказались от цистэктомии; при этом комбинация лечения также включает в себя радиосенсибилизацию за счет введения химиопрепаратов — цисплатина, 5-фторурацила или гемцитабин [15]. НТ рекомендована пациентам с МИРМП, которые являются кандидатами на терапию на основе цисплатина (СКФ > 60 мл/мин) и цистэктомию [15]. Однако, несмотря на стандартизацию подходов к лечению МИРМП в течение последних десятилетий, предоперационная химиотерапия остается недостаточно распространенной и редко применяется в реальной клинической практике. Так, согласно ежегодному отчету Национальной базы исследований рака в США — НТ перед РЦЭ проводится лишь у 19 % пациентов [16].

Эффективность неоадъювантной терапии изучается более 35 лет, начиная с первого клинического исследования H.I. Scher, посвященного применению схемы лечения на основе метотрексата, винбластина, доксорубицина и цисплатина. В ходе работы был получен полный патоморфологический ответ в 33 % случаев, а у 17 % пациентов зафиксировано снижение стадии заболевания до < ypT2N0 [17]. Последующие рандомизированные исследования и метаанализы подтвердили клинические преимущества НТ, усилив позиции схем на основе цисплатина и продемонстрировав увеличение показателей общей выживаемости на 5 % [18]. Ряд исследований с уровнем доказательности I поддерживает использование НТ и демонстрирует снижение риска смерти на 33 % среди пациентов, полу-

чавших комбинированную терапию, по сравнению с теми, кто был подвергнут только РЦЭ [7]. Согласно крупнейшему метаанализу J. Meeks и соавт. выявлено относительное снижение риска смерти от рака мочевого пузыря на 14 % среди пациентов, получивших неоадъювантное лечение на основе цисплатина (ОР 0,86; 95 % ДИ: 0,77–0,95) [19]. Но наибольшая польза от НХТ наблюдается среди пациентов с выявленным полным патоморфологическим ответом (ypT0N0), который используется как маркер эффективности проводимого лечения и ожидаемой продолжительности жизни [7, 12].

Тем не менее, вопрос оценки макропрепарата после радикальной цистэктомии на предмет развития лечебного патоморфоза, в том числе достижение ППО, остается дискуссионным. Согласно протоколу гистологического исследования Американского колледжа патологов (версия 4.2.0.0), для анализа образцов мочевого пузыря рекомендуется брать несколько репрезентативных участков опухоли, включая макроскопически самую глубокую область инвазии, а также несколько участков слизистой оболочки, таких как боковая стенка, купол и треугольник [20]. Только эти отдельные фрагменты будут подвергнуты дальнейшему анализу. В отечественных методических рекомендациях указано, что при исследовании мочевого пузыря выполняются перпендикулярные срезы ткани, охватывающие слизистую оболочку, мышечную стенку и перивезикальную клетчатку как минимум из шести зон органа. Однако оптимальное число срезов для точной оценки остается неуточненным [21].

С другой стороны, согласно данным Е.Ф. Лушникова и соавт., универсальные критерии оценки патоморфоза различных новообразований в зависимости от схемы лечения не установлены. Врачи-морфологи на практике используют шесть-семь классификаций патоморфоза, которые включают ограниченное число критериев клеточно-тканевого уровня — отсутствие изменений в опухоли, полное исчезновение клеток паренхимы или развитие склероза [22]. Однако результаты оценки часто ограничены субъективизмом исследователя, а также возможным спонтанным регрессом опухоли, что дополнительно усложняет стандартизацию диагностики [22, 23]. Это подчеркивает необходимость разработки унифицированных протоколов оценки патоморфоза, которые бы минимизировали субъективные интерпретации и позволяли достоверно оценить эффективность лечения.

Все пациенты были разделены на две когорты: стандартного дозирования цисплатина «70 мг/м^2» (n = 21) и низкодозного «40 мг/м^2» (n = 39) в соотношении 1 : 2. Режим введения гемцитабина между группами не отличался (1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла). Группы были сопоставимы по базовым характеристикам, однако проведенный анализ выявил ряд существенных особенностей. Во-первых, он показал, что фактически вводимая доза цисплатина за один цикл лечения была значительно выше в группе А с двухдневным введением цисплатина по сравнению с группой стандартного дозирования (150 против 130 мг; p < 0,001), несмотря на сбалансированные исходные показатели (см. табл. 1). Это особенно важно, так как позволяет обеспечить сопоставимую со стандартным режимом дозу препарата даже у пациентов с изначально ухудшенными показателями клиренса или статуса по шкале ECOG.

Во-вторых, при средней продолжительности лечения в обеих группах 10,76 ± 4,38 нед. плотность дозы в обеих группах была сопоставима (p = 0,061). Стоит отметить, что полноценные четыре цикла чаще проводились в группе стандартного режима («цисплатин 70 мг/м²»), в то время как в группе с разделенным введением препарата чаще ограничивались двумя-тремя циклами лечения. При этом основной причиной более раннего прекращения лечения было прогрессирование почечной недостаточности, которая в группе «цисплатин 40 мг/м^2» наблюдалась в 7,7 %, а во второй группе — на 16,1 % чаще.

В-третьих, оба режима дозирования продемонстрировали сопоставимую клиническую значимость. Оценка клинического ответа по шкале RECIST 1.1 на момент завершения последнего цикла лечения не выявила значимых различий между группами (p = 0,595). Общая частота прогрессирования заболевания составила 18,3 % (11/60), при этом медиана количества проведенных циклов у этих пациентов составила 2, что ниже по сравнению с остальными случаями. Чаще прогрессирование МИРМП наблюдалось в группе «цисплатин 40 мг/м²»: 23,1 (девять случаев) против 9,5 % (два случая) в группе «цисплатин 70 мг/м²». Риск прогрессирования был ниже в 2,85 раза у пациентов, получавших цисплатин в дозе 70 мг/м² (группа В), однако различия не достигли статистической значимости (ОШ = 0,351; 95 % ДИ: 0,068–1,802; p = 0,299). Частота полного патоморфологического ответа также не выявила статистически значимых различий между группами (p = 0,412). Аналогичные результаты были получены при анализе полного клинического ответа, который оказался идентичным в обеих группах (p = 1,0). Таким образом, режимы дозирования цисплатина, как стандартный, так и разделенный на два введения, обладают сопоставимой эффективностью, что позволяет применять низкодозный режим с расщепленным введением в случаях ограничений,

связанных с исходной почечной функцией или общим состоянием пациента.

Важно отметить, что частота полного патоморфологического ответа в нашем исследовании составила всего 10 % (шесть из 60 случаев, 95 % ДИ: 4–19 %), что ниже, чем по данным международных исследований, где этот показатель варьируется от 26 (95 % ДИ: 14–42) до 32 % (95 % ДИ: 26–39 %) [24]. Разница между данными реальной клинической практики (*real-world data*) и результатами международных клинических исследований может отличаться — как в лучшую, так и в худшую сторону. Это связано с более тщательным отбором пациента в международные исследования, соблюдением правил изменения дозировок препаратов и сроков проведения циклов лечения. Согласно регистрационным и наблюдательным данным из разных стран неоадъювантное лечение получают 30–40 % пациентов из-за непригодности к цисплатину (хроническая почечная недостаточность, возраст > 75 лет, ECOG ≥ 2, коморбидность), из-за задержки циторедуктивной операции в объеме цистэктомии (цистэктомия нередко откладывается или отменяется ввиду ухудшения состояния пациента, прогрессии заболевания, отказа пациента от операции при достижении клинического ответа лечения, из-за логистических или финансовых причин).

В то же время полученные результаты сопоставимы с данными другой отечественной работы О.Б. Корякина и соавт., в которой сравнивалась эффективность режимов GemCis и MVAC по сравнению с только радикальным хирургическим лечением. Среди 86 пациентов, получавших НХТ, частота полного клинического ответа составила 10,5 % (девять случаев), что полностью совпадало с количеством случаев лечебного патоморфоза опухоли IV степени. Однако в указанной работе НХТ проводилась только при СКФ > 60 мл/мин [25].

Проведенная работа выявила важный практический аспект: около трети пациентов с МИРМП, нуждающихся в НХТ, имеют изначально сниженный уровень СКФ, что не позволяет достичь адекватной суммарной дозы цисплатина. Это требует поиска альтернативных подходов к лечению таких больных. В нашем исследовании от 25,0 до 33,3 % пациентов имели исходный уровень СКФ менее 60 мл/мин, что потребовало редукции дозы цисплатина перед началом лечения и могло существенно повлиять на частоту ответов, ограничив терапевтическую нагрузку. При оценке переносимости лечения отмечено появление почечной токсичности у 13,3 % (8/60) пациентов на фоне НХТ. Проведенный регрессионный анализ выявил зависимость развития почечной токсичности от исходного уровня креатинина, а также от клиренса цисплатина в плазме на момент завершения НТ. С учетом того, что в целом отмечена тенденция нарастания AUC цисплатина на фоне терапии, это может косвенно свидетельствовать о снижении способности выводить препарат и является косвенным маркером снижения экскреции цисплатина через почки.

Важно отметить, что ни один из используемых режимов цисплатина 40 или 70 мг/м^2 не обеспечивает клиническую потребность в достижении лечебного патоморфоза, что, вероятно, свидетельствует о необходимости на практике отдавать приоритет более уплотненному режиму цисплатина и требует проведение дальнейших исследований по выделению определенной категории пациентов, которые могут получить максимальный эффект от лечения.

Заключение

Сравнительный анализ стандартного (70 мг/м^2) режима, так и низкодозного разделенного на два введения (40 мг/м^2) цисплатина при проведении неоадъювантной химиотерапии МИРМП демонстрирует сопоставимую эффективность по частоте достижения полных клинических и патоморфологических ответов и отсутствие значимых различий по частоте тяжелых нежелательных явлений. Это позволяет рассматривать низкодозный режим цисплатина (40 мг/м^2) с разделенным введением как полноценную альтернативу в ситуациях, когда исходное состояние пациента или функция почек ограничивают применение стандартного режима. Однако ни один из представленных режимов не обеспечивает клиническую потребность в частоте достижения лечебного патоморфоза (общая частота ППО — всего 10,0 %), что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований по оптимизации неоадъювантного лечения и повышения его эффективности.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ №32/355 от 23.12.2020.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research

Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 32/355, December 23, 2020).

Участие авторов

Беркут М.В. — разработка концепции исследования, анализ данных, редактирование рукописи;
Семенова А.И. — проведение исследования, сбор и обработка данных, написание основного текста;
Новик А.В. — общий контроль за подготовкой статьи, финальное редактирование;
Латипова Д.Х. — поиск и анализ литературных источников, подготовка обзора литературы;
Телетаева Г.М. — участие в сборе данных, обсуждение результатов;
Шишаева Е.А. — подготовка заключительной части статьи, оформление списка литературы;
Носов А.К. — общий контроль за подготовкой статьи, финальное редактирование.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Berkut M.V.: Study concept, data analysis, manuscript editing.
Semenova A.I.: Investigation, data curation, original draft preparation.
Novik A.V.: Overall supervision of the manuscript preparation, final editing;
Latipova D.Kh.: Literature search and analysis, review preparation.
Teletaeva G.M.: Data collection, results interpretation.
Shishaeva E.A.: Conclusion preparation, reference formatting.
Nosov A.K.: Overall supervision of the manuscript preparation, final editing.
All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patel V.G., Oh W.K., Galsky M.D. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020; 70(5): 404-423.-DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21631.
2. Stein J.P., Lieskovsky G., Cote R., et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001; 19(3): 666-675.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.3.666.
3. Lee H.W., Kwon W.A., Nguyen L.N.T., et al. Approaches to clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: Possibilities and limitations. *Cancers*. 2023; 15(4): 1323.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15041323.
4. Witjes J.A., Bruins H.M., Carrión A., et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2023 guidelines. *Eur Urol*. 2024; 85(1): 17-31.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.016.
5. Карякин О.Б., Попов А.М. Неоадъювантная химиотерапия рака мочевого пузыря: за и против. *Онкоурология.* 2006; 2(2): 31-34.-URL: https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/1181/1066. [Karjakin O.B., Popov A.M. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer: pros and cons. *Oncourology*. 2006; 2(2): 31-34.-URL: https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/1181/1066 (In Rus)].
6. Gakis G. Management of muscle-invasive bladder cancer in the 2020s: Challenges and perspectives. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(4): 632-638.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.01.007.
7. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349(9): 859-866.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148.
8. Sherif A., Holmberg L., Rintala E., et al. Neoadjuvant cisplatinum based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: A combined analysis of two nordic studies. *Eur Urol*. 2004; 45(3): 297-303.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.09.019.
9. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., et al. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2021; 10(3S2-1): 26-39.-DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01. [Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M., et al. Practical recommendations on the general principles of antitumor drug therapy. *Malignant Tumors.* 2021; 10(3S2-1): 26-39.-DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-01 (In Rus)].
10. von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000; 18(17): 3068-3077.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068.
11. Dash A., Pettus J.A., Herr H.W., et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008; 113(9): 2471-2477.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.23848.
12. Sternberg C.N., de Mulder P.H., Schornagel J.H., et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol*. 2001; 19(10): 2638-2646.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638.
13. Osterman C.K., Babu D.S., Geynisman D.M., et al. Efficacy of split schedule versus conventional schedule neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Oncologist*. 2019; 24(5): 688-690.-DOI: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0561.
14. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C.H. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2017; 272. Union for International Cancer Control.-URL: https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition.
15. РОО «Ассоциация онкоурологов России». Клинические рекомендации по лечению рака мочевого пузыря. Российское общество урологов. 2024.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzyrya_23.pdf. [NGO Association of oncourologists of Russia. Clinical guidelines for the treatment of bladder cancer. Russian Society of Urologists. 2024.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/11/rak-mochevogo-puzyrya_23.pdf (In Rus)].
16. Hanna N., Trinh Q.D., Seisen T., et al. Effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder

cancer in the current real world setting in the USA. *Eur Urol Oncol*. 2018; 1(1): 83-90.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.03.001.

17. Scher H.I., Yagoda A., Herr H.W., et al. Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol*. 1988; 139(3): 470-474.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)42495-5.
18. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol*. 2005; 48(2): 202-205.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.04.006.
19. Meeks J.J., Bellmunt J., Bochner B.H., et al. A systematic review of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2012; 62(3): 523-533.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.048.
20. Harik L., Paner G., Al-Ahmadie H., et al. Protocol for the examination of cystectomy specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder. College of American Pathologists; 2023.-URL: https://documents.cap.org/protocols/Bladder_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf.
21. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Пушкарь Д.Ю. Патоморфологическая диагностика рака предстательной железы, рака мочевого пузыря и рака почки: методические рекомендации № 55. Москва: АБВ-пресс. 2017; 52 .-URL: https://uroweb.ru/sites/default/files/patom.pdf. [Kovylina M.V., Prilepskaya E.A., Pushkar D.Yu. Pathomorphological diagnosis of prostate cancer, bladder cancer, and kidney cancer: Methodological recommendations No. 55. Moscow: ABV-Press. 2017; 52 .-URL: https://uroweb.ru/sites/default/files/patom.pdf (In Rus)].
22. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю., Двинских Н.Ю. Патоморфоз опухолей человека. Москва: СИМК. 2021; 224. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu., Dvinskikh N.Yu. Tumor pathomorphosis in humans. Moscow: SIMK. 2021; 224 (In Rus)].
23. Wang H.J., Solanki S., Traboulsi S., et al. Neoadjuvant chemotherapy-related histologic changes in radical cystectomy: assessment accuracy and prediction of response. *Hum Pathol*. 2016; 53: 35-40.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.02.011.
24. Pfister C., Gravis G., Fléchon A., et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *Eur Urol.* 2021; 79(2): 214-221.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024.
25. Карякин О.Б., Воробьев Н.В., Заборский И.Н., et al. Неоадъювантная химиотерапия и радикальная цистэктомия у больных раком мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2022; 18(3): 92-98.-DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98. [Karyakin O.B., Vorobyov N.V., Zaborsky I.N., et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Oncourology*. 2022; 18(3): 92-98.-DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-92-98 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 06.03.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 10.04.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Мария Владимировна Беркут / Mariya V. Berkut / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6276-1716; eLibrary SPIN: 1196-1769; Researcher ID (WOS): KCK-9300-2024; Author ID (Scopus): 57192810078.

Анна Игоревна Семенова / Anna I. Semenova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4538-8646; eLibrary SPIN: 3460-1779.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2430-4709; eLibrary SPIN: 4549-7885; Researcher ID (WOS): H-7700-2014; Author ID (Scopus): 36866286000.

Дилором Хамидовна Латипова / Dilorom Kh. Latipova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8906-0370; eLibrary SPIN: 5124-5881.

Гульфия Мидхатовна Телетаева / Gulfiia M. Teletaeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9365-8554; eLibrary SPIN: 1014-8824.

Екатерина Александровна Шишаева / Ekaterina A. Shishaeva / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0005-2844-3692.

Александр Константинович Носов / Alexander K. Nosov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3850-7109; eLibrary SPIN: 1711-1476.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.24-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2369

© О.А. Кучевская, Ю.С. Есаков, И.А. Покатаев, З.Г. Туквадзе, Т.Г. Антонова, О.А. Стативко, Е.С. Кузьмина, М.А. Лядова, С.А. Партс, В.Н. Галкин, В.Г. Шаталов, Е.А. Куликова

Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование II фазы оценки эффективности индукционной химиоиммунотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого

Городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

© Olesya A. Kuchevskaya, Yury S. Esakov, Ilya A. Pokataev, Zurab G. Tukvadze, Tatiana G. Antonova, Olesia A. Stativko, Evgeniya S. Kuzmina, Marina A. Lyadova, Sergey A. Parts, Vsevolod N. Galkin, Vitaly G. Shatalov, Evgenia A. Kulikova

Single-center non-randomized prospective phase II study evaluating the effectiveness of induction chemoimmunotherapy in the combined outcome of locally advanced non-small cell lung disease

City Clinical Hospital named S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

Введение. В работе представлен опыт индукционной химиоиммунотерапии (ИХИТ) у пациентов с III стадией пограничено резектабельного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Цель. Оценить эффективность индукционной химиоиммунотерапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого.

Материалы и методы. Проспективное нерандомизированное исследование. Критерии включения: возраст старше 18 лет, морфологически верифицированный НМРЛ III стадии без активирующих мутаций и предшествующего лечения. В индукционном режиме проводилось четыре курса платинового дуплета в комбинации с пембролизумабом с последующим хирургическим лечением или лучевой терапией в зависимости от резектабельности опухоли и соматического статуса пациента. Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Результаты. В период с сентября 2021 по март 2024 гг. в исследование включено 65 пациентов с медианой возраста 65 лет, соотношение мужчин и женщин — 55 : 10. Распределение по стадиям заболевания (TNM8): IIIA — 35 (53,8 %), IIIB — 25 (38,5 %), IIIC — 5 (7,7 %) пациентов; по гистологическому типу опухоли были представлены аденокарциномами в 21 (32,3 %) и плоскоклеточным раком в 44 (67,7 %) случаях. Статус PD-L1 был определен у 52 (80 %) пациентов: < 1 %, 1–49 % и > 50 % в 30 (46,1 %), 10 (15,4 %) и 12 (18,5 %) наблюдениях соответственно. Рентгенологический ответ, по данным МСКТ органов грудной клетки, оценен у 62 (95,4 %) из 65 пациентов, у трех (4,6 %) не оценен по причине смерти после одного и двух курсов терапии: 32 (49,2 %) — частичный (PR), шесть — (9,2 %) полный (CR) рентгенологический ответ, и 18 (27,7 %) — стабилизация заболевания (iD). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у шести (9,2 %) пациентов. После окончания ИХИТ на хирургическое лечение направлено 35 (53,9 %), а на лучевую тера-

Introduction. This study presents the experience with induction chemoimmunotherapy (iCIT) in patients with stage III borderline resectable non-small cell lung cancer (NSCLC).

Aim. To evaluate the efficacy of iCIT in the treatment of locally advanced NSCLC.

Materials and Methods. In this prospective, non-randomized study, eligible patients were >18 years old with treatment-naïve, morphologically confirmed stage III NSCLC without activating mutations. The induction regimen consisted of four cycles of platinum-doublet chemotherapy combined with pembrolizumab, followed by either surgical resection or radiotherapy based on tumor resectability and patient performance status. The primary endpoint was progression-free survival (PFS).

Results. Between September 2021 and March 2024, 65 patients (median age 65 years; male:female ratio 55:10) were enrolled. Disease staging (TNM8) distribution was: IIIA (53.8 %, n = 35), IIIB (38.5 %, n = 25), and IIIC (7.7 %, n = 5). Histological subtypes included adenocarcinoma (32.3%, n = 21) and squamous cell carcinoma (67.7 %, n = 44). PD-L1 expression was assessed in 80 % (n = 52) of patients: <1% (46.1 %), 1-49% (15.4 %), and ≥ 50% (18.5 %). Radiographic response by chest MSCT was evaluable in 62 patients (95.4%) of 65 patients, in 3 (4.6 %) it was not assessed due to death after 1 and 2 courses of therapy, showing partial response (PR) in 49.2 % (n =3 2), complete response (CR) in 9.2 % (n = 6), and stable disease (SD) in 27.7 % (n = 18). Disease progression occurred in 9.2 % (n = 6). Following iCIT, 53.9 % (n = 35) underwent surgery and 27.7 % (n = 18) received radiotherapy. With a median follow-up of 14.4 months (range 6.3-23.4), median PFS was 16.3 months.

пию — 18 (27,7 %) человек. При медиане длительности наблюдения 14,4 (6,3–23,4) мес. ВБП во всей группе составила 16,3 мес.

Выводы. Предоперационная химиоиммунотерапия пограничо резектабельных пациентов с местнораспространенными формами НМРЛ, несмотря на обнадеживающие непосредственные результаты, требует дополнительного изучения.

Ключевые слова: индукционная химиоиммунотерапия; немелкоклеточный рак легкого; местнораспространенный рак легкого

Для цитирования: Кучевская О.А., Есаков Ю.С., Покатаев И.А., Туквадзе З.Г., Антонова Т.Г., Стативко О.А., Кузьмина Е.С., Лядова М.А., Партс С.А., Галкин В.Н., Шаталов В.Г., Куликова Е.А. Одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование II фазы оценки эффективности индукционной химиоиммунотерапии в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (6): 1313-1323.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2369

Conclusion. Preoperative chemoimmunotherapy demonstrates promising initial outcomes in borderline resectable, locally advanced NSCLC, though requires further investigation.

Keywords: induction chemoimmunotherapy; non-small cell lung cancer; locally advanced lung cancer

For Citation: Olesya A. Kuchevskaya, Yury S. Esakov, Ilya A. Pokataev, Zurab G. Tukvadze, Tatiana G. Antonova, Olesia A. Stativko, Evgeniya S. Kuzmina, Marina A. Lyadova, Sergey A. Parts, Vsevolod N. Galkin, Vitaly G. Shatalov, Evgenia A. Kulikova. Single-center non-randomized prospective phase II study evaluating the effectiveness of induction chemoimmunotherapy in the combined outcome of locally advanced non-small cell lung disease. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1313-1323.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2369

✉ Контакты: Кучевская Олеся Александровна, olesya.kuchevskaya@mail.ru

Введение

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. В 2022 г. в России рак легкого (РЛ) был диагностирован у 49 713 пациентов, что составило 22 % от всех впервые выявленных онкологических заболеваний [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики опухолевых заболеваний, внедрение программ скрининга РЛ, популяризацию здорового образа жизни, значимой тенденции к снижению заболеваемости до настоящего времени нет. До 30 % пациентов при первичном обращении имеют местнораспространенные формы заболевания, а общая пятилетняя выживаемость при IIIA, IIIB и IIIC стадиях составляет 36, 26 и 13 % соответственно [2]. Гетерогенность III стадии НМРЛ за счет сочетания опухолей большого размера с вариантами метастатического поражения лимфоузлов средостения предопределяет разнообразие комбинаций лекарственного лечения с методами локального контроля, что усложняет стандартизацию лечения этой группы пациентов [3]. Одним из актуальных направлений по улучшению результатов комбинированного лечения пациентов с первично резектабельного НМРЛ в последние годы стали различные варианты периоперационной химиоиммунотерапии (ХИТ), которая продемонстрировала обнадеживающие результаты в достижении рентгенологического и патоморфологического ответов, а также расширение возможностей радикального хирургического лечения пациентов с I–III стадиями заболевания [4]. В настоящей работе представлены промежуточные результаты эффективности предоперационной ХИТ у пациентов с III стадией НМРЛ.

Материалы и методы

В период с сентября 2021 по март 2024 гг. в исследовании участвовали 65 пациентов. Критериями включения были возраст старше 18 лет, морфологически подтвержденный НМРЛ без активирующих мутаций (в генах *EGFR*, *ALK*, *ROS1*), стадия заболевания по результатам клинических и инструментальных исследований IIIA–IIIC (TNM-8), статус ECOG 0–2. IIIC-стадия включалась после решения хирурга о возможности хирургического лечения в случае понижения стадии после химиоиммунотерапии. ECOG–2 допускался, если был связан с проявлением основного заболевания, а не сопутствующей патологии. Все пациенты, включенные в исследование, информированы о возможности альтернативных методов лечения, таких как операции, химио- и/или радиотерапия, и подписали согласие на проведение ХИТ на первом этапе комбинированного лечения. Критериями исключения были мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные и неэпителиальные опухоли легкого, отсутствие морфологической верификации диагноза; I, II и IV стадии заболевания; статус ECOG–3 и более; иные противопоказания к одновременному проведению химиоиммунотерапии; отказ пациента от предложенного плана лечения.

Перед началом терапии всем пациентам выполнялось обследование в объеме: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и малого таза (МТ) с контрастным усилением, КТ или МРТ головного мозга с контрастным усилением, при наличии показаний — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ–КТ). После радикального лечения пациенту проводились КТ ОГК и КТ ОБП

каждые 3 мес в течение первого года наблюдения, на втором году наблюдения — один раз в 6 мес, на третьем и далее — один раз в год или при наличии показаний для дообследования, в том числе МРТ ГМ.

Резектабельность опухоли и операбельность пациента оценивали на консилиуме исходя из возможности потенциально радикального (в объеме R0) удаления опухоли до начала терапии и после четырех курсов индукционного лекарственного лечения по результатам контрольного обследования в объеме КТ ОГК и КТ ОБП с контрастным усилением.

В настоящем исследовании НМРЛ был оценен как пограничо резектабельный в следующих случаях: опухоль с многоуровневым поражением N2 (подтвержденным на основании инвазивного медиастинального стадирования или по данным ПЭТ–КТ (при SUV выше 2,5); при наличии поражения единичных контралатеральных медиастинальных лимфатических узлов (N3), подтвержденных на основании инвазивного медиастинального стадирования в сочетании с локальной первичной опухолью (T1–T2); при наличии опухоли с инвазией ствола легочной артерии (T4) и/или перикарда; при инвазии опухоли в грудную стенку с вовлечением тел и поперечных отростков грудных позвонков.

Критерием исключения служили пациенты со сливными конгломератами лимфатических узлов (ЛУ) корня легкого и средостения (Bulky), подтвержденными метастатическим плевритом, наличием отделенных метастазов. Функциональный статус пациентов оценивали до включения в протокол исследования по следующим критериям: шкала ECOG, шестиминутный шаговой тест, спирометрия (с расчетом предсказательных значений скоростных показателей функции внешнего дыхания), электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца. При решении вопроса о хирургическом этапе лечения операбельность пациентов оценивали на основе результатов шестиминутного шагового теста, спирометрии (с расчетом предсказательных значений скоростных показателей функции внешнего дыхания) и ультразвукового исследования сердца. При снижении скоростных показателей функции внешнего дыхания (ppоОФВ1 < 40 %, ppоОФВ1/ФЖЕЛ < 40 %) и/или снижении расчетной дистанции теста шестиминутной ходьбы дополнительно проводили кардиореспираторное нагрузочное тестирование (спироэргометрию). Пациентам с тяжелым течением ХОБЛ или выраженной эмфиземой легких также выполняли бодиплетизмографию с оценкой диффузионной способности легких (DLCO). Пациентам с отягощенным кардиологическим анамнезом по показаниям проводили стресс-эхокардиографию.

В зависимости от гистологического типа первичной опухоли, пациенты получали четыре курса ИХИТ пембролизумабом 200 мг с карбоплатином AUC 5–6 в комбинации с паклитакселом 175–200 мг\м^2/наб-паклитакселом 260 мг\м^2 (при плоскоклеточном раке) или пеметрекседом 500 мг\м^2 (при аденокарциноме). После завершения индукционной терапии оценивали рентгенологический ответ опухоли по критериям RECIST и функциональную операбельность пациента с последующим решением вопроса о проведении хирургического лечения или лучевой терапии. При стабилизации или уменьшении опухоли и удовлетворительном соматическим статусе пациента проводили хирургическое лечение; при нерезектабельности опухоли или отказе пациента от операции на втором этапе выполнялось радиотерапевтическое лечение. Оценка патоморфоза опухоли после хирургического лечения проведена по критериям ответа опухоли на иммунотерапию (irPRC)[5].

Первичной конечной точкой выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками были приняты: частота значительного патоморфологического ответа (*major pathologic response,* MPR) в группе прооперированных пациентов, ответ на индукционную терапию по критериям RECIST, достижение R0-резекции, частота послеоперационных осложнений, зависимость ответа опухоли на терапию от статуса курения, гистологического типа опухоли, уровня экспрессии PD-L.

При ошибке первого рода 5 % и мощности исследования 80 % и ожидаемом снижении относительного риска прогрессирования HR до 0,5 необходимо набрать 65 пациентов в исследуемую группу.

Исследование одобрено на проблемной комиссии Сеченовского университета и локальным этическим комитетом ГКОБ № 1.

Результаты

По гистологическому типу опухоли преобладали пациенты с плоскоклеточным раком 44 (67,7 %). Все включенные в исследование имели III стадию заболевания с распределением по TNM-8 на IIIA, IIIB и IIIC в 35 (53,8 %), 25 (38,5 %) и пяти (7,7 %) наблюдениях соответственно. Комбинацию с таксанами (паклитаксел/наб-паклитаксел) в индукционном режиме получили 48 (73,9 %) пациентов. Уровень экспрессии PD-L1 не влиял на решение о включении в исследование и у большинства пациентов был оценен в процессе терапии с использованием клона 22C3 (Dako). В настоящее время проведена оценка уровня PD-L1 у 52 (80 %) пациентов из 65. У 13 (20 %) определить уровень PD-L1

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Результат, n (%)
Мужской пол	55 (84,6)
Возраст, лет Медиана (диапазон)	65 (46-84)
ECOG 0 1 2	 21 (32,3) 42 (64,6) 2 (3,1)
Использование для стадирования до начала лечения VAMLA EBUS ПЭТ–КТ	 26 (40) 3 (4,6) 13 (20)
Гистологический тип Плоскоклеточный рак Аденокарцинома	 44 (67,7) 21 (32,3)
Статус курения Курильщик в настоящее время Курильщик в прошлом Не курил Неизвестно	 51 (78,5) 1 (1,5) 12 (18,5) 1 (1,5)
Исходная стадия (TNM-8) IIIA IIIB IIIC	 35 (53,8) 25 (38,5) 5 (7,7)
Уровень TPS < 1 % 1–50 % ≥ 50 % Не определен	 30 (46,1) 10 (15,4) 12 (18,5) 13 (20)
Схема химиотерерапии Пембролизумаб + платина + паклитаксел Пембролизумаб + платина + пеметрексед	 48 (73,9) 17 (26,1)

Table 1. Patient characteristics

Characteristic	Results, n (%)
Sex, Male	55 (84.6)
Age, years, Median (range)	65 (46–84)
ECOG Performance Status 0 1 2	 21 (32.3) 42 (64.6) 2 (3.1)
Staging Procedure Prior to Treatment VAMLA EBUS PET-CT	 26 (40) 3 (4.6) 13 (20)
Histology Squamous cell carcinoma Adenocarcinoma	 44 (67.7) 21 (32.3)
Smoking Status Current smoker Former smoker Never smoked Unknown	 51 (78.5) 1 (1.5) 12 (18.5) 1 (1.5)
Stage at Diagnosis (TNM-8) IIIA IIIB IIIC	 35 (53.8) 25 (38.5) 5 (7.7)
PD-L1 (TPS) < 1 % 1–50 % ≥50 % Not assessed	 30 (46.1) 10 (15.4) 12 (18.5) 13 (20)
Treatment Regimen Pembrolizumab + platinum + paclitaxel Pembrolizumab + platinum + pemetrexed	 48 (73.9) 17 (26.1)

оказалось невозможно ввиду малого количества материала. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Полный объем индукционной терапии получили 55 (84,6 %) пациентов из 65 (95 % ДИ: 73,9–91,4 %). Лечение было прервано во время индукционной терапии в 10 (15,4 %, 95 % ДИ: 8,5–26 %) наблюдениях: в пяти (7,7 %) — по причине непереносимой токсичности, в трех (4,6 %) случаях в связи со смертью, не связанной с онкологическим процессом, в одном (1,5 %) — в связи с полным ответом по результату КТ, проведенной до запланированного по критериям исследования срока, и один (1,5 %) пациент перестал посещать лечебное учреждение.

Из 65 включенных пациентов 11 (16,7 %) не получили хирургическое или радиотерапевтическое лечения на втором этапе: 6 (9,23 %) в связи с прогрессированием заболевания, четыре (6,15 %) — в связи с летальным исходом от причин, не связанных с онкологическим процессом (ОНМК, COVID-19, фибрилляция предсердий, параканкрозная пневмония) до начала второго этапа, и один (1,54 %) в связи с переездом пациента в другую область. Еще один (1,54 %) пациент находится в процессе обследования перед планированием второго этапа лечения.

Из 11 человек, не получивших второго этапа лечения, у шести (9,2 %) было зарегистрировано прогрессирование процесса, у четырех (6,1 %) — летальный исход, один (1,54 %) сменил место жительства после курсов ИХИТ. Дальнейшее лечение пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирование на этапе ИХИТ, согласно протоколу, не оценивалось.

Среди всех пациентов, которые получили хотя бы один курс ИХИТ, рентгенологический ответ, по данным МСКТ органов грудной клетки, оценен у 62 (95,4 %) из 65 пациентов, у трех (4,6 %) не оценен по причине их смерти после одного и двух курсов терапии: 32 (49,2 %) частичных (PR), шесть (9,2 %) полных (CR) рентгенологических ответов и 18 (27,7 %) случаев стабилизации заболевания (SD). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 6 (9,2 %) пациентов (95 % ДИ: 4,3–18,7 %). Таким образом, суммарно полный и частичный клинический ответы были получены у 38 (58,5 %) из 65 пациентов (95 % ДИ: 46,3–69,6 %).

Из 65 включенных пациентов на хирургическое лечение и радиотерапию после индукционного этапа лечения были направлены 35 (53,9 %, 95 % ДИ: 41,9–65,4 %) и 18 (27,7 %, 95 % ДИ: 18,3–39,6 %) пациентов соответственно. Один человек завершил ИХИТ и до настоящего времени ожидает хирургическое лечение.

На радиотерапию пациенты были маршрутизированы в связи с нерезектабельностью опухоли, неоперабельностью пациента по данным функционального обследования или его отказом от хирургического лечения в семи (38,9 %), девяти (50 %) и двух (11,1 %) наблюдениях соответственно. В одном из наблюдений была выполнена эксплоративная торакотомия, и пациент в дальнейшем маршрутизирован на радиотерапию.

Диаграмма распределения пациентов в зависимости от объема полученного лечения представлена на рис. 1.

Из 35 прооперированных пациентов лобэктомия, билобэктомия и пневмонэктомия выполнены в 29 (82,9 %), двух (5,7 %) и трех (8,6 %,) наблюдениях соответственно, одному (2,9 %) пациенту проведена торакоскопическая полисегментарная резекция (S1 + 3,S8 слева) после частичного рентгенологического ответа по поводу плоскоклеточного рака левого легкого cT4N0M0. Торакоскопические операции выполнены в пяти (14,3 %) наблюдениях. Объем резекции R0 до-

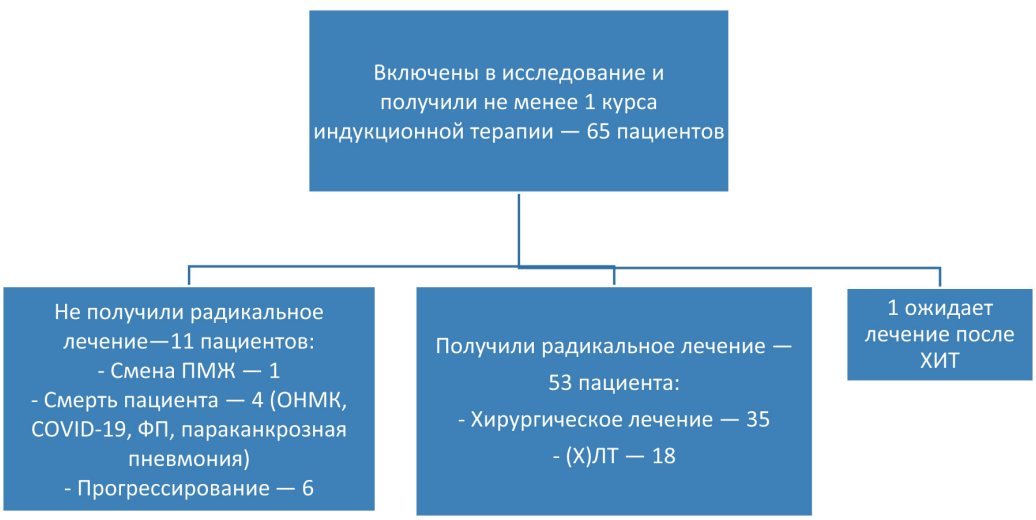


Рис. 1. Диаграмма маршрутизации пациентов в исследовании
Fig. 1. Patient disposition flowchart

стигнут у 34 (97,1 %) пациентов из 35 (95 % ДИ: 85,5–99,5 %). Из 35 (95 % ДИ: 12,1–39,02) бронхо- и ангиопластические операции выполнены у 11 (31,4 %) пациентов (95 % ДИ: 18,6–48 %), что позволило изменить изначально запланированный по результатам лучевой диагностики объем операции у восьми (22,9 %) пациентов.

При плановом морфологическом исследовании частичный ответ (PR), значительный (MPR) и полный патоморфологический ответ (pCR) были получены у 12 (34,3 %, 95 % ДИ: 20,8–50,2 %), пяти (14,3 %, 95 % ДИ: 6,3–29,4 %) и 16 (45,7 %, 95 % ДИ: 30,5–61,8 %) пациентов соответственно. Отсутствие патоморфологического ответа отмечено у двух (5,7 %) пациентов из 35 (95 % ДИ: 1,6–18,6 %). Таким образом, полный и частичный патоморфологический ответ после операции был зарегистрирован у 21 (60 %) пациента из 35 (95 % ДИ: 43,6 – 74,5 %).

В табл. 2 представлено соотношение исходной стадии заболевания и выраженности патоморфологического ответа у пациентов, прошедших хирургическое лечение. Статистически значимых различий по частоте патоморфологических ответов при различных стадиях НМРЛ получено не было (p > 0,05).

Сроки наблюдения составили от 6 нед до 30,4 мес с медианой 14,4 мес.

Таблица 2. Зависимость степени патоморфоза от исходной стадии заболевания у прооперированных пациентов

Морфологический ответ	Стадия, TNM8 n (%)			
	IIIA	IIIB	IIIC	всего
CR	10 (47,6)	6 (46,2)	0	16 (45,7)
MPR	2 (9,6)	3 (23,1)	0	5 (14,3)
PR	8 (38)	3 (23,1)	1 (100)	12 (34,3)
NR	1 (4,8)	1 (7,6)	0	2 (5,7)
Всего	21 (100)	13 (100)	1 (100)	35 (100)

CR — полный терапевтический патоморфоз, MPR — значительный патоморфоз, PR — частичный ответ, NR — нет ответа.

Table 2. Histopathologic response rate to neoadjuvant chemoimmunotherapy by initial disease stage in NSCLC patients after resection

Pathological response	Stage, TNM8			
	IIIA	IIIB	IIIC	Total
CR, n (%)	10 (47.6)	6 (46.2)	0	16 (45.7)
MPR, n (%)	2 (9.6)	3 (23.1)	0	5 (14.3)
PR, n (%)	8 (38)	3 (23.1)	1 (100)	12 (34.3)
NR, n (%)	1 (4.8)	1 (7.6)	0	2 (5.7)
Total	21 (100)	13 (100)	1 (100)	35 (100)

CR — pathologic complete response; MPR — major pathomorphological response; PR — partial pathomorphological response; NR — no pathomorphological response.

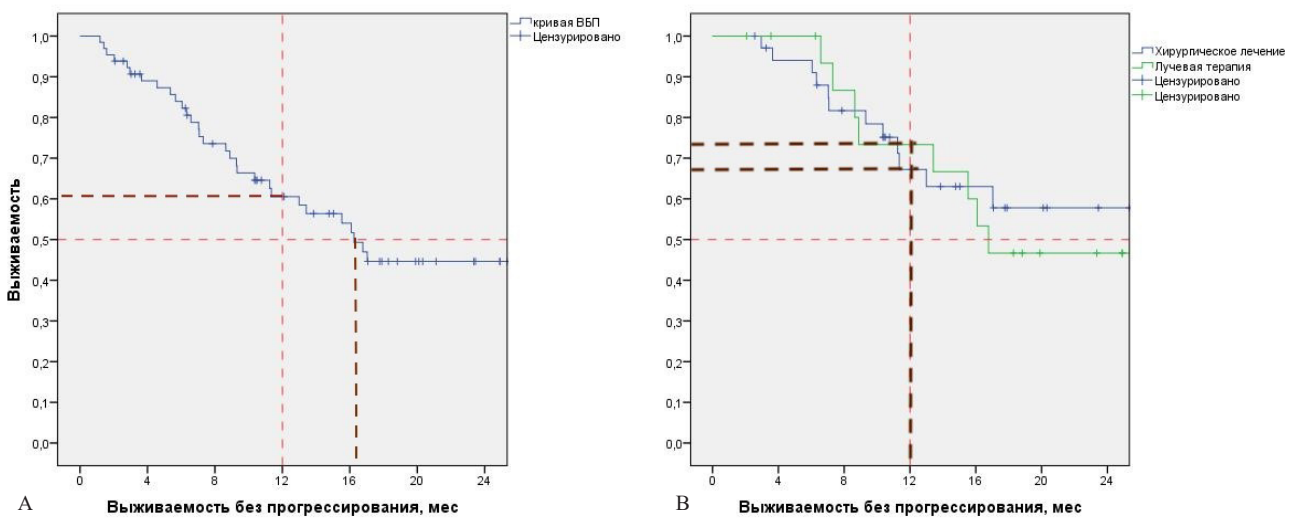


Рис. 2. Время без прогрессирования в общей группе (A) и в подгруппах хирургического лечения и (химио)лучевой терапии (B)
Fig. 2. PFS in the overall cohort (A) and by treatment modality subgroups: surgery vs. (chemo)radiotherapy (B)

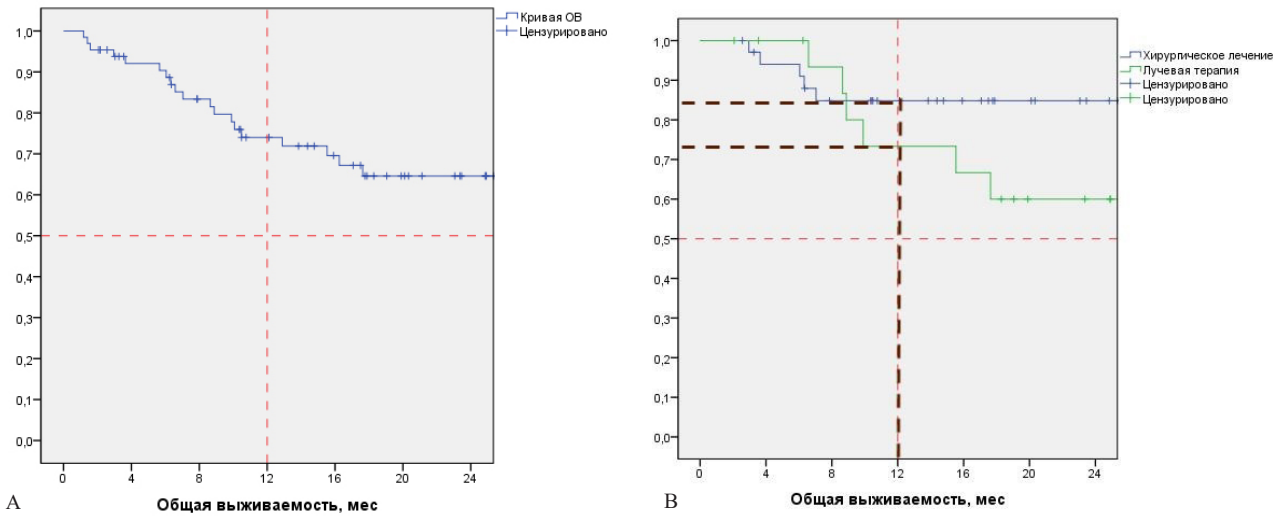


Рис. 3. Общая выживаемость в общей группе (A) и в подгруппах хирургического лечения и (химио)лучевой терапии (B)
Fig. 3. OS in the overall cohort (A) and by treatment subgroup: surgery vs. (chemo)radiotherapy (B)

Таблица 3. Исходное и послеоперационное распределение по стадиям (TNM-8)

	Патоморфологическая стадия pTNM8, n (%)					Всего
Исходная стадия	T0M0	I	II	IIIA	IIIB	
IIIA	11	4	3	3	0	21
IIIB	5	4	2	0	2	13
IIIC	0	0	1	0	0	1
Всего	16	8	6	3	2	35

Table 3. Comparison of clinical and pathological staging (TNM-8) in surgically treated patients

	Postoperative stage pTNM8, n (%)					Total
Clinical Stage	T0M0	I	II	IIIA	IIIB	
IIIA	11	4	3	3	0	21
IIIB	5	4	2	0	2	13
IIIC	0	0	1	0	0	1
Total	16	8	6	3	2	35

Медиана ВБП всех пациентов, вошедших в исследование, составила 16,3 мес (95 % ДИ: 12–20,5). При подгрупповом анализе однолетняя ВПБ составила в группе пациентов, получивших хирургическое лечение 67,2 %, в группе пациентов, получивших лучевую терапию 73,3 %. Медиана ВБП в подгруппе хирургического лечения не достигнута, а в подгруппе лучевой терапии составила 16,8 мес (95 % ДИ: 10,7–22,7) (рис. 2). Достоверных различий между группами хирургического лечения и лучевой терапии по ВБП получено не было (p = 0,56).

Медиана общей выживаемости (ОВ) в общей группе пациентов не достигнута. однолетняя ОВ в подгруппе пациентов, получивших хирургическое лечение, составила 84,8 %, в подгруппе лучевой терапии медиана — 73,3 %. Медиана ОВ в подгруппе хирургического лечения не достигнута, а в подгруппе ЛТ составила 25,5 мес (95 % ДИ: 11,2–39,8) (рис. 3). Достигнуто статистически значимое различие в ОВ в подгруппах (p = 0,032).

В группе пациентов, не получивших локорегионарного лечения после ИХИТ, медиана ВБП составила 4,5 мес (95 % ДИ: 0,98–8,2).

В группе прооперированных пациентов понижение стадии наблюдалось у 20 (83,3 %) пациентов с IIIA стадией, у девяти (90 %) с IIIB и у одного пациента с IIIC стадиями. Повышения стадии отмечено не было. Распределение пациентов по стадиям после оперативного лечения представлено в табл. 3.

Обсуждение

Хирургическое лечение НМРЛ при локальных формах заболевания (I–II стадии) в течение длительного времени не утратит своей актуальности, несмотря на активно развивающиеся альтернативные методы локального контроля [6,

7]. В то же время при III стадии опухолевого процесса предложены разнообразные комбинации лекарственного, хирургического и радиотерапевтического лечения, последовательность и сочетание которых являются предметом дискуссий [3]. Таким образом, выбор тактики лечения пациентов с местнораспространенным НМРЛ III стадии представляет интерес для хирургов, радиотерапевтов и специалистов по лекарственному лечению с одной стороны из-за выраженной разнородности этой группы пациентов, а с другой — из-за активно меняющихся возможностей во всех перечисленных направлениях противоопухолевого лечения.

Наше исследование интересно тем, что в случае отказа от хирургического этапа пациент получал лучевую терапию на основную опухоль и зоны регионарного метастазирования, что позволяет рассматривать проводимую на первом этапе терапию как индукционную.

К преимуществам неоадъювантной химиотерапии принято относить лучшую переносимость лекарственного этапа лечения, более высокую частоту завершения всего курса терапии, меньшую выраженность системных осложнений терапии и, как следствие, лучший контроль над субклиническими очагами опухоли, что может потенциально повысить вероятность радикальности хирургического этапа [4, 8]. Последний аргумент особенно важен при выполнении органосохранного лечения при местнораспространенном первичном НМРЛ [9].

Существовавшая в течение длительного времени парадигма улучшения онкологических результатов лечения пациентов с морфологически подтвержденной III стадией НМРЛ за счет проведения неоадъювантной химиотерапии в настоящее время практически утратила свою актуальность, в первую очередь из-за публикации большого количества исследований, в которых преимущества неоадъювантных режимов цитостатической терапии перед адъювантными оказались крайне неубедительными, а их суммарный вклад в общую выживаемость не превышал 5 % [8, 9]. Новый этап развития комбинированного лечения локального и местнораспространенного НМРЛ неразрывно связан с исследованием эффективности различных иммуноонкологических препаратов как в монотерапии, так и в комбинациях.

Несмотря на обнадеживающие первые результаты, полученные в исследованиях по неоадъювантной ХИТ, выражающиеся в высокой частоте патоморфологических ответов опухоли, до настоящего времени сохраняются вопросы в отношении оптимального времени предоперационного лекарственного лечения, необходимости инвазивного стадирования пациентов до начала терапии, возможности изменения объема хирургического лечения при частичном или полном ответе опухоли на индукционную терапию, необходимости проведения адъювантной иммунотерапии, а также эффективности предоперационных режимов химиоиммунотерапии у пациентов с местнораспространенными стадиями заболевания по сравнению с локальными опухолями [10, 11].

Из 65 пациентов, включенных в исследование, хирургическое лечение проведено в 35 (53,8 %) случаев, что существенно ниже, чем в аналогичных работах по периоперационной химиоиммунотерапии. Так в исследованиях CheckMate-816, NADIM-II, KeyNote-671, CheckMate-77T доля прооперированных пациентов составила 83, 93, 82,1 и 77 % соответственно [11]. Полученные различия можно объяснить критериями отбора пациентов. В представленном исследовании включались пациенты с IIIA–IIIC-стадиями заболевания, а также соматически отягощенные больные, что существенно влияло на оценку их резектабельности и операбельности после индукционного этапа лечения. Не получили хирургическое лечение из-за противопоказаний, связанных с соматическим статусом, семь (10,8 %) человек.

Несмотря на включение 30 (46,2 %) пациентов с исходными стадиями IIIB–IIIC, радикальные операции проведены у 11 (36,6 %) человек (95 % ДИ: 21,9–54,5 %). Важно подчеркнуть, что из пяти (7,7 %) пациентов с IIIC стадией был прооперирован только один — с исходно локальным опухолевым процессом, расцененным как опухоль T3N3 за счет поражения единичного ЛУ коллектора N3 на контралатеральной стороне от первичной опухоли без признаков распространения опухоли на остальные коллекторы и выраженным ответом на индукционное лекарственное лечение. Пациенты с IIIB-стадией заболевания были оперированы в случае исходной операбельности опухоли при ее стабилизации или выраженном ответе на индукционное лечение.

В процессе ИХИТ прогрессирование заболевания, по данным рентгенологических методов исследования, было зарегистрировано у шести (9,2 %) пациентов из 65 (95 %ДИ: 4,3–18,7 %). Из них у одного пациента было отмечено бессимптомное метастатическое поражение головного мозга, выявленное в процессе первого этапа лечения. Таким образом, ИХИТ позволила уменьшить стадию заболевания у 30 из 35 пациентов (85,7 %, 95 % ДИ: 70,6–93,7 %).

При оценке патоморфологического ответа у прооперированных значительный (MPR), полный (pCR) были получены в пяти (14,3 %) и 16 (45,7 %) наблюдениях соответственно. Полу-

ченные данные соответствуют результатам опубликованных исследований по неоадъювантной терапии НМРЛ. Так, в исследовании NADIM-II из 57 пациентов, получавших комбинированную неоадъювантную терапию ниволумабом в сочетании с химиотерапией при IIIA–IIIB НМРЛ доля MPR составила 53 % и pCR — 37 %. Двухлетняя выживаемость без прогрессирования и ОВ составили 67,2 и 85 % соответственно [12].

Согласно данным исследования NTOG, медиана ВБП после последовательно проведенной неоадъювантной химиотерапии на основе платины с последующим хирургическим лечением и лучевой терапией составила 10 мес. [13] Стоит отметить отсутствие влияния лучевой терапии на выживаемость в зависимости от ее добавления или отсутствия (p = 0,87). В исследовании ESPATURE было две группы, каждая из которых получила по три курса химиотерапии цисплатином и винорельбином, с дальнейшим делением на этап хирургического лечения или лучевой терапии (контрольная группа). Однако исследование было закрыто после промежуточного анализа, в котором контрольная группа показала сопоставимые результаты с опытной группой. Учитывая исторические данные, неоадъювантная химиотерапия не продемонстрировала увеличения ВБП или ОВ, но интерес к данной теме не исчезал и вновь остро встал с появлением в практике ингибиторов контрольных точек.

В KEYNOTE-671 пембролизумаб назначали в комбинации с платиновым дуплетом в неоадъювантном режиме с последующим введением в течение года после радикального хирургического лечения. Частота MPR и pCR составили 30,2 и 18,1 % соответственно, что соответствует цифрам, полученным в представленном нами исследовании [14].

По дизайну исследования CheckMate-77T проводилось четыре курса неоадъювантной химиотерапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией с последующим хирургическим лечением и адъювантной терапией ниволумабом до 1 года. Были получены следующие данные по патоморфологическому ответу: MPR 35,4 и pCR 25,3 %, а двухлетняя ВБП составила 77,1 % и ОВ 90 %[15].

Особенность представленного нами исследования состоит во включении в индукционный этап ХИТ не только погранично резектабельных пациентов, но и больных со статусом ECOG–2 и кардиореспираторными нарушениями, требующими коррекции для подготовки к хирургическому этапу лечения. Это объясняет относительно высокий процент отказа в операции и направление 18 (27,7 %) пациентов вторым этапом на химиолучевую терапию или лучевую терапию. Результаты лечения в этой группе пациентов сопоставимы с наилучшими результатами химиолучевой терапии, в том числе в сочетании с консолидирующей иммунотерапией. Так, в исследовании PASIFIC использование консолидирующей терапии дурвалумабом привело к достижению медианы времени без прогрессирования в 16,8 мес.; в нашем исследовании в подгруппе химиолучевой терапии при медиане наблюдения 14 мес была достигнута аналогичная ВБП в 16,8 мес [16]. Стоит отметить, что датой отсчета времени без прогрессирования в исследовании PASIFIC был старт консолидирующей иммунотерапии, а не начало индукционной терапии, как в нашем исследовании, а также тщательный отбор пациентов с включением исходно операбельных пациентов без прогрессирования после химиолучевой терапии. В нашей серии наблюдений 11 (16,9 %) пациентов по разным причинам не получили локорегионарного лечения после завершения индукционной терапии. Несмотря на то, что в отдельных исследованиях (CheckMate-77T [15]) доля непрооперированных пациентов после индукционного этапа лекарственного лечения может достигать 22 %, уменьшение частоты отказа в радикальном лечении требует дальнейшего изучения и контроля.

Заключение

В исследовании участвовали пациенты из реальной клинической практики, которые не исключались из-за тяжелой сопутствующей патологии или по иным причинам. Тем не менее, полученные нами данные сопоставимы с результатами крупных исследований эффективности неоадъювантной ХИТ. В нашем исследовании пациенты одними из первых стали получать ЛТ в случаях невозможности проведения радикального хирургического лечения. Также остается открытым вопрос неоадъювантной химиоиммунотерапии для погранично резектабельных пациентов с местнораспространенными формами НМРЛ.

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

Источник финансирования
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом — протокол № 7 от 28.07.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee (Protocol No. 7, July 28, 2023). Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Кучевская О.А. — написание текста статьи, статистическая обработка, сбор и обработка материалов, редактирование текста статьи;
Есаков Ю.С. — сбор и обработка материалов, статистическая обработка, редактирование текста статьи, научное редактирование;
Покатаев И.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи, статистическая обработка, научное редактирование, редактирование текста статьи;
Туквадзе З.Г. — сбор и обработка материалов, статистическая обработка, редактирование текста статьи;
Антонова Т.Г. — сбор и обработка материалов;
Стативко О.А. — сбор и обработка материалов;
Кузьмина Е.С. — сбор и обработка материалов;
Лядова М.А. — сбор и обработка материалов;
Партс С.А. — сбор и обработка материалов;
Галкин В.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов;
Шаталов В.Г. — проведение гистологическго и иммуногистохимического исследования;
Куликова Е.А. — сбор и обработка материалов.
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 meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.
Kuchevskaya O.A.: Drafting the manuscript, statistical processing, data curation, editing.
Esakov Yu.S.: Data curation, statistical processing, editing the manuscript, scientific editing.
Pokataev I.A: Conceptualization, methodology, drafting the manuscript, statistical processing, scientific editing, editing the manuscript.
Tukvadze Z.G.: Data curation, statistical processing, editing the manuscript.
Antonova T.G.: Data curation.
Stativko O.A.: Data curation.
Kuzmina E.S.: Data curation.
Lyadova M.A.: Data curation.
Parts S.A.: Data curation.
Galkin V.N: Conceptualization, methodology, data curation.
Shatalov V.G.: Histopathological and immunohistochemical analysis.
Kulikova E.A.: Data curation.
All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва. 2023; 254.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf. [The state of oncological care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. 2023; 254.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/06/sop-2023-elektronnaya-versiya.pdf (In Rus)].
2. Petrella F., Rizzo S., Attili I., et al. Stage III non-small-cell lung cancer: An overview of treatment options. *Current Oncology*. 2023; 30(3): 3160–75.-DOI: http://doi.org/10.3390/curroncol30030239.-URL: https://www.mdpi.com/1718-7729/30/3/239.
3. Bonanno L., Attili I., Pavan A., et al. Treatment strategies for locally advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: Translating scientific evidence into clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 163: 103378.-DOI: http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103378.
4. Forde P.M., Spicer J., Lu S., et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386 (21): 1973–85.-DOI: http://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170.
5. Cottrell T.R., Thompson E.D., Fordeet P.M., al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small-cell lung carcinoma: a proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). *Ann Oncol*. 2018; 29 (8): 1853–60.-DOI: http://doi.org/10.1093/annonc/mdy218.
6. Doerr F., Stange S., Michel M., et al. Stage I and II small-cell lung cancer — new challenge for surgery. *Lung*. 2022; 200(4): 505–12.-DOI: http://doi.org/10.1007/s00408-022-00549-8.
7. Zhang Q., Shao L., Tian J., et al. Stereotactic body radiation therapy or surgery for stage I–II non-small cell lung cancer treatment? — Outcomes of a meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2019; 8(4): 1381–94.-DOI: http://doi.org/10.21037/tcr.2019.07.41.
8. Strauss G.M. Induction chemotherapy and surgery for early-stage non–small-cell lung cancer: What have we learned from randomized trials? Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(2): 128–31.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.7570.
9. Pisters K.M.W., Vallières E., Crowley J.J., et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non–small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1843–9.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.1685.
10. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014; 383(9928): 1561–71.-DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62159-5.
11. Stenger M. CheckMate 816: Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable NSCLC. HSP News Service, L.L.C. 2022.-URL: https://ascopost.com/news/april-2022/checkmate-816-neoadjuvant-nivolumab-plus-chemotherapy-in-resectable-nsclc/.
12. Provencio M., Nadal E., González-Larriba J.L., et al. Perioperative nivolumab and chemotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;

389(6): 504–13..-DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa2215530.
13. Palmero R., Vilariño N., Navarro-Martín A., Nadal E. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2021; 10(1): 539–54.-DOI: https://doi.org/10.21037/tlcr-20-420.
14. Wakelee H., Liberman M., Kato T., et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023; 389(6): 491–503.-DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa2302983.
15. Cascone T., Awad M.M., Spicer J.D., et al. LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. *Ann Oncol*. 2023; 34: S1295.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.050.
16. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377(20): 1919–29.-DOI: https://doi.org/10.1056/nejmoa1709937.-URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709937.

Поступила в редакцию / Received / 07.05.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 24.09.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 05.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Олеся Александровна Кучевская / Olesya A. Kuchevskaya / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1568-8683; eLibrary SPIN: 5916-7422; Scopus ID: 57224781903.

Юрий Сергеевич Есаков / Yury S. Esakov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5933-924X.

Зураб Георгиевич Туквадзе / Zurab G. Tukvadze / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4550-6107.

Илья Анатольевич Покатаев / Ilya A. Pokataev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9864-3837; eLibrary SPIN: 7338-9428.

Татьяна Галяутдиновна Антонова / Tatiana G. Antonova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0007-6646-7454.

Олеся Алексеевна Стативко / Olesia A. Stativko / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-1084-1551; eLibrary SPIN: 3627-0262.

Евгения Сергеевна Кузьмина / Evgeniya S. Kuzmina / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0007-2856-5176.

Марина Александровна Лядова / Marina A. Lyadova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-9558-5579; eLibrary SPIN: 8220-2854.

Сергей Адольфович Партс / Sergey A. Parts / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-9954-4584.

Всеволод Николаевич Галкин / Vsevolod N. Galkin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8024-2872.

Виталий Геннадьевич Шаталов / Vitaly G. Shatalov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-9004-0476.

Евгения Александровна Куликова / Evgenia A. Kulikova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0319-4934.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2235

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.31-006.04
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2235

© *А.В. Карпенко, Р.Р. Сибгатуллин, А.А. Бойко, О.М. Николаева*

Чрезротовой доступ в лечении рака полости рта с различной степенью глубины инвазии

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Andrey V. Karpenko, Ramil R. Sibgatullin, Alexander A. Boyko, Olga M. Nikolaeva*

Transoral Management of Oral Cancer with Variable Depth of Invasion

Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Целью настоящего исследования является ретроспективный анализ онкологической эффективности чрезротового доступа в хирургическом лечении плоскоклеточного рака полости рта в зависимости от глубины инвазии (ГИ) первичной опухоли.

Материалы и методы. В исследование включены 122 пациента в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст — 57,8 ± 10,2 года) с диагнозом плоскоклеточный рак языка и дном полости рта с глубиной инвазии (ГИ) опухоли, не превышающей 20 мм. В зависимости от ГИ, пациенты были разделены на группы: Группа 1 (ГИ — от 1 до 5 мм, 35 пациентов), Группа 2 (от 6 до 10 мм, 55) и Группа 3 (от 11 до 20 мм, 32). Эффективность оценивалась с помощью параметров: частота местного, регионарного рецидива, локорегионарный контроль, частота отдаленного метастастазирования, общая выживаемость по методу Каплана — Майера. Логранговый критерий использован для оценки разницы в параметрах выживаемости. Точный критерий Фишера применялся для выяснения статистической значимости дискретных величин.

Результаты. Медиана наблюдения составила 39,5 мес. (диапазон — 4–134 мес.). Частота местного и регионарного рецидива в Группах 1, 2, 3 составила 6 и 6, 7 % и 16, 19 и 19 %. Локорегионарный контроль достигнут у 89, 84 и 69 % пациентов Групп 1, 2 и 3 соответственно. Отдаленные метастазы диагностированы в 3, 9 и 12 % случаев. Статистической значимости разница в этих показателях не достигла. Вторые первичные опухоли возникли у 14 пациентов (11,4 %) с наиболее частым поражением полости рта (шесть случаев, 4,9 %). Общая пятилетняя выживаемость в Группах 1, 2 и 3 составила 80,8, 65,9 и 37,1 %. Разница показателей общей выживаемости оказалась статистически значимой (p = 0,031). Группа 3 характеризовалась большей степенью локорегионарного распространения опухоли и более частым применением адъювантной лучевой терапии.

Выводы. Применение чрезротового доступа сопровождается низкой частотой возникновения местного рецидива при ГИ, не превышающей 10 мм. При росте ГИ выше данного порога происходит увеличение частоты локального рецидива, однако зависимость этого увеличения от типа примененного хирургического доступа требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: рак полости рта; чрезротовой доступ; хирургический доступ; глубина инвазии

Для цитирования: Карпенко А.В., Сибгатуллин Р.Р., Бойко А.А., Николаева О.М. Чрезротовой доступ в лечении рака полости рта с различной степенью глубины

Aim. To retrospectively analyze the oncologic outcomes of transoral surgery for oral cavity squamous cell carcinoma based on primary tumor depth of invasion (DOI).

Materials and Methods. We analyzed 122 patients (30-80 years; mean age 57.8 ± 10.2 years) with tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma (DOI ≤ 20 mm). Patients were stratified by DOI: Group 1 (1-5 mm, n = 35), Group 2 (6-10 mm, n = 55), and Group 3 (11-20 mm, n = 32). Outcomes were assessed through local/regional recurrence rates, locoregional control, distant metastasis incidence, second primary tumors, and Kaplan-Meier overall survival. Statistical analysis utilized log-rank tests for survival comparisons and Fisher's exact test for categorical variables.

Results. Median follow-up was 39.5 months (range: 4-134). Local/regional recurrence rates were: Group 1 (6 %/6 %), Group 2 (7 %/16 %), Group 3 (19 %/19 %). Locoregional control rates were 89 %, 84 %, and 69 % respectively. Distant metastasis rates were 3 %, 9 %, and 12 % (all non-significant). Second primary tumors developed in 14 patients (11.4 %), predominantly oral (6 cases, 4.9 %). Five-year overall survival was 80.8 %, 65.9 %, and 37.1 % (p = 0.031). Group 3 demonstrated more advanced disease and higher adjuvant radiotherapy utilization.

Conclusion. Transoral surgery demonstrates excellent oncologic safety for lesions with DOI ≤ 10 mm. While outcomes deteriorate with increasing DOI beyond this threshold, the specific relationship between surgical approach and recurrence requires further investigation.

Keywords: oral cancer; transoral surgery; surgical approach; depth of invasion

For Citation: Andrey V. Karpenko, Ramil R. Sibgatullin, Alexander A. Boyko, Olga M. Nikolaeva. Transoral management of oral cancer with variable depth of invasion. *Voprosy*

инвазии. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1324-1331.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2235

Onkologii = Problems in Oncology. 2025; 71(6): 1324-1331.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2235

✉ Контакты: Карпенко Андрей Викторович, andrei_karpenko@mail.ru

Введение

Огромный прогресс в методах диагностики и лечения рака полости рта, произошедший за последние десятилетия, привел лишь к весьма скромному улучшению показателей выживаемости [1, 2, 3]. Хирургический метод является основным в лечении злокачественных новообразований этой локализации, поэтому многие его аспекты оказываются предметом научного анализа. Продолжаются дискуссии по поводу наиболее адекватного оперативного доступа и принципов удаления первичной опухоли. Анатомическая доступность передних отделов полости рта теоретически благоприятствует наиболее естественному и наименее инвазивному чрезротовому доступу (ЧД), который рекомендуется и чаще всего используется для лечения поверхностных опухолевых поражений [4, 5]. Для более распространенных опухолей отдается предпочтение комбинированному (чрезротовому-чресшейному) доступу с или без рассечения тела нижней челюсти [6, 7], при этом продолжают появляться его модификации, имеющие цель улучшения экспозиции опухоли [8]. Принцип широкого местного иссечения с адекватным отступом от границ опухоли в трех плоскостях конкурирует с так называемым компартмент-ориентированным подходом [7, 9]. Существует дефицит научно обоснованных данных, позволяющих рационально избрать тот или иной доступ для удаления опухоли с данной степенью местного распространения с целью минимизации риска возникновения местного и регионарного рецидива. Нередко более травмирующий комбинированный доступ используется в лечении рака полости рта, который попадает под определение раннего и соответствует индексу T1-2 местного распространения опухоли [7, 8]. С другой стороны, ряд онкологов считают приемлемым применять ЧД при удалении T3- и даже T4-опухолей [10]. Данное противоречие еще более усугубляется отсутствием во многих работах информации о глубине инвазии опухоли (ГИ) [4, 6, 8, 10] — главном параметре, на котором базируется современная восьмая версия классификации TNM. Это обстоятельство затрудняет интерпретацию данных, сравнение результатов лечения и формирование обоснованных клинических рекомендаций. Целью настоящего исследования является анализ результатов применения чрезротового доступа в хирургическом лечении плоскоклеточного рака языка и дна полости рта в зависимости от глубины инвазии первичной опухоли.

Материалы и методы

Была проанализирована компьютерная база данных (истории болезни, протоколы операций, послеоперационные гистологические заключения, амбулаторные карты, данные регионального канцер-регистра) пациентов с установленным диагнозом плоскоклеточный рак полости рта, прооперированных на первом этапе противоопухолевого лечения на отделении опухолей головы и шеи с 2010 по 2022 г. Критериями включения в настоящее исследование служили:

1. Анатомическая локализация: свободная часть языка и дно полости рта.
2. Использование ЧД для удаления первичной опухоли по принципу широкой местной эксцизии с одномоментным выполнением шейной диссекции.
3. ГИ первичной опухоли от 1 до 20 мм включительно.
4. Отсутствие костной инвазии.

Пациенты с опухолями другой локализации в пределах ротовой полости, оперированные с использованием другого типа доступа и\или без выполнения шейной лимфаденэктомии, в исследование не включались. Отсутствие данных о ГИ в послеоперационных гистологических заключениях также служило основанием для исключения данного случая из анализа. В зависимости от ГИ все пациенты были разделены на три группы. Группа 1 включала в себя пациентов, ГИ опухолей которых не превышала 5 мм включительно (pT1 по 8-й версии классификации TNM). Группы 2 и 3 составили пациенты с опухолями с ГИ от 6 до 10 мм (pT2) и от 11 до 20 мм (pT3) соответственно. Критериям включения соответствовали 122 пациента (83 мужчины и 39 женщин) в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст — 57,8 ± 10,2 года). 35 пациентов образовали Группу 1 (pT1), 55 — Группу 2 (pT2), и 32 — Группу 3 (pT3). Клиническая характеристика пациентов, детали противоопухолевого лечения представлены в табл. 1.

Пациенты трех групп практически не отличались по возрастному и половому признакам. В Группе 3 имелось большее преобладание пациентов с опухолевым поражением языка и значительное количество случаев с гистологически подтвержденным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ): 56 против 29 % и 45 % в Группах 1 и 2 соответственно. Преобладающая распространенность опухолевого процесса обусловила более частое использование адъювантной лучевой или хими-

Таблица 1. Характеристика пациентов, распространенность опухолевого процесса, характер лечения

Параметр	Число случаев, абс. (%)			
	Группа 1 (pT1), n = 35 (100)	Группа 2 (pT2), n = 55 (100)	Группа 3 (pT3), n = 32 (100)	Всего, значение P, n = 122 (100)
Пол Мужской Женский	 24 (69) 11 (31)	 37 (67) 18 (33)	 22 (69) 10 (31)	 83 (68) 39 (32) P = 0,987
Возраст, средний ± СО, диапазон, лет	58,5 ± 10,2, 38–75	58,5 ± 10,0 35–80	55,7 ± 10,5 30–80	57,8 ± 10,2 30–80
Локализация Дно полости рта	 20 (57) 15 (43)	 34 (62) 21 (38)	 27 (84) 5 (16)	 81 (66) 41 (34) P = 0,039
Средняя глубина инвазии ± СО, (диапазон), см	0,37 ± 0,13 (0,1–0,5)	0,83 ± 0,14 (0,6–1,0)	1,55 ± 0,33 (1,1–2,0)	0,89 ± 0,48 (0,1–2,0)
pN стадия pN0 pN+	 25 (71) 10 (29)	 30 (55) 25 (45)	 14 (44) 18 (56)	 69 (57) 53 (43) P = 0,068
Адъювантная лучевая терапия Да Из них с химиотерапией Нет	 10 (29) 4 (11) 25 (71)	 24 (44) 13 (24) 31 (56)	 25 (78) 15 (47) 7 (22)	 59 (48) 32 (26) 63 (52) P = 0,000

Table 1. Patients, characteristics, postoperative staging, and treatment details

Parameter	Number of cases, (%)			
	Group 1 (pT1), n = 35 (100)	Group 2 (pT2), n = 55 (100)	Group 3 (pT3), n = 32 (100)	Total, P value, n = 122 (100)
Gender Male Female	 24 (69) 11 (31)	 37 (67) 18 (33)	 22 (69) 10 (31)	 83 (68) 39 (32) P = 0.987
Age (years) Mean ± SD, range	58.5 ± 10.2. 38–75	58.5 ± 10.0 35–80	55.7 ± 10.5 30–80	57.8 ± 10.2 30–80
Subsite Tongue Floor of mouth	 20 (57) 15 (43)	 34 (62) 21 (38)	 27 (84) 5 (16)	 81 (66) 41 (34) P = 0.039
Depth of Invasion (cm) Mean ± SD, range	0.37 ± 0.13 (0.1–0.5)	0.83 ± 0.14 (0.6–1.0)	1.55 ± 0.33 (1.1–2.0)	0.89 ± 0.48 (0.1–2.0)
pN stage pN0 pN+	 25 (71) 10 (29)	 30 (55) 25 (45)	 14 (44) 18 (56)	 69 (57) 53 (43) P = 0.068
Adjuvant radiation Yes With chemotherapy No	 10 (29) 4 (11) 25 (71)	 24 (44) 13 (24) 31 (56)	 25 (78) 15 (47) 7 (22)	 59 (48) 32 (26) 63 (52) P = 0.000

олучевой терапии в Группе 3 по сравнению с Группами 1 и 2: 78 против 29 % и 44 % соответственно.

Онкологическая эффективность лечения оценивалась с использованием частоты местного, регионарного рецидива, величины локорегионарного контроля, а также общей выживаемости по методу Каплана — Майера. Выживаемость высчитывалась с использованием даты последнего контакта с пациентом или даты смерти. Приведены данные о частоте возникновения вторых первичных опухолей. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 23.0 для Windows (Chicago, IL). Логранговый критерий использован для оценки разницы в параметрах выживаемости. Точный критерий Фишера применялся для выяснения статистической значимости дискретных величин (местный, регионарный рецидив и локорегионарный контроль).

Результаты

Средний срок наблюдения для всех пациентов составил 46,6 ± 30,0 мес. (медиана — 39,5 мес., диапазон — 4–134 мес.). За этот срок диагности-

ровано 12 местных и 17 регионарных рецидивов заболевания у 23 пациентов (в шести случаях имелось сочетание местного и регионарного рецидива). Локорегионарный контроль достигнут у 99 человек (81 %). Увеличение глубины инвазии сопровождалось статистически недостоверным увеличением частоты локального и регионарного рецидивов с 6 % в Группе 1 до 19 % в Группе 3, что обусловило также статистически незначимое снижение величины локорегионарного контроля с 89 до 69 % (табл. 2).

Различия в частоте отдаленного метастазирования, которая оказалось выше в Группе 3, также были недостоверными (табл. 2), однако совокупное ухудшение каждого из вышеперечисленных параметров, характеризующих эффективность противоопухолевого лечения, в большой степени предопределило значительное снижение общей пятилетней выживаемости при увеличении ГИ (80,8 % — в Группе 1, 65,9 % — в Группе 2 и 37,1 % — в Группе 3), которое достигло уровня статистической достоверности (рис., p = 0,031).

Таблица 2. Онкологические результаты

Параметр	Группа 1 (pT1) n = 35	Группа 2 (pT2) n = 55	Группа (pT3) n = 32	Всего, значение P, n = 122
Местный рецидив, n (%)	2 (6)	4 (7)	6 (19)	12 (10), P = 0,139
Регионарный рецидив, n (%)	2 (6)	9(16)	6 (19)	17 (14), P = 0,239
Локорегионарный контроль, n (%)	31 (89)	46 (84)	22 (69)	99 (81), P = 0,095
Отдаленные метастазы, n (%)	1 (3)	5 (9)	4 (12)	10 (8), P = 0,338
Вторая опухоль, n (%)	6 (17)	6 (11)	2 (6)	14 (11), P = 0,371
Медиана выживаемости, месяцы ± СО	127,0 ± 00,0	101,0 ± 16,7	50,0 ± 6,1	101,0 ± 13,0, P = 0,031

Table 2. Oncologic outcomes

Parameter	Group 1 (pT1) n = 35	Group 2 (pT2) n = 55	Group 3 (pT3) n = 32	Total, P value, n = 122
Local recurrence n (%)	2 (6)	4 (7)	6 (19)	12 (10) P = 0.139
Regional recurrence n (%)	2 (6)	9(16)	6 (19)	17 (14) P = 0.239
Locoregional control n (%)	31 (89)	46 (84)	22 (69)	99 (81) P = 0.095
Distant metastases n (%)	1 (3)	5 (9)	4 (12)	10 (8) P = 0.338
Second primary tumor n (%)	6 (17)	6 (11)	2 (6)	14 (11) P = 0.371
Median survival, months ± SD	127.0 ± 00.0	101.0 ± 16.7	50.0 ± 6.1	101.0 ± 13.0 P = 0.031

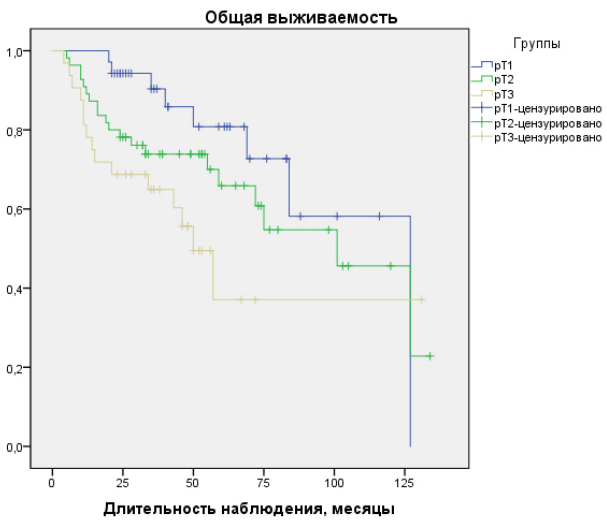


Рис. Кривые Каплана — Майера, отражающие общую выживаемость в Группах 1 (pT1), 2 (pT2) и 3 (pT3). Различие было статистически значимым (p = 0,031).

Fig. Kaplan-Meier overall survival curves. The difference in survival between Group 1 (pT1), Group 2 (pT2), and Group 3 (pT3) was statistically significant (p = 0.031)

Возникновение вторых первичных злокачественных новообразований, которые, за исключением одного случая, носили метахронный характер, зафиксировано у 14 пациентов (рак легкого — 4 случая, рак полости рта — 2, сочетание рака полости рта и рака молочной железы — 2, сочетание рака полости рта и рака гортани — 2, рак пищевода — 2, рак гортани — 1, и единственный синхронный рак простаты, выявленный через 3 мес. после лечения рака ротовой полости). Следствием гораздо более высокой общей выживаемости пациентов в Группах 1 и 2 явился более длительный период наблюдения и более высокая частота диагностирования у них вторых опухолей (табл. 2). Общая пятилетняя выживаемость для всей когорты пациентов составила 69,4 %.

Обсуждение

Инкорпорирование ГИ в современную версию TNM классификации значительно изменило представления о диагностике, лечении и прогнозе рака ротовой полости [11, 12]. Менее известно о влиянии этого параметра на эффективность того или иного хирургического доступа. Термин «поверхностной» опухоли, для которой в большинстве руководств по лечению рака полости рта рекомендуется чрезротовая резекция, является слишком неопределенным в современных условиях, когда существует возможность достаточно точного определения ГИ с помощью различных методов визуализации уже на этапе планирования оперативного вмешательства [13]. Кроме того, интересным представляется вопрос о целесообразности применения ЧД при лечении не только «поверхностных» поражений, но и опухолей умеренной степени местного распространения. В мировой научной литературе существует определенный дефицит научных данных по этой проблеме, а группы пациентов, в лечении которых применялся ЧД, характеризуются разнородностью в отношении локализации злокачественного новообразования и стадии опухолевого процесса. Например, P. Sinha и соавт. [10], применившие лазерную чрезротовую хирургию, проанализировали опыт лечения 95 пациентов с новообразованиями самой разнообразной локализации (язык, дно полости рта, слизистая оболочка щеки, ретромолярное пространство и т. д.) и степенью распространения первичной опухоли от T1 до T4 согласно 7-й версии классификации TNM. Схожими недостатками обладает и работа A. Battoo и соавт., которые больше сфокусировались на проблеме краев резекции [14]. Кроме того, в их анализ были включены не только первичные пациенты, но и случаи рецидивов заболевания. Формирование более однородной по локализации опухоли когорты больных, что было предпринято в настоящем исследовании, с нашей точки зрения, позволяет более точно изучить возможности и ограничения ЧД. Тело языка и дно полости рта являются смежными анатомическими областями, которые наиболее часто служат зонами возникновения плоскоклеточного рака, распространение которого подчинено общим закономерностям для обеих локализаций. Для нивелирования влияния других общеизвестных факторов прогноза были исключены случаи с костной инвазией и пациенты, которым не выполнялось удаление регионарных ЛУ. Разделение пациентов на группы по ГИ является, наверное, самым главным преимуществом данной работы. Выбранный эмпирически верхний предел диапазона ГИ стал причиной неоднородности групп по локализации опухолевого процесса, т. к. при поражении дна полости рта критические структуры, вовлечение которых препятствует применению ЧД (челюстно-подъязычная мышца, например), быстрее подвергаются прямой инвазии опухолью. Следствием этого было объяснимое уменьшение относительного количества пациентов с локализацией злокачественного поражения в области дна полости рта от Группы 1 к Группе 3. Другими причинами неоднородности групп стало разное соотношение N-негативных и N-позитивных случаев с закономерным преобладанием последних в Группе 3 и разная частота применения адъювантной лучевой терапии. Данная неоднородность характерна для многих работ ретроспективного характера [5, 10, 14], что заставляет осторожно оценивать некоторые результаты исследований, которые могут лишь частично обуславливаться типом хирургического вмешательства. Несмотря на отсутствие четкой стратификации полученных результатов по ГИ в большинстве упомянутых работ, показатели локорегионарного контроля и общей выживаемости, приведенные этими авторами для пациентов с T1-T2 опухолями [5, 10], являются очень схожими с результатами лечения подобных пациентов в данной серии и свидетельствуют о достаточно высокой эффективности примененного оперативного доступа. В этой связи применение комбинированного доступа для удаления раннего рака полости рта [7, 8, 15] может быть трактовано как не совсем оправданная хирургическая агрессия. Например, J.-F. Wilbrand и соавт. использовали свою модификацию комбинированного доступа в лечении 51 пациента, 26 (51 %) и 16 (31 %), из которых имели первую и вторую стадию местного распространения опухоли (7-я версия TNM) соответственно [8]. H. Li и соавт. сравнивали комбинированный доступ с и без мандибулотомии, приведя результаты лече-

ния 56пациентов (35 с T2- и 21 с T3-опухолями, 7-я версия TNM) с частотой местного рецидива 7,1 % для всей когорты пациентов [15]. В другом, наверное, самом масштабном и многоцентровом исследовании, посвященном двум вариантам комбинированного доступа в начальной когорте, доля пациентов с pT1-pT2-опухолями (8-я версия TNM) составила 52 % от общего количества случаев [7].

Результаты настоящего исследования показали, что при увеличении ГИ эффективность ЧД, которая определялась показателями локорегионарного контроля и выживаемости, существенно снижалась, особенно для pT3-опухолей. Это позволяет выдвинуть предположение о необходимости отказа от ЧД в пользу более инвазивного комбинированного доступа, который теоретически может обеспечить достижение более адекватного отступа от края опухоли, одномоментное удаление лингвальных ЛУ [16], которые могут быть источником прогрессирования заболевания в отдаленном периоде, а также элиминацию так называемого T-N (*Tumor-node*) тракта. Некоторые онкологи выдвигают гипотезу о ключевом значении последнего в регионарном распространении плоскоклеточного рака языка и дна полости рта [7, 9]. Применение такого подхода позволило вообще избежать возникновения местного рецидива — параметра эффективности лечения, который, возможно, в наибольшей степени зависит от типа оперативного доступа, по крайней мере в одном исследовании, посвященном лечению рака языка pT3-стадии (8-я версия TNM) [7]. Однако анализ соответствующей научной литературы показывает, что такой результат весьма далек от реальной клинической практики. В большинстве сообщений локальный контроль заболевания сильно отличается от 100 %-ного и может находиться, например, в диапазоне от 74,2 [17] до 86,4 % случаев [18], что вполне соответствует результатам, полученным в настоящем исследовании (81 % для pT3-опухолей при использовании ЧД). Возможность полностью избежать повторного возникновения плоскоклеточной карциномы после лечения любой, даже весьма ограниченной опухоли полости рта, в виде локального рецидива или второй первичной опухоли представляется несколько дискуссионной, учитывая общепринятую теорию ракового поля [19, 20]. Подтверждением этому является документированная еще раз в настоящем исследовании достаточно высокая частота возникновения вторых первичных опухолей, большинство которых локализуются в том или ином отделе верхнего пищеварительного и дыхательного трактов, наиболее часто — в полости рта. Использование для сравнения результатов более общего показателя локорегионарного контроля также не дает оснований для однозначного вывода о преимуществе комбинированного доступа. Например, в уже упомянутом многоцентровом исследовании эффективности комбинированного доступа пятилетняя выживаемость без локорегионарного рецидива для пациентов с pT2- (33 % от общего количества случаев), pT3- (48 %) и pT4- (19 %) опухолями языка и дна полости рта согласно 8-й версии классификации TNM, оперированных по принципу широкой местной эксцизии и принципу компартмент-резекции составила 64 и 75 % соответственно [7]. Проблема сравнения эффективности по фактору локорегионарного контроля усложняется еще и тем, что не все события, которые описываются этим параметром, напрямую зависят от типа использованного оперативного доступа. Например, одно из наиболее частых явлений, контрлатеральные регионарные рецидивы, далеко не всегда имеет какое-либо отношение к типу хирургического доступа, примененного для лечения первичной опухоли. Для получения значимых выводов и рекомендаций необходима более точная причинно-следственная ассоциация варианта прогрессирования и\или рецидива заболевания с характером предшествующего оперативного лечения. Не менее важным обстоятельством является и необходимость учета других факторов прогноза: присутствие\отсутствие регионарных метастазов, экстранодального распространения, периневральной\периваскулярной инвазии, а также аспектов, связанных с частотой и характером осложнений в послеоперационном периоде и качеством жизни. Проведение такого анализа требует гораздо более многочисленной когорты пациентов и вряд ли выполнимо на базе опыта одного медицинского учреждения. Очевидно, что только кооперированные усилия многих специализированных центров могли бы в будущем внести определенную ясность в проблему выбора оптимального хирургического доступа для каждого пациента, страдающего от данного непростого заболевания.

Заключение

Чрезротовой доступ при хирургическом лечении рака ротовой полости сохраняет свое значение на современном этапе развития онкологии, характеризующимся широким внедрением минимально инвазивных технологий для удаления злокачественных опухолей самых разных локализаций. Ухудшение показателей онкологической эффективности ЧД четко ассоциируется с увеличением ГИ первичной опухоли. При умеренно распространенных поражениях языка и дна полости рта необходимы дальнейшие исследования для установления причин этого ухудше-

ния и его зависимости от типа примененного хирургического доступа.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Ретроспективный характер исследования не требовал подписания специального информированного согласия пациентами.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 version). The retrospective design of this study did not require additional informed consent from participants.

Участие авторов
Карпенко А.В. — идея исследования, написание статьи, выполнение операций, участие в послеоперационном ведении пациентов, сбор данных.
Сибгатуллин Р.Р. — выполнение операций, участие в послеоперационном ведении пациентов, сбор данных.
Бойко А.А. — выполнение операций, участие в послеоперационном ведении пациентов, сбор данных.
Николаева О.М. — выполнение операций, участие в послеоперационном ведении пациентов, сбор 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
Karpenko A.V. — Study conception, manuscript drafting, surgical procedures, postoperative management, data collection.
Sibgatullin R.R. — Surgical procedures, postoperative management, data collection.
Boyko A.A.: Surgical procedures, postoperative management, data collection.
Nikolayeva O.M. — Surgical procedures, postoperative management, data collection.
All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и ее ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа. *Вопросы онкологии*. 2023; 69(2): 227-237.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of on-cology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Fed-eral District of Russia. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2023; 69(2): 227-237.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237 (in Rus)].
2. Chen S.-W., Zhang Q., Guo Z.-M., et al. Trends in clinical features and survival of oral cavity cancer: fifty years of experience with 3,362 consecutive cases from a single institution. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 4523-4535.-DOI: https://doi.org/10.2147/CMAR.S171251.
3. Sexton G.P., Hintze J.M., Walsh P., et al. Epidemiology and management of oral cavity squamous cell carcinoma in Ireland. *Am J Otolaryngol*. 2024; 45(3): 104235.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2024.104235.
4. Болотин М.В., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Саприна О.А. Трансоральные лазерные резекции опухолей полости рта и ротоглотки. *Опухоли головы и шеи.* 2016; 6(1): 28-32.-DOI: https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-1-28-32. [Bolotin M.V., Mudunov A.M., Azizyan R.I., Saprina O.A. Transoral laser resections of oral cavity and oropharyngeal tumors. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2016; 6(1): 28-32.-DOI: https://doi.org/10.17650/2222-1468-2016-6-1-28-32 (in Rus)].
5. Ganly I., Patel S., Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue—clinicopathologic features affecting outcome. *Cancer.* 2012; 118(1): 101-111.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.26229.
6. Marhic A., Guerlain J., Benmoussa N., et al. Replacement of lip-split mandibulotomy by pull-through approach for T3–4 oral carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 50(9): 1123-1130.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.10.011.
7. Missale F., Marchi F., Iandelli A., et al. Oncological outcomes of compartmental surgery and wide local excision in oral tongue and floor of the mouth cancer. *Oral Oncology*. 2022; 135: 106210.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106210.
8. Wilbrand J.-F., Schmermund D., Knitschke M., et al. Ex corpore linguae: A cohort analysis after a unique surgical technique in oral cancer resection. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018; 46(2): 190-194.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.11.013.
9. Piazza C., Grammatica A., Montalto N., et al. Compartmental surgery for oral tongue and floor of the mouth cancer: Oncologic outcomes. *Head Neck.* 2019; 41(1): 110-115.-DOI: https://doi.org/10.1002/hed.25480.
10. Sinha P., Hackman T., Nussenbaum B., et al. Transoral laser microsurgery for oral squamous cell carcinoma: Oncologic outcomes and prognostic factors. *Head Neck.* 2014; 36(3): 340-351.-DOI: https://doi.org/10.1002/hed.23293.
11. Koh E.S., Pandey A., Banuchi V.E., et al. Depth of invasion as an independent prognostic factor in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg.* 2024; 45: 104269.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2024.104269.
12. Struckmeier A.K., Eichhorn P., Agaimy A., et al. Comparison of the 7th and revised 8th UICC editions (2020) for oral squamous cell carcinoma: How does the reclassifcation impact staging and survival? *Virchows Archiv.* 2024; 484(6): 901-913.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00428-023-03727-y.
13. Lee M.K., Choi Y. Correlation between radiologic depth of invasion and pathologic depth of invasion in oral cavity squamous cell: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology.* 2023; 136: 106249.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.106249.

14. Battoo A.J., Thankappan K., Ahmad S.Z., et al. Efficacy of per oral access in the surgical management of T2/T3 oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 147(6): 1069-1075.-DOI: https://doi.org/10.1177/0194599812456812.
15. Li H., Li J., Yang B., et al. Mandibular lingual release versus mandibular lip-split approach for expanded resection of middle-late tongue cancer: A case-control study. *J Cranio-Maxillo-Fac Surg.* 2015; 43(7): 1054-1058.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.05.008.
16. Fang Q., Li P., Qi J., et al. Value of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Laryngoscope.* 2019; 129(11): 2527-2530.-DOI: https://doi.org/10.1002/lary.27927.
17. Tirelli G., Piccinato A., Antonucci P., et al. Surgical resection of oral cancer: en-bloc versus discontinuous approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(11): 3127-3135.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00405-020-06016-5.
18. Marhic A., Guerlain J., Benmoussa N., et al. Replacement of lip-split mandibulotomy by pull-through approach for T3–4 oral carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021; 50(9): 1123-1130.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.10.011.
19. Slaughter D.P., Southwick H.W., Smejkal W. «Field cancerization» in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953; 6(5): 963-8.-DOI: https://doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cncr2820060515>3.0.co;2-q.
20. Rennemo E., Zätterström U., Boysen M. Outcome of local failures after oral cancer – recurrence vs. second primary. *J Oral Pathol Med.* 2010; 39(9): 657-661.-DOI: https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00905.x.

Поступила в редакцию / Received / 27.12.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 02.05.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Authors information / ORCID

Андрей Викторович Карпенко / Andrey V. Karpenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4756-1310.
Рамиль Рустамович Сибгатуллин / Ramil R. Sibgatullin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3219-4420.
Александр Александрович Бойко / Alexander A. Boyko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1400-7775.
Ольга Михайловна Николаева / Olga M. Nikolaeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3658-4493.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2419

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.23-006:616-07
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2419

© *Д.Е. Кульбакин[1], В.И. Чернов[1,3], Е.А. Смолина[1], Е.Л. Чойнзонов[1], И.К. Федорова[1], Е.В. Обходская[2], А.В. Обходский[2,3], В.О. Цхай[1], Е.О. Родионов[1], С.В. Миллер[1], В.С. Лаконкин[3], В.И. Сачков[2]*

Возможности диагностики рака верхних дыхательных путей с помощью мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта. Результаты одноцентрового исследования*

[1]Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© *Denis E. Kulbakin[1], Vladimir I. Chernov[1,3], Ekaterina A. Smolina[1], Evgeny L. Choynzonov[1], Irina K. Fedorova[1], Elena V. Obkhodskaya[2], Artem V. Obkhodskiy[2], Vladislav O. Tskhay[1], Evgeny O. Rodionov[1], Sergey V. Miller[1], Vladislav S. Lakonkin[3], Victor I. Sachkov[2]*

Diagnostic Potential of a Multisensor Gas Analysis System and Artificial Intelligence for Upper Respiratory Tract Cancer. A Single-Center Study Results

[1]Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
[2]National Research Tomsk State University, Tomsk, the Russian Federation
[3]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

Актуальность. Диагностика опухолей гортани, полости рта и глотки по анализу выдыхаемого воздуха является перспективным неинвазивным направлением в онкологии. В основе метода лежит идея о том, что метаболизм раковых клеток отличается от здоровых, и отличия могут проявляться в образовании специфических летучих органических соединений.

Цель. Изучение диагностических возможностей сенсорного газоаналитического комплекса и искусственной нейронной сети при исследовании выдыхаемого воздуха, полученного от больных раком верхних дыхательных путей ранних (I–II) и распространённых (III–IV) стадий.

Материалы и методы. В исследование было включено 78 пациентов с раком полости рта, гортани и гортаноглотки, а также 47 здоровых добровольцев. Анализ проб проводился при помощи разработанного авторами диагностического прибора, который детектировал летучие соединения в выдыхаемом воздухе с помощью набора полупроводниковых сенсоров с последующим нейросетевым анализом данных.

Результаты. Эксперименты проводились с применением данных о выдыхаемом воздухе. Нейронная сеть классифицировала и выявляла пациентов больных раком верхних дыхательных путей всех стадий в эксперименте с 30 пациентами и 35 здоровыми добровольцами. Достигнутая специфичность составила 83 %, чувствительность — 93 %. В классификации пациентов с ранними (I–II) стадиями рака верхних дыхательных путей и распространёнными (III–IV) стадиями точность, специфичность и чувствительность составили 69, 6 и 81 % соответственно.

Заключение. Отмечена диагностическая точность на уровне 88 % разработанного метода неинвазивной диагностики рака верхних дыхательных путей всех (I–IV) стадий

Introduction. Exhaled breath analysis represents a promising non-invasive approach for diagnosing laryngeal, oral cavity, and pharyngeal cancers. This method is based on the premise that cancer cell metabolism differs from healthy cells, resulting in the production of specific volatile organic compounds.

Aim. To evaluate the diagnostic performance of a multisensor gas analysis system combined with an artificial neural network for detecting upper respiratory tract cancer at early (I–II) and advanced (III–IV) stages using exhaled breath samples.

Materials and Methods. The study included 78 patients with oral cavity, laryngeal, and hypopharyngeal cancers, along with 47 healthy volunteers. Breath analysis was performed using a custom-developed diagnostic device that detects volatile compounds through an array of semiconductor sensors, with subsequent data processing by a neural network.

Results. All experiments were conducted using exhaled air. The neural network demonstrated high performance in distinguishing cancer patients from healthy volunteers (n = 30 patients vs 35 controls), achieving 93 % sensitivity and 83 % specificity. For staging classification between early (I–II) and advanced (III–IV) disease, the system achieved 81 % sensitivity and 58 % specificity, with an overall accuracy of 69 %.

Conclusion. The developed non-invasive method achieved 88 % diagnostic accuracy for detecting upper respiratory tract cancer across all stages (I–IV) using exhaled breath samples.

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/6-25-Diagnostic-Potential

по образцам выдыхаемого воздуха. Точность выявления пациентов с ранними (I–II) стадиями из всего набора пациентов с раком верхних дыхательных путей всех (I–IV) стадий на основании только выдыхаемого воздуха составила 69 %.

Ключевые слова: рак верхних дыхательных путей; неинвазивная диагностика; выдыхаемый воздух; сенсорная газоаналитическая система; нейронная сеть

Для цитирования: Кульбакин Д.Е., Чернов В.И., Смолина Е.А., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К., Обходская Е.В., Обходский А.В., Цхай В.О., Родионов Е.О., Миллер С.В., Лаконкин В.С., Сачков В.И. Возможности диагностики рака верхних дыхательных путей на ранних и распространенных стадиях с помощью мультисенсорного газоаналитического комплекса и искусственного интеллекта. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1332-1339.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2419

The system demonstrated 69 % accuracy in specifically identifying early-stage (I–II) cancers within the full patient cohort.

Keywords: upper respiratory tract cancer; non-invasive diagnosis; exhaled air; sensor-based gas analyzer; artificial neural network

For Citation: Denis E. Kulbakin, Vladimir I. Chernov, Ekaterina A. Smolina, Evgeny L. Choynzonov, Irina K. Fedorova, Elena V. Obkhodskaya, Artem V. Obkhodskiy, Vladislav O. Tskhay, Evgeny O. Rodionov, Sergey V. Miller, Vladislav S. Lakonkin, Victor I. Sachkov. Diagnostic potential of a multisensor gas analysis system and artificial intelligence for upper respiratory tract cancer. A single-center study results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2026; 71(6): 1332-1339.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2419

✉ Контакты: Кульбакин Денис Евгеньевич, kulbakin_d@mail.ru

Введение

В общей структуре злокачественных новообразований опухоли головы и шеи составляют около 20 % [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируется свыше 500 000 новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи, от которых умирает более 270 000 человек [2]. Из всех опухолей головы и шеи около 75–90 % приходится на плоскоклеточный рак, который характеризуется высокой агрессивностью течения [3, 4]. Местнораспространенные (III–IV) стадии диагностируются у 60–70 % первичных больных раком головы и шеи. Более 60 % больных на момент постановки диагноза имеют регионарные метастазы [1, 2]. Поздняя диагностика отрицательно сказывается на выживаемости, и около 50 % пациентов умирают в течение первых 5 лет [4, 5]. Превалирующую группу опухолей головы и шеи составляют опухоли верхних дыхательных путей — полости рта, гортани, рото- и гортаноглотки. Больные опухолями верхних дыхательных путей представляют разнородную группу, различающуюся по локализации первичного опухолевого процесса, глубине инвазии в окружающие ткани, распространенности на регионарные лимфатические узлы, а также и по прогнозу заболевания [4]. Однако следует отметить общую проблему лечения злокачественных опухолей данной локализации, связанную в высокой социальной значимостью области верхних дыхательных путей и неизбежными значимыми функциональными (дыхание, речь, жевание, глотание) и косметическими потерями в результате комбинированного лечения местнораспространенных стадий [6]. Все вышеперечисленное определяет сложность лечения пациентов с местнораспространенными стадиями злокачественных опухолей верхних дыхательных путей и диктует необходимость разработки новых, эффективных методов ранней диагностики [4, 7].

В последнее время возрастает интерес к возможности диагностики рака верхних дыхательных путей по анализу газового состава выдыхаемого воздуха. Эта неинвазивная методика представляет значительный интерес как потенциальный скрининговый и диагностический инструмент, способный повысить выявляемость онкологических заболеваний на ранних стадиях [8, 9]. Целью данной работы стало изучение диагностических возможностей сенсорного газоаналитического аппарата и искусственной нейронной сети при исследовании образцов выдыхаемого газа, полученных у больных раком верхних дыхательных путей ранних (I–II) и распространённых (III–IV) стадий.

Материалы и методы

Исследование является нерандомизированным, одноцентровым, проспективным, и выполнено на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ.

В работе проведено исследование проб выдыхаемого воздуха у 125 человек в возрасте от 22 до 95 лет. Все включенные в исследование лица были разделены на исследуемую и контрольную группы. Исследуемую группу представили больные с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком полости рта, гортани и гортаноглотки T1-4N0-3M0 стадии, ранее не получавшие специальное противоопухолевое лечение — 78 человек.

В исследуемой группе со злокачественной патологией преобладали пациенты мужского пола (n = 52; 67 %). Средний возраст пациентов исследуемой группы составил 61 год.

В свою очередь исследуемая группа была разделена на две подгруппы: больные I–II стадией — 32 пациента; больные III–IV стадией — 46 пациентов. Информация по взятым пробам в исследуемой группе представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы — пациенты со злокачественными новообразованиями верхних дыхательных путей

Характеристики группы	Количество — n (%)
Мужчины	52 (67 %)
Женщины	26 (33 %)
Локализация:	
Полость рта	44 (56 %)
Гортань	29 (37 %)
Гортаноглотка	5 (7 %)
Стадии	
I–II стадия	32 (41 %)
III–IV стадия	46 (59 %)
Всего	78 (100 %)

Table 1. Baseline characteristics of patients with upper respiratory tract malignancies (n=78)

Characteristic	n (%)
Male	52 (67 %)
Female	26 (33 %)
Tumor Location:	
Oral cavity	44 (56 %)
Larynx	29 (37 %)
Hypopharynx	5 (7 %)
Disease Stage:	
Stage I–II	32 (41 %)
Stage III–IV	46 (59 %)
Total	78 (100 %)

В контрольную группу вошли 47 человек без наличия злокачественной патологии (анамнестически и на основании ранее проведённого дообследования, если таковое проводилось) на момент проведения исследования. Факт наличия злокачественного образования в анамнезе, а также проведение любого лечения по поводу злокачественной опухолевого процесса, возраст до 18 лет, острый инфекционный процесс, проведение антибактериальной терапии, беременность или кормление грудью являлись критериями исключения из контрольной группы. В контрольной группе распределение по полу было практически равным: мужской пол — 24 (51 %), женский пол — 23 (49 %). Средний возраст участников контрольной группы составил 46 лет.

Пробы выдыхаемого воздуха в исследуемой и контрольной группах забирались в специальный пластиковый стерильный мешок объемом 5 л, как в утренние часы, сразу после пробуждения (до приема еды и использования средства личной гигиены, чистки зубов и курения), так и на фоне привычного образа жизни, питания и гигиены без ограничения перед сдачей пробы. Авторами данной работы ранее проведено исследование, которое подтвердило отсутствие влияния способа забора проб выдыхаемого воздуха на результаты газоаналитического анализа [10].

Измерение отдельных компонентов газовой смеси в выдыхаемом воздухе проб пациентов, включенных в исследование, осуществлялось с помощью разработанного авторами исследования мультисенсорного газоаналитического комплекса, размещенного в отдельном помещении [11, 12].

При формировании наборов проб для экспериментов 1 и 2 из общего числа — 125, особое внимание уделялось их сбалансированности и равномерному распределению количества проб между подгруппами и внутри каждой отдельной подгруппы по возрасту, полу, стадиям опухолевого процесса, варианту забора проб (утренние часы и на фоне привычного образа жизни) и наличию дополнительных факторов риска (курение, сопутствующие заболевания). В результате «балансировки» общее количество проб выдыхаемого воздуха для каждого отдельного эксперимента разное и отличается от общего числа проб всего исследования.

На каждого исследуемого заполнялось информированное согласие и фиксировались основные исходные критерии: возраст, пол, локализация и стадия опухолевого процесса, гистологический тип, возможные сопутствующие заболевания.

В качестве метода статистического анализа в исследовании применялась нейронная сеть с архитектурой многослойный персептрон. На вход искусственной нейронной сети подавались массивы значений, соответствующие каждой отдельной группе обследуемых людей (классу). Массивы значений в свою очередь представляли собой оцифрованные значения сигналов с полупроводниковых неселективных газовых сенсоров, входящих в состав газоаналитического комплекса.

Оценка эффективности нейросетевой классификации проб выдыхаемого воздуха в экспериментах проводилась методом анализа ROC-кривой при проведении перекрестной проверки, в рамках которой также определялись показатели специфичности и чувствительности для 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В рамках данной работы и эксперимента 1 проводилась оценка возможности классификации проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и от пациентов с раком верхних дыхательных путей всех стадий. Характеристики групп добровольцев, участвующих в эксперименте 1 приведены в табл. 2 (см. приложение онлайн).

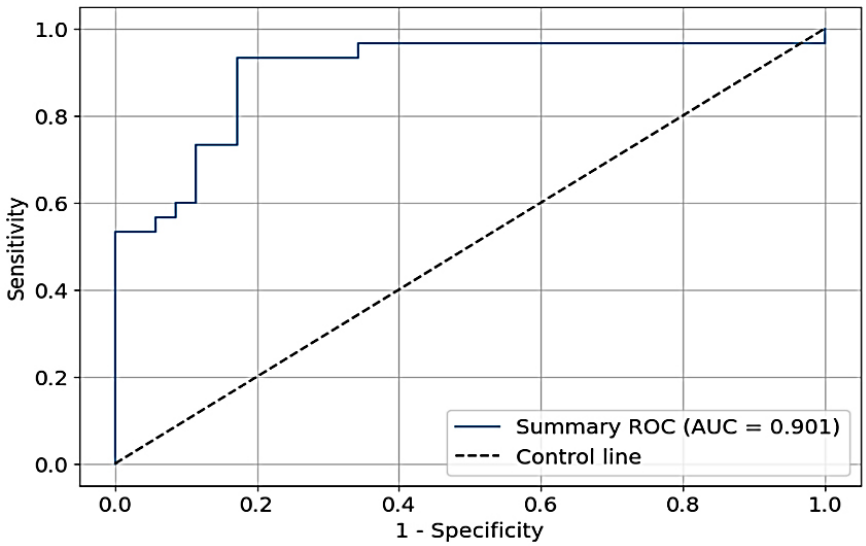


Рис. 1. График ROC-кривой по оценке качества обучения нейросетевого классификатора проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и пациентов с раком верхних дыхательных путей всех (I–IV) стадий
Fig. 1. ROC curve analysis of neural network performance for differentiating healthy volunteers from patients with upper respiratory tract cancer (Stages I–IV) using exhaled breath analysis

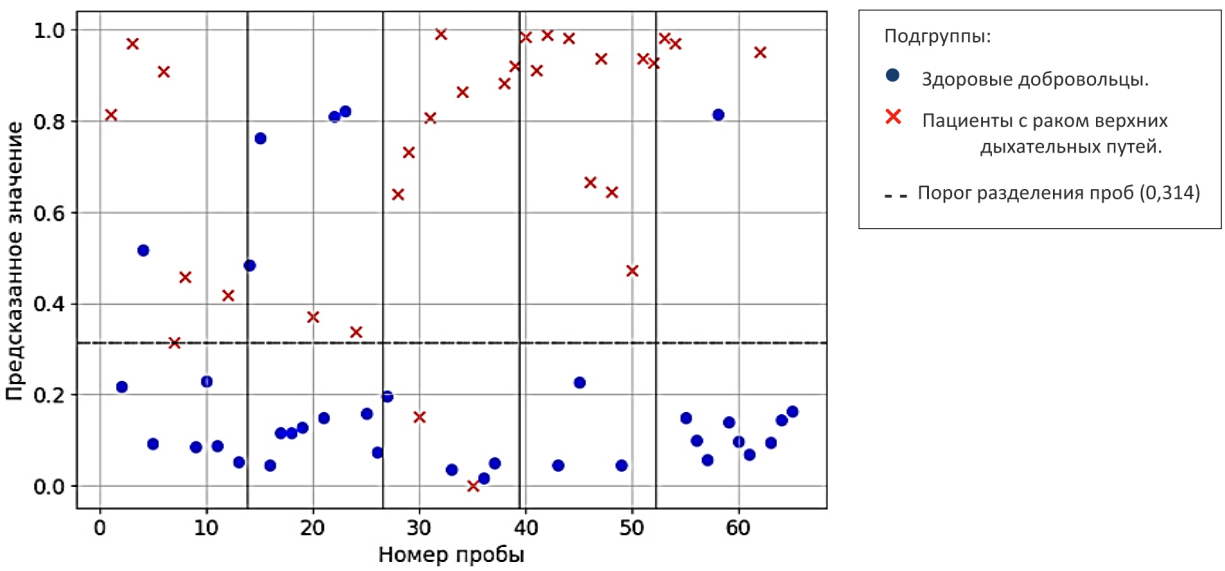


Рис. 2. Диаграмма распределения проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и пациентов с раком верхних дыхательных путей всех (I–IV) стадий
Fig. 2. Distribution of exhaled breath samples from healthy volunteers and patients with upper respiratory tract cancer (stages I–IV)

Значение достигнутой точности нейросетевого классификатора, по результатам серии из 50 выполненных опытов, составило 88 % (95 % ДИ [79 %, 95 %]), чувствительности — 93 % (95 % ДИ [82 %, 100 %]), специфичности — 83 % (95 % ДИ [69 %, 95 %]). Значение параметра AUC, по результатам серии опытов, составило 0,901 (95 % ДИ [0,805, 0,975]) (см. рис. 1). Это говорит о наличии признака дифференцирования и обеспечения возможности эффективной работы нейронной сети для классификации набора проб выдыхаемого воздуха.

В наборы данных для дифференцируемых подгрупп, с целью создания сопоставимых групп, вошли 35 проб выдыхаемого воздуха от здоровых добровольцев и 30 проб от пациентов с раком верхних дыхательных путей. На рис. 2 представлены результаты проверки в виде диаграммы распределения проб от здоровых добровольцев и пациентов с раком верхних дыхательных путей.

В ходе оценки качества работы нейросетевого классификатора проводилась перекрестная проверка и определен оптимальный порог классификации на уровне 0,314, который обеспечивает установление равномерного баланса между ложноотрицательными (ЛО) и ложноположительными (ЛП) результатами при разном количестве проб в подгруппах. Оптимальный порог

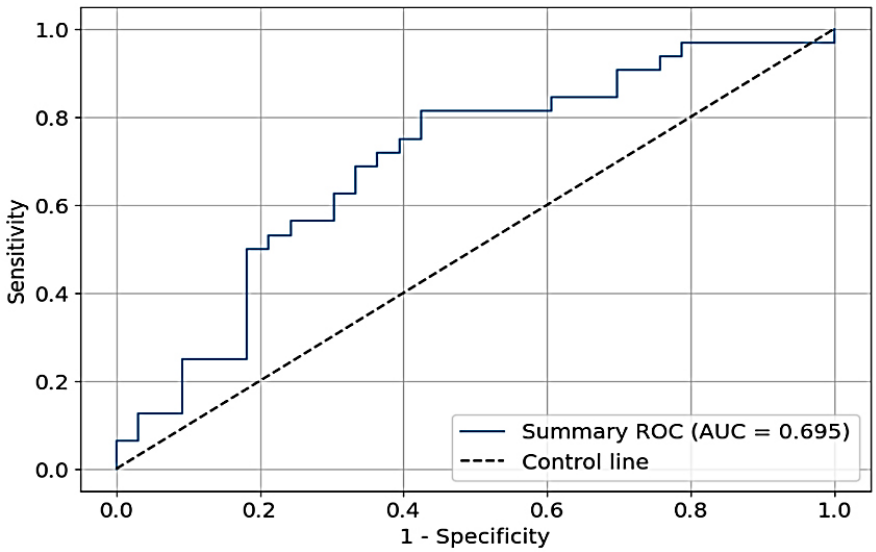


Рис. 3. График ROC-кривой по оценке качества обучения нейросетевого классификатора проб выдыхаемого воздуха от пациентов с раком верхних дыхательных путей I–II и III–IV стадий

Fig. 3. ROC curve graph for assessing the quality of training of a neural network classifier of exhaled air samples from patients with upper respiratory tract cancer stages I–II and III–IV

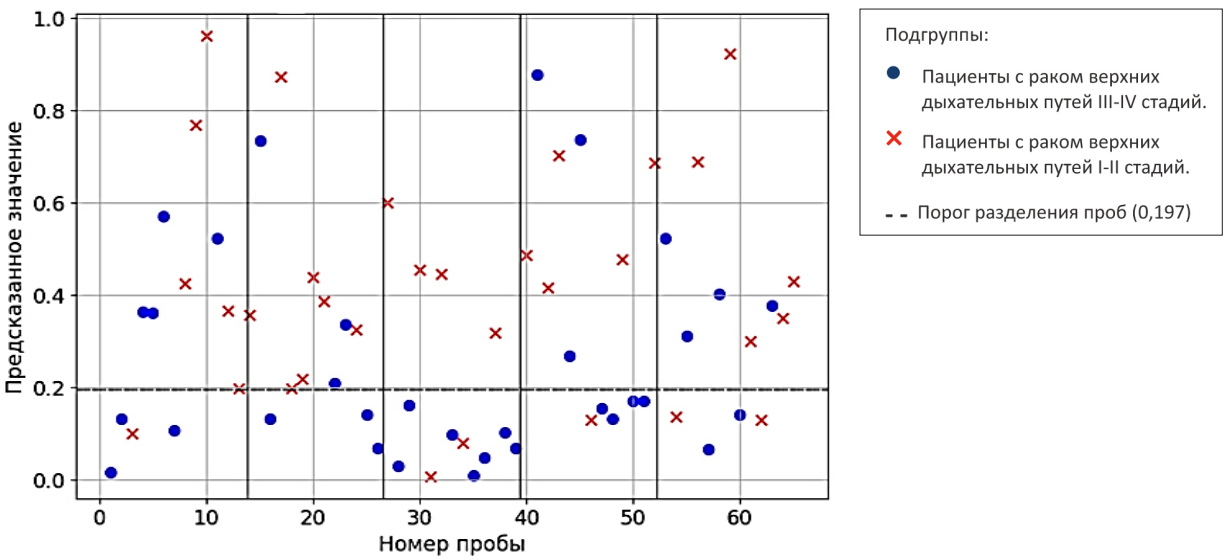


Рис. 4. Диаграмма распределения проб выдыхаемого воздуха от пациентов с раком верхних дыхательных путей ранних (I–II) и распространённых (III–IV) стадий

Fig. 4. Distribution of exhaled breath samples from patients with early-stage (I–II) versus advanced-stage (III–IV) upper respiratory tract cancer

разделения проб определен по табл. 3 (см. приложение онлайн), в которой приведены значения специфичности и чувствительности при различных порогах разделения проб.

Полученные результаты эксперимента 1 подтверждают наличие глобальных признаков дифференциации проб выдыхаемого воздуха от пациентов с раком верхних дыхательных путей всех (I–IV) стадий и здоровых добровольцев.

В ходе исследования проводился эксперимент 2 по оценке возможности выявления пациентов с раком верхних дыхательных путей на ранних стадиях. Характеристики групп добровольцев, участвующих в эксперименте 2, приведены в табл. 4 (см. приложение онлайн).

Значение достигнутой точности нейросетевого классификатора, по результатам серии выполненных опытов, составило 69 % (95 % ДИ [57 %, 81 %]), чувствительности — 81 % (95 % ДИ [68 %, 94 %]), специфичности — 58 % (95 % ДИ [41 %, 73 %]). Значение параметра AUC, по результатам серии опытов, составило 0,695 (95 % ДИ [0,565, 0,814]), как показано на рис. 3. Это говорит о наличии слабого признака дифференциации и сравнительно низкой точности работы нейронной сети для классификации проб выдыхаемого воздуха от пациентов с раком верхних дыхательных путей ранних (I–II) и распространённых (III–IV) стадий при использовании данных только о составе выдыхаемого воздуха.

В наборы данных для дифференциации подгрупп вошли 32 пробы выдыхаемого воздуха от пациентов с раком верхних дыхательных путей I–II стадий и 33 пробы от пациентов III–IV стадий. На рис. 4 представлены результаты проверки в виде диаграммы распределения проб от здоровых добровольцев и пациентов больных раком верхних дыхательных путей.

Для оценки качества работы нейросетевого классификатора в эксперименте 2 определен оптимальный порог разделения проб на уровне 0,197. Значение оптимального порога определено по табл. 5 (см. приложение онлайн), в которой приведена зависимость специфичности и чувствительности от различных порогов разделения проб.

При применении метода диагностики рака верхних дыхательных путей по анализу выдыхаемого воздуха и эффективного выявления пациентов с ранними стадиями значение порога разделения проб в классификаторе эксперимента 2 может выбираться, исходя из повышения его чувствительности (см. табл. 5, приложение онлайн). В этом случае он должен работать последовательно с общим классификатором (эксперимент 1), у которого порог разделения проб здоровых добровольцев и пациентов со всеми стадиями заболевания должен определяется на уровне оптимального значения для обеспечения высокой точности диагностики на своем этапе.

Обсуждение

Ранняя диагностика злокачественных опухолей полости рта, гортани и глотки имеет решающее значение для улучшения прогноза и эффективности лечения [14]. Частое выявление опухолей гортани, полости рта и глотки на поздних стадиях связано с не специфичностью ранних симптомов (осиплость, дисфагия, хронический кашель или першением) [4, 6]. Также следует отметить, что в настоящее время не существует широкомасштабных скрининговых программ выявления рака верхних дыхательных путей на ранних стадиях, как, например, для рака молочной железы или шейки матки. С целью ранней диагностики опухолей верхних дыхательных путей используются стандартные и общепринятые методы обследования (клинический осмотр, эндоскопический осмотр, лучевые и морфологические методы диагностики), которые, как правило, ориентированы на лица из группы риска при появлении подозрительных клинических симптомов [15]. Также следует указать и низкую осведомленность врачей первичного звена (терапевты, семейные врачи) относительно ранних симптомов рака головы и шеи, недостаточное внимание к рутинному осмотру полости рта и глотки во время общих медицинских осмотров. Данные факты усугубляются низкой осведомленностью населения о влиянии модифицирующих факторов риска развития рака верхних дыхательных путей (курение, алкоголь, ВПЧ). Опухоли данной локализации часто распространены среди населения с низким социально-экономическим статусом, что может быть связано с худшим доступом к медицинским услугам и менее здоровым образом жизни [6].

Ввиду чего одним из способов решения проблемы ранней эффективной диагностики опухолей верхних дыхательных путей, на ряду с повышением осведомленности населения и медицинских работников относительно факторов риска и ранних симптомов развития злокачественных опухолей, может стать направление по разработке современных диагностических подходов с применением доступных, неинвазивных и эффективных методов ранней диагностики [16, 17].

В своём исследовании мы использовали метод диагностики, основанный на детекциии высокоспецифичных биомаркеров опухолевого процесса в выдыхаемом воздухе и их последующем комплексном анализе. Основная концепция диагностики рака верхних дыхательных путей по анализу газового состава выдыхаемого воздуха была основана на том, что злокачественные клетки обладают измененным метаболизмом, что приводит к продукции и выделению в кровь и, соответственно, в выдыхаемый воздух, определенных летучих органических соединений или летучих биомаркеров, отсутствующих или присутствующих в иных концентрациях у здоровых людей. Эти соединения могут быть продуктами аномальных биохимических путей, окислительного стресса, воспалительных процессов или распада опухолевых клеток [8, 9, 18]. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха является привлекательным подходом, поскольку он неинвазивен, дешев, относительно прост в выполнении и может быть применен для широкого скрининга населения.

В данной работе мы оценивали эффективность разработанного нами газоаналитического аппарата и искусственной нейронной сети при исследовании образцов выдыхаемого газа, полученных у больных раком полости рта, рото- и гортаноглотки, а также гортани ранних (I–II) и распространённых (III–IV) стадий.

Разработанный авторами данной работы мультисенсорный газоаналитический комплекс включал в себя 24 датчика для детекции различных летучих соединений, в т. ч. специфичных для опухолей головы и шеи — альдегиды (ацетальдегид, гексаналь, нонаналь), кетоны (ацетон, 2-бутанон), азотсодержащие соединения (аммиак, метиламин), углеводороды (изопрен, н-декан) и сернистые соединения (сероводород, диметилсульфид).

Заключение

Проведённое исследование продемонстрировало показатели точности, специфичности и чувствительности разработанного метода диагностики всех стадий рака верхних дыхательных путей — 88 % (95 % ДИ [79 %, 95 %]), 83 % (95 % ДИ [69 %, 95 %]) и 93 % (95 % ДИ [82 %, 100 %]) соответственно. Не менее важным являются полученные результаты о возможности диагностики рака верхних дыхательных путей на ранних (I–II) стадиях, которые продемонстрировали точность, специфичность и чувствительность — 69 % (95 % ДИ [57 %, 81 %]), 58 % (95 % ДИ [41 %, 73 %]) и 81 % (95 % ДИ [68 %, 94 %]) соответственно.

Можно заключить, что анализ газового состава выдыхаемого воздуха является перспективной областью исследований в онкодиагностике, особенно в части улучшения и развития для выявления ранних стадий опухолевого процесса [8, 9, 18]. Дальнейшие разработки и внедрение более чувствительных и специфичных аналитических методов и алгоритмов обработки данных, применение искусственного интеллекта и машинного обучения для многофакторного анализа данных, а также проведение масштабных клинических испытаний могут привести к созданию доступного и эффективного инструмента для ранней диагностики злокачественных опухолей верхних дыхательных путей и других локализаций, что в конечном счете позволит значительного улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

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

Финансирование
Результаты получены в рамках выполнения гранта Российского научного фонда № 23-15-00177.
Funding
This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 23-15-00177).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 3а от 25.03.2020). 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 Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 3a, March 25, 2020). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов
Кульбакин Д.Е. — анализ и интерпретация данных, обработка материала, подготовка статьи, научное редактирование;
Чернов В.И. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Смолина Е.А. — набор клинического материала, обработка результатов;
Чойнзонов Е.Л. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
Федорова И.К. — набор клинического материала, обработка результатов;
Обходская Е.В., Обходский А.В. — разработка и технический дизайн аппаратной базы, интерпретация результатов;
Цхай В.О. — набор клинического материала, обработка результатов;
Родионов Е.О., Миллер С.В. — анализ и интерпретация данных, обработка материала, набор клинического материала;
Лаконкин В.С. — обработка результатов;
Сачков В.И. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contributions
Kulbakin D.E. — data analysis and interpretation, material processing, manuscript preparation, scientific editing;
Chernov V.I. — study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content;
Smolina E.A. — clinical data collection, results processing;
Choynzonov E.L. — study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content;
Fedorova I.K. — clinical data collection, results processing;
Obkhodskaya E.V., Obkhodskiy A.V. — hardware system development and technical design, results interpretation;
Tshai V.O. — clinical data collection, results processing;
Rodionov E.O., Miller S.V. — data analysis and interpretation, material processing, clinical data collection;
Lakonkin V.S. — results processing;
Sachkov V.I. — study analysis, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 262(илл.).-ISBN: 978-5-85502-297-1. [Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 262(ill.).-ISBN: 978-5-85502-297-1 (In Rus)].
2. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(1): 12-49.-DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21820.
3. Laura Q.M., Chow, L.Q. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382, 60-72.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715.
4. Johnson D.E., Burtness B., Leemans C.R., et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6, 1-22.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3.
5. Schutte H.W., Heutink F., Wellenstein D.J., et al. Impact of time to diagnosis and treatment in head and neck cancer: A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162, 446-457.-DOI: https://doi.org/10.1177/0194599820906387.

6. Patterson R.H., Fischman V.G., Wasserman I., et al. Global burden of head and neck cancer: Economic consequences, health, and the role of surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162: 296-303.-DOI: https://doi.org/10.1177/0194599819897265.
7. Johnson D.E., Burtness B., Leemans C.R., et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6: 92.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3.
8. Abderrahman B. Exhaled breath biopsy: A new cancer detection paradigm. *Future Oncol*. 2019; 15: 1679-1682.-DOI: https://doi.org/10.2217/fon-2019-0091.
9. Belizário J.E., Faintuch J., Malpartida M.G. Breath biopsy and discovery of exclusive volatile organic compounds for diagnosis of infectious diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 10: 564194.-DOI: https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.564194.
10. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К., et al. Оптимизация диагностики рака верхних дыхательных путей на основе газоанализа выдыхаемого воздуха. *Онкохоли головы и шеи*. 2024; 14(3): 14-21.-DOI: https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21. [Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Fedorova I.K., et al. Optimization of upper respiratory tract cancer diagnosis method based on exhaled breath gas analysis. *Opukholi Golovy i Shei = Head and Neck Tumors*. 2024; 14(3): 14-21.-DOI: https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-3-14-21 (In Rus)].
11. Chernov V.I., Choynzonov E.L., Kulbakin D.E., et al. Cancer diagnosis by neural network analysis of data from semiconductor sensors. *Diagnostics*. 2020; 10(9): 677.-DOI: https://doi.org/10.3390/diagnostics10090677.
12. Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Федорова И.К., et al. Неинвазивная диагностика злокачественных новообразований верхних дыхательных путей на основе анализа маркеров в выдыхаемом воздухе. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22(6): 7-15.-DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15. [Kulbakin D.E., Choynzonov E.L., Fedorova I.K., et al. Non-invasive diagnosis of upper airway malignancies based on the analysis of markers in exhaled air. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(6): 7-15.-DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-6-7-15 (In Rus)].
13. Pezzotti N., Lelieveldt B.P.F., Maaten L. van der, et al. Approximated and user steerable tSNE for progressive visual analytics. *IEEE Trans Vis Comput Graph*. 2016; 23(7): 1077-2626.-DOI: https://doi.org/10.1109/tvcg.2016.2570755.
14. Kumar P., Gupta S., Das B.C. Saliva as a potential non-invasive liquid biopsy for early and easy diagnosis/prognosis of head and neck cancer. *Transl Oncol*. 2024; 40: 101827.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101827.
15. Guenette J.P. Radiologic evaluation of the head and neck cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021; 35: 863-873.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.05.001.
16. Idrees M., Farah C.S., Sloan P., et al. Oral brush biopsy using liquid-based cytology is a reliable tool for Oral cancer screening: A cost-utility analysis: Oral brush biopsy for oral cancer screening. *Cancer Cytopathology*. 2022; 130(9): 740-748.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncy.22599.
17. Kok R., van Schaijik B., Johnson N.W., et al. Breath biopsy, a novel technology to identify head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Dis*. 2023; 29(8): 3034-3048.-DOI: https://doi.org/10.1111/odi.14305.
18. Haripriya P., Rangarajan M., Pandya H.J. Breath VOC analysis and machine learning approaches for disease screening: a review. *J Breath Res*. 2023; 17(2).-DOI: https://doi.org/10.1088/1752-7163/acb283.

Поступила в редакцию / Received / 26.06.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 08.09.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Денис Евгеньевич Кульбакин / Denis E. Kulbakin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3089-5047; eLibrary SPIN: 3898-9456; Researcher ID (WOS): D-1151-2012; Author ID (Scopus): 55534205500.

Владимир Иванович Чернов / Vladimir I. Chernov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8753-7916; eLibrary SPIN: 6301-3612; Researcher ID (WOS): AAG-6392-2020; AuthorID (Scopus): 7201429550.

Екатерина Алексеевна Смолина / Ekaterina A. Smolina / ORCID ID: 0009-0003-3509-8706.

Евгений Лхамацыренович Чойнзонов / Evgeny L. Choynzonov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3651-0665; eLibrary SPIN: 2240-8730; Researcher ID (WOS): P-1470-2014; Author ID (Scopus): 6603352329.

Ирина Казановна Федорова / Irina K. Fedorova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7540-8532; eLibrary SPIN: 2761-7650; AuthorID (Scopus): 57574273000.

Елена Владимировна Обходская / Elena V. Obkhodskaya / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0708-7765; eLibrary SPIN: 7284-7941; Researcher ID (WOS): E-4297-2014; Author ID (Scopus): 55830396600.

Артём Викторович Обходский / Artem V. Obkhodskiy / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3996-0573; eLibrary SPIN: 3502-6532; Researcher ID (WOS): A-6040-2014; Author ID (Scopus): 57188992238.

Владислав Олегович Цхай / Vladislav O. Tskhay / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-3257-9002; eLibrary SPIN: 6296-4573; ResearcherID (WOS): JWP-7896-2024.

Евгений Олегович Родионов / Evgeny O. Rodionov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4980-8986; eLibrary SPIN: 7650-2129; Researcher (WOS): B-7280-2017; Author ID (Scopus): 57189622130.

Сергей Викторович Миллер / Sergey V. Miller / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5365-9840; eLibrary SPIN: 6510-9849; Researcher ID (WOS): C-8970-2012; Author-ID (Scopus): 56525429400.

Владислав Сергеевич Лаконкин / Vladislav S. Lakonkin / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-4008-1012; Researcher ID (WOS): NOE-5489-2025.

Виктор Иванович Сачков / Victor I. Sachkov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7866-274X; eLibrary SPIN: 5661-0546; Researcher ID (WOS): E-4291-2014; Author ID (Scopus): 23009839000.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2500

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 618.19-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2500

© *С.Н. Тамкович[1,2,3], Н.В. Юнусова[4], Д.А. Сваровский[4], Т.А. Штам[5], И.В. Кондакова[4], А.Л. Чернышова[1,3]*

Уровень экзосомальных протеасом как перспективный маркер для дифференцирования больных с мастопатией и раком молочной железы методом «жидкостной биопсии»

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт онкологии и нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация
[2]Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация
[3]Институт медицины и медицинских технологий Новосибирского государственного университета, г. Новосибирск, Российская Федерация
[4]Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
[5]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина Ленинградской обл., Российская Федерация

© *Svetlana N. Tamkovich[1,2,3], Natalia V. Yunusova[4], Dmitry A. Svarovsky[4], Tatiana A. Shtam[5], Irina V. Kondakova[4], Alyona L. Chernyshova[1,3]*

Exosomal Proteasome Levels as a Potential Biomarker for Differentiating Mastopathy from Breast Cancer via Liquid Biopsy

[1]Institute of Oncology and Neurosurgery, E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation
[2]Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, the Russian Federation
[3]Institute of Medicine and Medical Technologies, Novosibirsk State University, Novosibirsk, the Russian Federation
[4]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, the Russian Federation
[5]National Research Center “Kurchatov Institute”, Gatchina, the Russian Federation

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией среди женщин. Недостатки маммографии и УЗИ, а также отсутствие чувствительных биомаркеров, позволяющих надежно дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы, приводят к неоправданным биопсиям и тревоге пациенток.

Цель. Оценка уровня 20S-протеасом в экзосомах крови пациенток с мастопатией и РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включены образцы крови клинически здоровых женщин (n = 20), больных диффузной дисгормональной дисплазией молочной железы (n = 20) и РМЖ ($T_1N_0M_0$, n = 20). Экзосомы из плазмы и цельной крови выделены ультрацентрифугированием и охарактеризованы проточной цитометрией и трековым анализом. После характеризации общего спектра белков экзосом уровень 20S-протеасомы определяли с помощью вестерн-блоттинга.

Результаты. Показано, что 20S-протеасомы в составе экзосом не проявляют химотрипсин- и каспазаподобной активностей, однако их уровень статистически значимо повышен в экзосомах плазмы и цельной крови больных РМЖ, причем в экзосомах крови этот показатель выше, чем в экзосомах плазмы. Полученные данные позволяют

Introduction. Breast cancer (BC) remains the most prevalent malignancy among women worldwide. Limitations in mammography and ultrasound sensitivity, combined with the absence of reliable biomarkers for distinguishing benign from malignant breast lesions, frequently result in unnecessary biopsies and patient distress.

Aim. To quantify 20S proteasome levels within blood-derived exosomes from patients with mastopathy and BC.

Materials and Methods. The study included blood samples from clinically healthy women (n = 20), patients with diffuse dyshormonal breast dysplasia (n = 20), and BC patients (T1N0M0, n = 20). Exosomes were isolated from plasma and whole blood via ultracentrifugation and characterized using flow cytometry and nanoparticle tracking analysis. Following comprehensive exosomal protein profiling, 20S proteasome levels were quantified through Western blot analysis.

Results. 20S proteasomes within exosomes demonstrated neither chymotrypsin-like nor caspase-like enzymatic activity. However, their expression levels were significantly elevated in both plasma and whole blood exosomes from BC patients, with whole blood exosomes showing higher concentrations than plasma-derived exosomes. These findings suggest BC

предположить, что развитие РМЖ связано с переносом субъединиц 20S-протеасомы в составе экзосом крови от клеток-доноров к клеткам-реципиентам.

Выводы. Полученные данные подтверждают возможность использования уровня 20S-протеасом для дифференцирования больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы.

Ключевые слова: экзосомы; 20S-протеасома; плазма; рак молочной железы; мастопатия; жидкостная биопсия

Для цитирования: Тамкович С.Н., Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Штам Т.А., Кондакова И.В., Чернышова А.Л. Уровень экзосомальных протеасом как перспективный маркер для дифференцирования больных с мастопатией и раком молочной железы методом «жидкостной биопсии». Вопросы онкологии. 2025; 71(6): 1340-1350.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2500

progression involves intercellular transfer of 20S proteasome subunits via blood exosomes from donor to recipient cells.

Conclusion. Quantification of 20S proteasome levels in circulating exosomes shows potential for differentiating between benign and malignant breast diseases.

Keywords: exosomes; 20S-proteasome; plasma; breast cancer; mastopathy; liquid biopsy

For Citation: Svetlana N. Tamkovich, Natalia V. Yunusova, Dmitry A. Svarovsky, Tatiana A. Shtam, Irina V. Kondakova, Alyona L. Chernyshova. Exosomal proteasome levels as a potential biomarker for differentiating mastopathy from breast cancer via liquid biopsy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1340-1350.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2500

✉ Контакты: Тамкович Светлана Николаевна, tamkovich_sn@meshalkin.ru

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 г. в мире было зарегистрировано 2 308 897 новых случаев РМЖ и 666 000 смертей, связанных с этим заболеванием [1], причем за последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости на 13,75 % (с 45,75 на 100 000 населения в 2010 г. до 47,39 в 2020 г.) [2]. Поскольку вовремя диагностированное злокачественное новообразование (ЗНО) лучше поддается лечению и имеет большую вероятность ремиссии, одной из актуальных задач молекулярной онкологии является идентификация высокоточных биомаркеров, позволяющих выявить РМЖ на начальных стадиях. Принимая во внимание, что 39 % больных РМЖ в России являются женщинами трудоспособного возраста и из них более 50 % впервые выявленных в течение первого года получают инвалидность [3, 4], ранняя диагностика РМЖ снизит социально-экономическое бремя в РФ путем уменьшения затрат на оказание медицинской помощи, выплату пенсий по инвалидности и пособий по временной утрате трудоспособности.

Диагностика ЗНО с использованием «жидкостной биопсии» имеет такие преимущества перед тканевой биопсией, как минимальная инвазивность, возможность серийного взятия крови, более полное отражение гетерогенности опухоли [5], а также способность выявлять новообразования в анатомически недоступных областях [6]. Биомаркеры, которые можно обнаружить с помощью «жидкостной биопсии», включают циркулирующие опухолевые клетки [7], экзосомы [8, 9] и нуклеиновые кислоты в составе белковых комплексов [10].

Экзосомы — небольшие (30–150 нм) мембранные внеклеточные везикулы (ВВ), имеющие на своей поверхности тетраспанины CD9, CD63, CD81, которые высвобождаются во внеклеточную среду после слияния мультивезикулярных телец с плазматической мембраной [11]. Секретируемые раковыми клетками экзосомы переносятся кровью и лимфой и могут быть обнаружены в организме далеко от места локализации родительских клеток [12]. Показано, что экзосомы в крови стабильны в течение длительного времени и участвуют в ключевых физиологических процессах посредством горизонтального переноса РНК и белков, влияя как на развитие первичной опухоли, так и на отдаленное метастазирование [13]. В функциональной активности экзосомальных белков значимую роль играют протеазы и, в частности, 20S-протеасомы [14].

Протеасомы, обладающие трипсинподобной, химотрипсинподобной и каспазаподобной активностями, играют важную роль во внутриклеточной деградации белков, что обуславливает их важную роль в возникновении и развитии злокачественных новообразований [15]. Показано, что протеасомы участвуют в регуляции пролиферации, апоптоза, миграции клеток, транскрипции генов и иммунного ответа, разрушая или активируя белки — компоненты сигнальных путей, факторы транскрипции и другие функционально значимые молекулы [16]. Показано, что экзосомы переносят между клетками 20S-протеасомы, однако не ясно, имеет ли уровень этих протеолитических комплексов диагностическую ценность.

В данной статье мы провели сравнительное исследование уровня 20S-протеасом в экзосомах, полученных из плазмы и цельной крови здоровых женщин, пациенток с мастопатией и РМЖ для оценки возможности использования данного молекулярного груза везикул для жидкостной биопсии.

Материалы и методы

Образцы крови женщин получены в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина. Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ.

От каждого участника получено письменное информированное согласие, исследование одобрено локальным этическим комитетом. Образцы крови (по 9 мл), собранные путем венепункции в вакутейнеры, содержащие K_3ЭДТА, хранили при 4 °C и обрабатывали в ближайший час.

Экзосомы из плазмы и из цельной крови 20 клинически здоровых женщин (средний возраст — 44 ± 4 года), 20 больных с диффузной дисгормональной дисплазией молочной железы (средний возраст — 42 ± 3 года) и 20 первичных больных люминальным РМЖ (табл. 1, средний возраст — 56 ± 2 года) выделяли методом комбинации ультрафильтрации и ультрацентрифугирования [17]. Образцы экзосом ресуспендировали в 200 мкл фосфатно-солевого буфера (10 мМ фосфатный буфер, 0,15 М NaCl, pH 7,5) (ФБ), замораживали в жидком азоте и хранили при –80 °C.

Размер и концентрацию внеклеточных везикул (ВВ) определяли методом анализа траектории наночастиц с использованием NanoSight 382 NS300 (Malvern, Великобритания), как описано ранее [18]. Для анализа полученных данных использовали программное обеспечение NTA analytical software version 2.3 (NanoSight Ltd., Великобритания).

Типирование экзосом на характерные поверхностные белки экзосом CD9, CD24, CD63, CD81 проводили методом проточной цитофлуориметрии с иммобилизованными антителами на латексных частицах [17]. Цитофлюориметрия была выполнена на проточном цитофлюориметре FACS Canto II (США). В выделенной популяции экзосом анализировали медиану интенсивности флюоресценции в сравнении с изотипическим контролем (BD bioscience) и отрицательными контролями (латексные частицы, покрытые антителами + антитела против экзосом).

Химотрипсин- и каспазаподобную активность протеасом определяли в экзосомах путем гидролиза специфических флуорогенных пептидов Suc-LLVY-AMC (Sigma) [19] и Z-Leu-Leu-Glu-AMC (Sigma) [19, 20] соответственно. Предварительно был выполнен лизис везикул. Около 30 мкл экзосом лизировали добавлением 7 мкл буфера, содержащего 0,125 М Трис-HCl, pH 7,8, 0,75 М NaCl, 0,5 % SDS, 5 % Тритон X-100) и 3 мкл коктейля ингибиторов протеаз (1,3 мМ апротинина (Sigma, США), 0,33 мМ пепстатина А (ICN, США), 1 мкг/мл лейпептина (ICN, США)) с последующей инкубацией в течение 1,5 ч на льду; далее центрифугировали при 14 000 g, супернатант использовали для оценки ферментативной активности.

Реакционная смесь содержала 20 мМ Трис-HCl (pH 7,5), 1 мМ ДТТ, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ АТФ и 30 мкм специфического пептида. Реакцию проводили при 37 °C в течение 20 мин и останавливали добавлением 1 %-ного раствора SDS. Интенсивность флуоресценции оценивали при длине волны возбуждения 380 нм и длине волны испускания 440 нм (флуориметр VersaFluor™, Bio-Rad). В качестве контроля для каждого образца ставилась проба, где в реакционную смесь

Таблица 1. Характеристика больных РМЖ

		No (%)
Инфильтративная протоковая карцинома		20 (100 %)
Стадия (TNM)	T1	20 (100 %)
	N0	20 (100 %)
	M0	20 (100 %)
Люминальный В подтип	HER-2 положительный	5 (25 %)
	HER-2 отрицательный	15 (75 %)
Степень злокачественности	II	20 (100 %)
Общее количество пациенток		20 (100 %)

Table 1. Characteristics of Breast Cancer (BC) Patients

		No. (%)
Infiltrative ductal carcinoma		20 (100 %)
Stage (TNM)	T1	20 (100 %)
	N0	20 (100 %)
	M0	20 (100 %)
Luminal B subtype	HER-2 positive	5 (25 %)
	HER-2 negative	15 (75 %)
Grade of malignancy	II	20 (100 %)
Total number of patients		20 (100 %)

вместе с лизированными ВВ добавляли специфический ингибитор протеасом MG132 (Sigma). Расчет удельной химиотрипсин- и каспазаподобной активности выполнялся с учетом разницы между флюоресценцией пробы с субстратом и пробы с субстратом и ингибитором.

Определение уровня 20S-протеасомы в составе экзосом проводили после разделения белка электрофорезом в полиакриламидном геле и последующего вестерн-блоттинга с использованием специфических поликлональных кроличьих антител к α- и β-субъединицам 20S-протеасомы человека (ab22673, Abcam, Великобритания). В частности, 30 мкл экзосом лизировали, как указано выше, смешивали с буфером для нанесения образцов и нагревали 7 мин при 95 °C. Для разделения белков использовали 12 %-ный додецилсульфат-содержащий полиакриламидный гель. В качестве стандартной смеси белков для определения масс использовали набор маркеров PageRuler Prestained Protein Ladder (10–180 кДа, Thermo Scientific, США). После разделения белки переносили с геля на PVDF-мембрану (0,45 мкм, Immobylon, Millipore, США). Визуализацию белковых пятен в гелях осуществляли методом окрашивания нитратом серебра с сульфатом натрия [21].

Для оценки уровня 20S-протеасомы в составе экзосом PVDF-мембрану блокировали 5 %-ным обезжиренным молоком, а затем последовательно инкубировали в течение 1 ч с антителами против 20S-протеасомы (Anti-Proteasome 20S α + β subunit antibody (ab22673, Abcam, Великобритания), разведение 1 : 2000), и в течение 1 ч со вторичными козьими антителами против кроличьих антител, конъюгированными с пероксидазой хрена (Santa Cruz Biotechnology, Великобритания), разведение 1 : 5000). После трехкратной промывки связавшиеся антитела детектировали с помощью системы детекции вестерн-блоттинга Amersham ECL-Plus (Amersham, США) и системы визуализации ChemiDoc Touch (Bio-Rad, США) по протоколу производителя. Денситометрию изображений проводили с помощью программы ImageJ. Относительное содержание 20S-протеасомы нормализовали по уровню экзосомального CD9. Исследование выполнено на оборудовании ЦКП «Медицинская геномика» (Томский НИМЦ, Томск).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0. Все данные представляли в виде медиан с межквартильными размахами или средних значений со стандартными ошибками. Для оценки различий использовался U-критерий Манна — Уитни. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Чувствительность и специфичность были рассчитаны на основе характеристических кривых (ROC-кривых).

Результаты

Для оценки уровня 20S-протеасомы в составе экзосом плазмы и экзосом крови клинически здоровых женщин (n = 20), больных с диффуз-

Таблица 2. Данные анализа траектории наночастиц при характеризации экзосом*

Источник экзосом среднее		Размер ВВ, нм		Концентрация ВВ, ×107 ВВ/мл	
		SD	медиана	интервал	
Здоровые женщины	плазма	120	63	16,1	8–21
	кровь	115	70	26,4	10–24
Больные с мастопатией молочной железы	плазма	96	43	24,4	20–136
	кровь	139	91	42,3	31–123
Больные люминальным РМЖ	плазма	103	45	31,9	21–183
	кровь	108	55	57,1	43–122

*Приведены средние значения для трех образцов, каждый из которых оценен в трех повторах.

Table 2. Nanoparticle Trajectory Analysis Data from Exosome Characterization*

Source of exosomes Mean		Size EVs, nm		Concentration of EVs, ×107 EVs/ml	
		SD	Median	Interval	
Healthy females	plasma	120	63	16.1	8–21
	blood	115	70	26.4	10–24
Benign breast tumor patients	plasma	96	43	24.4	20–136
	blood	139	91	42.3	31–123
Luminal breast cancer patients	plasma	103	45	31.9	21–183
	blood	108	55	57.1	43–122

*Values represent the mean of three independent samples, each analyzed in triplicate.

ной дисгормональной дисплазией молочной железы (n = 20) и первичных больных люминальным РМЖ (n = 20), ВВ выделяли комбинацией ультрафильтрации и ультрацентрифугирования. Аликвоты полученных образцов использовали для характеризации в соответствии с требованиями Общества по исследованию ВВ (по размеру — анализ траектории частиц, по поверхностным маркерам — проточная цитометрия), а также для определения каталитической активности (флуоресцентный анализ) и уровня 20S-протеасомы (электрофорез и вестерн-блоттинг).

Для подтверждения экзосомальной природы выделенных ВВ использовали анализ траектории наночастиц и проточную цитометрию. При помощи анализа траекторий наночастиц установлено, что размер ВВ в образцах не превышает 150 нм (рис. 1, табл. 2). Кроме того, было установлено, что концентрация ВВ статистически значимо возрастает в плазме и крови больных РМЖ по сравнению с контрольными группами ($p < 0,05$ для всех случаев, рис. 1, табл. 2).

Выделенные ВВ также были исследованы на наличие экзосомальных маркеров (CD9, CD24, CD63 и CD81) с помощью проточной цитометрии. Для этого ВВ, адсорбированные на шариках, покрытых антителами к CD9, были окрашены флуоресцентно мечеными антителами к рецепторам семейства тетраспанинов CD63 и CD81, а также рецептору CD24. Не выявлено статистически значимых отличий в представленности маркерных белков CD9, CD24, CD63 и CD81 на поверхности ВВ (рис. 2). Таким образом, размер ВВ в диапазоне до 150 нм и наличие характерных белков-маркеров на их поверхности позволяет отнести полученные ВВ к экзосомам.

Для сравнения спектра молекулярного веса белков в составе циркулирующих в крови экзосом на первом этапе белки были проанализированы при помощи белкового электрофореза (рис. 3). Показано, что в составе экзосом присутствуют белки с молекулярной массой от 10 до 170 кДа, с преобладающими мажорными компонентами 25–100 кДа. Тем не менее, концентрация и спектр экзосомальных белков онкологических больных отличаются от таковых для здоровых доноров. В частности, только в экзосомах плазмы здоровых женщин и больных с мастопатией были выявлены белки с молекулярной массой 10 кДа, а в экзосомах плазмы и экзосомах цельной крови больных с мастопатией и РМЖ — белки 13 кДа (рис. 3).

Показано, что химотрипсин- и каспазаподобная активности протеасом во всех образцах экзосом плазмы и экзосом цельной крови были ниже уровня детекции (данные не представлены).

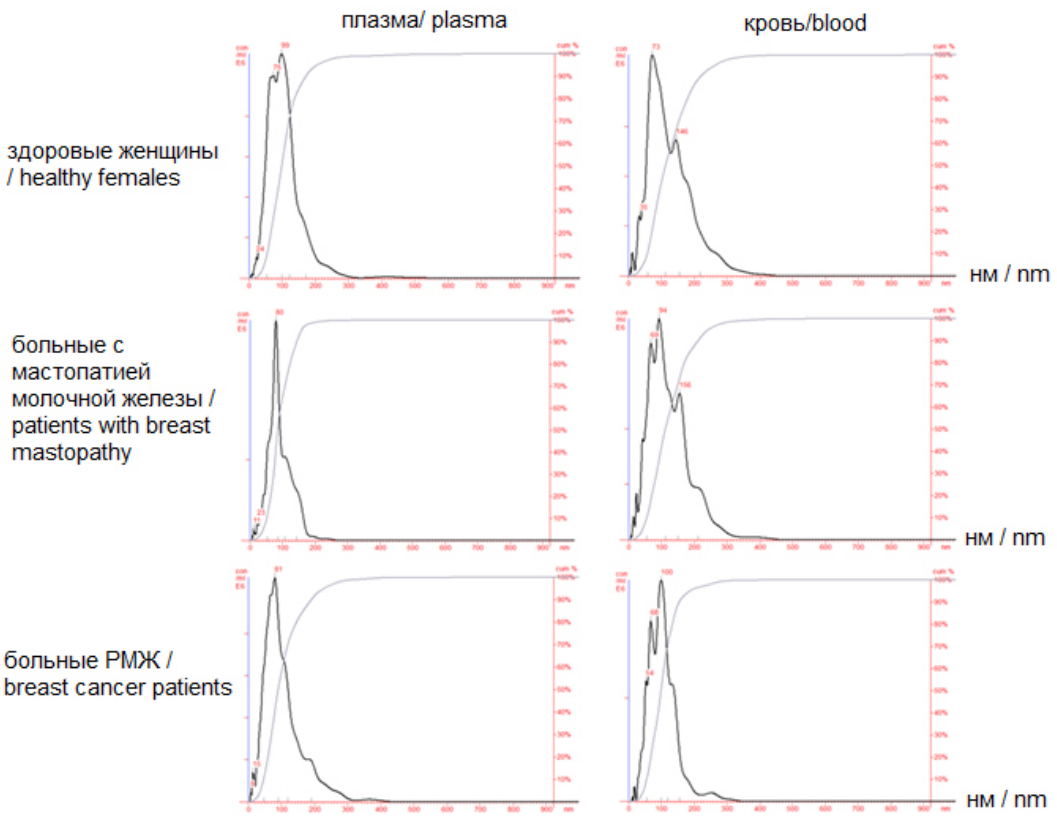


Рис. 1. Данные анализа траектории частиц. Приведены репрезентативные графики для ВВ плазмы и ВВ крови здоровых женщин, больных с мастопатией молочной железы и больных РМЖ

Fig. 1. Nanoparticle tracking analysis. Representative size distribution of plasma and whole blood extracellular vesicles profiles from healthy females, patients with breast mastopathy, and breast cancer patients

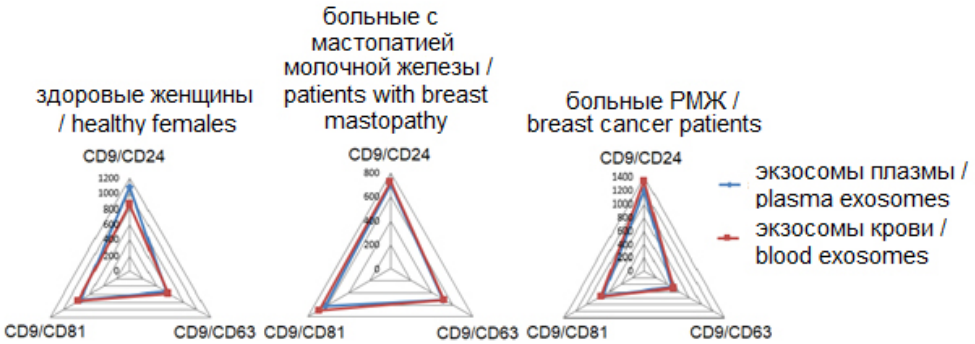


Рис. 2. Уровни CD 24, CD63 и CD81 на CD 9-положительных экзосомах плазмы и экзосомах цельной крови здоровых женщин, больных с мастопатией и больных РМЖ. Данные представлены в виде средней интенсивности флуоресценции трех повторов

Fig. 2. CD24, CD63, and CD81 levels on CD9-positive plasma-derived and whole blood-derived exosomes from healthy females, mastopathy patients, and breast cancer patients. Mean fluorescence intensity ± SD, n = 3 replicates

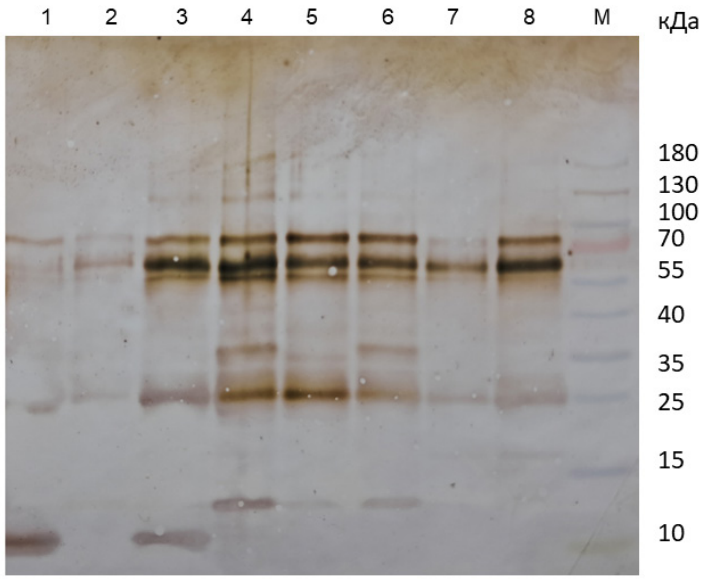


Рис. 3. Анализ белков экзосом, выделенных из плазмы и из цельной крови здоровых женщин, больных с мастопатией и больных РМЖ. Белки разделяли SDS-диск электрофорезом, переносили на нитроцеллюлозную мембрану и окрашивали коллоидным серебром. M — маркер молекулярного веса белков PageRuler Prestained Protein Ladder (10–180 кДа, Thermo Scientific); 1 — белки экзосом плазмы здоровой женщины; 2 — белки экзосом цельной крови здоровой женщины; 3 — белки экзосом плазмы крови больной с мастопатией; 4 — белки экзосом цельной крови больной с мастопатией; 5, 7 — белки экзосом плазмы крови больной РМЖ; 6, 8 — белки экзосом цельной крови больной РМЖ

Fig. 3. Analysis of exosomal proteins isolated from plasma and blood of healthy females, patients with breast mastopathy and breast cancer patients. The proteins were separated by SDS-PAGE, transferred to a nitrocellulose membrane, and stained with colloidal silver. M — molecular weight protein marker PageRuler Prestained Protein Ladder (10-180 kDa, Thermo Scientific); 1 — exosomal proteins of healthy female plasma; 2 — exosomal proteins of healthy female whole blood; 3 — exosomal proteins of mastopathy patient plasma; 4 — exosomal proteins of mastopathy patient whole blood; 5, 7 — exosomal proteins of breast cancer patient plasma; 6, 8 — exosomal proteins of breast cancer patient whole blood

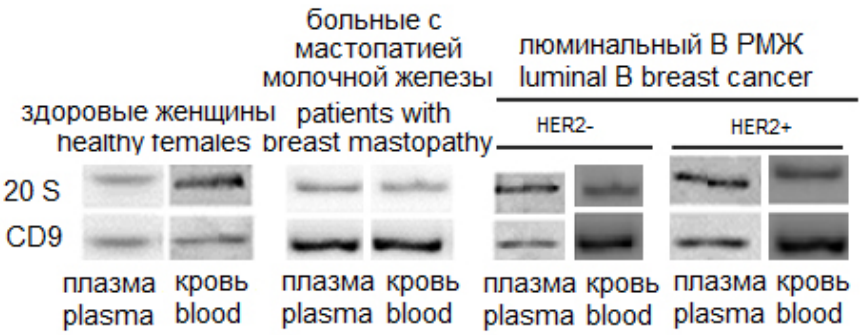


Рис. 4. Уровень 20S-протеасомы в экзосомах плазмы и экзосомах крови здоровых женщин, больных с мастопатией и больных РМЖ. Вестерн-блоттинг с использованием антител против α- и β-субъединиц протеасомы 20S и CD9 в качестве внутреннего контроля

Fig. 4. The level of 20S-proteasome in plasma exosomes and whole blood exosomes of healthy females, patients with breast mastopathy and breast cancer patients. Western blot detection using antibodies against the α and β subunits of the 20S proteasome and CD9 served as loading control

Таблица 3. Уровень 20S-протеасомы в составе экзосом в плазмы и экзосом цельной крови здоровых женщин и женщин с заболеваниями молочной железы*

Источник экзосом		Уровень 20S протеасомы (α + β), усл.ед. среднее ± ошибка среднего
Здоровые женщины	плазма	1,00
	кровь	1,15 ± 0,13
Больные с мастопатией молочной железы	плазма	1,81 ± 0,34*
	кровь	1,20 ± 0,33
Больные люминальным РМЖ	плазма	2,13 ± 0,17*
	кровь	2,28 ± 0,46**

*Статистически значимые отличия в плазме по сравнению с нормой, $p < 0,05$, ** статистически значимые отличия в крови по сравнению с нормой, $p < 0,05$.

Table 3. Level of 20S Proteasome in Plasma and Whole Blood Exosomes from Healthy Females and Patients with Breast Diseases*

Source of exosomes		20S proteasome level (α + β), units mean ± SE
Healthy females	plasma	1.00
	blood	1.15 ± 0.13
Benign breast tumor patients	plasma	1.81 ± 0.34*
	blood	1.20 ± 0.33
Luminal breast cancer patients	plasma	2.13 ± 0.17*
	blood	2.28 ± 0.46**

*Statistically significant difference in plasma compared to the norm (healthy females), $p < 0.05$
**Statistically significant difference in whole blood compared to the norm (healthy females), $p < 0.05$

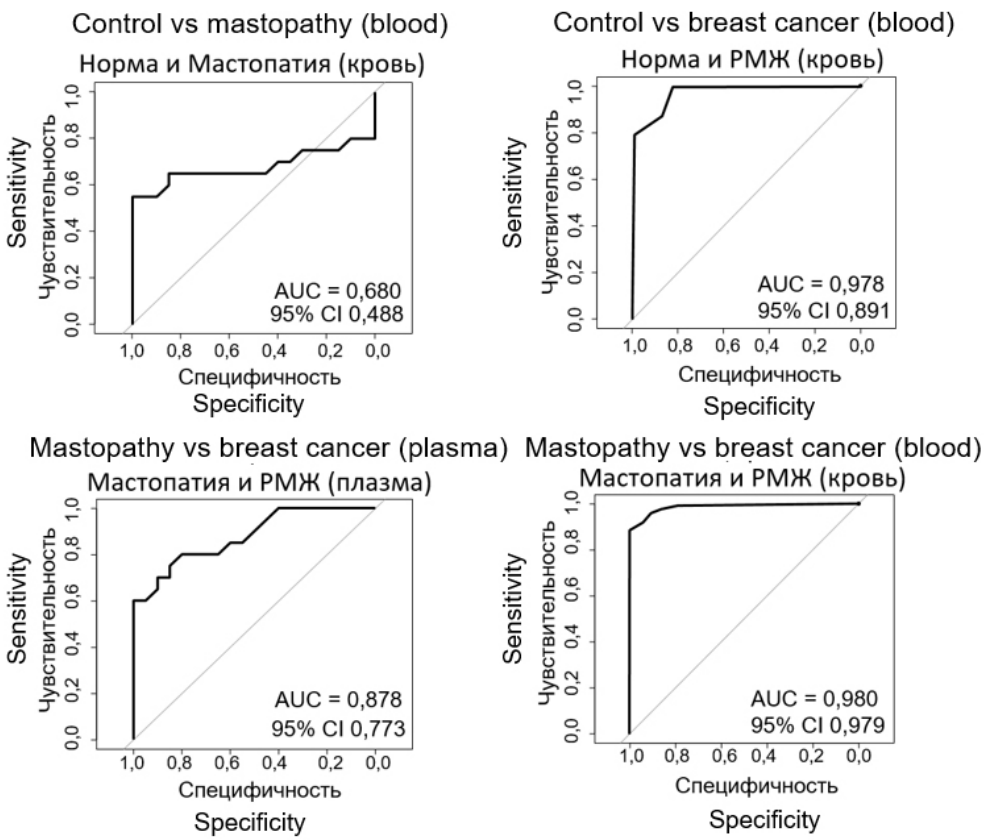


Рис. 5. ROC-анализ уровня 20S-протеасомы экзосом плазмы и экзосом крови больных РМЖ.
А — клинически здоровые женщины в качестве контрольной группы; Б — больные мастопатией молочной железы в качестве контрольной группы. Примечание: AUC — область под кривой; рисунок выполнен авторами

Fig. 5. ROC curve analysis of the 20S-proteasome level of plasma exosomes and whole blood exosomes of breast cancer patients.
А — healthy females as a control group; Б — patients with breast mastopathy as a control group. Note: AUC — area under the curve; the figure was created by the authors

Уровень 20S-протеасом был статистически значимо повышен как в экзосомах плазмы, так и экзосомах цельной крови больных РМЖ по сравнению со здоровыми женщинами (в 2,1 и 2 раза соответственно, $p < 0,05$) (рис. 4, табл. 3). У больных с мастопатией молочной железы по сравнению со здоровыми женщинами уровень 20S-протеасом статистически значимо повышен в экзосомах плазмы (в 1,8 раза, $p < 0,05$), но при этом не отличается в экзосомах цельной крови (рис. 4, табл. 3).

Для ROC-анализа данных уровня 20S-протеасом в экзосомах плазмы и экзосомах крови больных РМЖ в качестве контрольных групп выступали группа клинически здоровых женщин и группа больных с мастопатией молочной железы. Показано, что оценка уровня 20S-протеасом в экзосомах плазмы позволяет дифференцировать больных с мастопатией молочной железы и больных РМЖ с чувствительностью 87,8 и специфичностью 98,2 %, а при использовании экзосом крови — 96,7 и 97,3 % соответственно (рис. 5). Кроме того, уровень данного маркера в составе экзосом крови позволяет различать здоровых женщин и больных с мастопатией молочной железы с чувствительностью 68,0 и специфичностью 87,2 %, а здоровых женщин и больных РМЖ — 89,1 и 98,8 % соответственно (рис. 5). Таким образом, наибольшей диагностической ценностью обладает уровень 20S-протеасом в экзосомах крови.

Обсуждение

Злокачественные новообразования молочной железы представляют собой наиболее распространенную онкологическую патологию среди женщин. За последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости на 13,75 % (с 45,75 на 100 000 населения в 2010 г. до 47,39 в 2020 г.) [2], при этом 24 % первично выявленных больных с РМЖ имеют III–IV стадии заболевания [22]. Данное обстоятельство связано с его бессимптомным развитием, несвоевременным обращением пациенток к специалистам, тенденцией к более раннему старту злокачественного новообразования, а также недостатками инструментальных методов анализа и отсутствием чувствительных биомаркеров. Развитие методов молекулярной биологии и биохимии позволяет надеяться на внедрение в обозримом будущем выявления злокачественных новообразований с помощью жидкостной биопсии [11].

В данной работе проведено сравнительное исследование уровня 20S-протеасом в экзосомах, полученных из плазмы и цельной крови здоровых женщин, пациенток с мастопатией и РМЖ для оценки возможности использования данного молекулярного груза ВВ для жидкостной биопсии. Установлено, что выделенные ультрафильтрацией и ультрацентрифугированием ВВ из плазмы и из крови имеют сопоставимый размер и представленность характерных белков в короне, что согласуется с литературными данными [11]. Выявленное статистически значимое увеличение концентрации ВВ в плазме и крови больных РМЖ по сравнению с контрольными группами также согласуется с рядом исследований [11].

Анализ спектра молекулярных масс белков экзосом с помощью диск-электрофореза и окраски белков коллоидным серебром на мембране показал универсальность мажорных белков экзосом (аналогичные данные были получены при протеомном исследовании экзосом плазмы крови больных колоректальным раком, плоскоклеточными карциномами головы и шеи и раком легкого [17]). Идентичность большинства мажорных экзосомальных белков как в норме, так и при заболеваниях молочной железы вероятно объясняется общими механизмами генерации данных ВВ, а также наличием в кровотоке экзосом не только из патологически измененных, но и из нормальных клеток [23].

Ранее было показано, что активность 20S-протеасом в опухолевой ткани выше, чем в нетрансформированной ткани [24]. В данной работе впервые было продемонстрировано отсутствие каталитической активности протеасом в составе циркулирующих в крови экзосом, что может свидетельствовать о переносе в составе экзосом ингибитора 20S-протеасомы, защищающего молекулярный груз ВВ от протеолиза. Поскольку ранее было показано, что ингибиторы протеасом обладают иммуносупрессивным действием [25, 26], можно также предположить, что именно этот компонент экзосом обуславливает иммуносупрессивное действие опухолевых экзосом.

Несмотря на небольшую выборку в данном пилотном исследовании (в сумме — 60 человек), полученные сведения о статистически значимо повышенном уровне 20S-протеасом как в экзосомах плазмы, так и экзосомах цельной крови больных РМЖ по сравнению со контрольной группой, согласуются с нашим предыдущим исследованием, в котором было показано, что 20S-протеасомы в составе экзосом не обладают каталитической активностью, а их уровень в плазме крови больных с колоректальным раком выше, чем у пациентов с колоректальным полипом [27].

Известно, что для регуляции реакций в клетке убиквитин-протеасомная система обеспечивает протеолиз большей части внутриклеточных белков, а также быстрое удаление поверхностных рецепторов клетки, в том числе эстрогеновых,

например в ответ на гормональную стимуляцию [19]. После переноса в клетки-реципиенты с помощью экзосом-неактивных протеасом в комплексе с ингибитором диссоциация такого комплекса может приводить к изменению клеточного метаболизма с усилением черт злокачественности.

Заключение

Таким образом, полученные данные демонстрируют возможность дискриминации здоровых женщин, больных с незлокачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы по уровню 20S-протеасом в составе экзосом плазмы и экзосом цельной крови. Выявленное увеличение уровня 20S-протеасом в составе экзосом при РМЖ свидетельствует о недооцененной роли экзосом цельной крови в развитии злокачественных новообразований.

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

Финансирование
Исследование выполнено в рамках темы НИР НИИ онкологии Томского НИМЦ FGWM-2022-0019.
Funding
This study was supported by research grant FGWM-2022-0019 from the Cancer Research Institute at Tomsk National Research Medical Center.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, протокол № 2 от 26.02.2025. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All study procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2013). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the E.N. Meshalkin National Medical Research Center (Protocol No. 2, February 26, 2025). Written informed consent was obtained from all individual participants.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Тамкович С.Н. — идея публикации, выделение экзосом, оценка спектра белков экзосом с помощью электрофореза, оценка каталитической активности 20S-протеасомы, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Юнусова Н.В. — анализ поверхностных белков проточной цитометрией, оценка уровня 20S-протеасомы, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Сваровский Д.А. — анализ чувствительности и специфичности анализа, постоение ROC-кривых;
Штам Т.А. — анализ размера и концентрации везикул;
Кондакова И.В. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование;
Чернышова А.Л. — разработка дизайна исследования, научное редактирование.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
All authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.
Tamkovich S.N.: Study conception, exosome isolation, electrophoretic protein analysis, 20S proteasome activity assessment, manuscript drafting, data analysis and interpretation.
Yunusova N.V.: Flow cytometry analysis, 20S proteasome quantification, manuscript drafting, data analysis and interpretation.
Svarovsky D.A.: Diagnostic accuracy analysis, ROC curve construction.
Shtam T.A.: Vesicle size and concentration analysis.
Kondakova I.V.: Literature review, technical editing.
Chernyshova A.L.: Study design, scientific editing.
All authors approved the final version of the article before publication, expressed their consent to be responsible for all aspects of the work, implying the proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263. -DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21834.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38572751.
2. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021; 252 (Ил.).-ISBN: 978-5-85502-268-1.-URL: https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2021.pdf. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021; 252 (ill.).-ISBN: 978-5-85502-268-1.-URL: https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2021.pdf (in Rus)].
3. Игнатьева В.И., Грецова О.П., Стенина М.Б., et al. Социально-экономическое бремя рака молочной железы в РФ. *Медицинские технологии*. 2016; 4: 32-49.-EDN: XUXYQX.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=28283208. [Ignatieva V.I., Gretsova O.P., Stenina M.B., et al. The socioeconomic burden of breast cancer in the Russian Federation. *Medical Technologies*. 2016; 4: 32-49.-EDN: XUXYQX.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=28283208 (in Rus)].
4. Winters S., Martin C., Murphy D., Shokar N.K. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017; 151: 1-32.-DOI: https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096890.
5. Alimirzaie S., Bagherzadeh M., Akbari M.R. Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. *Clin Genet*. 2019; 95:

643-660.-DOI: https://doi.org/10.1111/cge.13514.-URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.13514.

6. Cohen J.D., Li L., Wang Y., et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018; 359: 926–930.-DOI: https://doi.org/10.1126/science.aar3247. URL: https://www.science.org/doi/10.1126/science.aar3247.
7. Ye Q., Ling S., Zheng S., Xu X. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer*. 2019; 18: 114.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-019-1043-x.-URL: https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-019-1043-x.
8. Tay T.K.Y., Tan P.H. Liquid biopsy in breast cancer: A focused review. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;1 45: 678-686.-DOI: https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0559-RA.-URL: https://meridian.allenpress.com/aplm/article/145/6/678/427493/Liquid-Biopsy-in-Breast-Cancer-A-Focused-Review.
9. Aakel N., Mohammed R., Fathima A., et al. Role of exosome in solid cancer progression and its potential therapeutics in cancer treatment. *Cancer Med*. 2025; 14: e70941.-DOI: https://doi.org/10.1002/cam4.70941.-URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.70941.
10. Tutanov O., Tamkovich S. The influence of proteins on fate and biological role of circulating DNA. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 13.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23137224.-URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/13/7224.
11. Shefer A., Yalovaya A., Tamkovich S. Exosomes in breast cancer: involvement in tumor dissemination and prospects for liquid biopsy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 8845.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23168845.-URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/8845.
12. Whiteside T.L. The potential of tumor-derived exosomes for noninvasive cancer monitoring: an update. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018; 18(12): 1029-1040.-DOI: https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1544494.-URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737159.2018.1544494.
13. Jia Y., Chen Y., Wang Q., et al. Exosome: emerging biomarker in breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(25): 41717-41733.-DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.16684.-URL: https://www.oncotarget.com/article/16684/text.
14. Юнусова Н.В., Тугутова Е.А., Тамкович С.Н., Кондакова И.В. Роль тетраспанинов и протеаз экзосом в опухолевой прогрессии. *Биомедицинская химия*. 2018; 64(2): 123-133. -DOI: https://doi.org/10.18097/PBMC20186402123.-EDN: UPNJPO.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=34959591. [Yunusova N.V., Tugutova E.A., Tamkovich S.N., Kondakova I.V. The role of tetraspanins and exosome proteases in tumor progression. *Biomedical Chemistry*. 2018; 64(2): 123-133. -DOI: https://doi.org/10.18097/PBMC20186402123.-EDN: UPNJPO.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=34959591 (in Rus)].
15. Mofers A., Pellegrini P., Linder S., D'Arcy P. Proteasome-associated deubiquitinases and cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(4): 635-53.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10555-017-9697-6.-URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-017-9697-6.
16. Кондакова И.В., Юнусова Н.В., Спирина Л.В., et al. Связь активности внутриклеточных протеиназ с содержанием локомоторных белков в тканях первичных опухолей и метастазах при раке яичников. *Биоорганическая химия.* 2014; 40: 735–742.-DOI: https://doi.org/10.1134/s1068162014060089.-URL: https://link.springer.com/article/10.1134/S1068162014060089. [Kondakova I.V., Yunusova N.V., Spirina L.V., et al. Association between intracellular proteinase activities and the content of locomotor proteins in tissues of primary tumors and metastases of ovarian cancer. *Russ J Bioorg Chem*. 2014; 40: 735–742.-DOI: https://doi.org/10.1134/s1068162014060089.-URL: https://link.springer.com/article/10.1134/S1068162014060089 (in Rus)].
17. Тамкович С.Н., Юнусова Н.В., Сомов А.К., et al. Сравнительный субпопуляционный анализ экзосом плазмы крови больных злокачественными новообразованиями. *Биомедицинская химия.* 2018; 64 (1): 110–114. -DOI: https://doi.org/10.18097/PBMC20186401110. EDN: VDEYSP. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=32469710. [Tamkovich S.N., Yunusova N.V., Somov A.K., et al. Comparative subpopulation analysis of exosomes in blood plasma of patients with malignant neoplasms. *Biomedical Chemistry*. 2018; 64 (1): 110–114. -DOI: https://doi.org/10.18097/PBMC20186401110. EDN: VDEYSP. URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=32469710 (in Rus)].
18. Konoshenko M., Sagaradze G., Orlova E., et al. Total blood exosomes in breast cancer: Potential role in crucial steps of tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(19): 7341.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21197341.-URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7341.
19. Tecalco-Cruz A.C., Ramírez-Jarquín J.O. Mechanisms that increase stability of estrogen receptor alpha in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2017; 17: 1–10.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.07.015.-URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526820916302087?via%20%3Dihub.
20. Sannino S., Brodsky J.L. Targeting protein quality control pathways in breast cancer. *BMC Biol.* 2017; 15: 109.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12915-017-0449-4.-URL: https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-017-0449-4.
21. Галь Э., Медьеши Г., Верецкеи Л. Электрофорез в разделении биологических макромолекул. М.: Мир. 1982; 446.-URL: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_1115053. [Gal E., Medgyesi G., Veretsekai L. Electrophoresis in the separation of biological macromolecules. Moscow: Mir. 1982; 446.-URL: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_1115053 (In Rus)].
22. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал.* 2023; 22: 5-13. EDN: PESHHL.-DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=54888843. [Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. The State of cancer care in russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22: 5-13. EDN: PESHHL.-DOI: https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=54888843 (In Rus)].
23. Tutanov O., Orlova E., Proskura K., et al. Proteomic analysis of blood exosomes from healthy females and breast cancer patients reveals an association between different exosomal bioactivity on non-tumorigenic epithelial cell and breast cancer cell migration *in vitro*. *Biomolecules.* 2020; 10(4): 495.-DOI: https://doi.org/10.3390/biom10040495.-URL: https://www.mdpi.com/2218-273X/10/4/495.
24. Shashova E.E., Lyupina Y.V., Glushchenko S.A., et al. Proteasome functioning in breast cancer: Connection with clinical-pathological factors. *PLoS ONE*. 2014; 9

(10): e109933. -DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109933.-URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0109933.

25. Berges C., Haberstock H., Fuchs D., et al. Proteasome inhibition suppresses essential immune functions of human CD4+ T cells. *Immunology*. 2008; 124: 234–246. -DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02761.x.-URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2567.2007.02761.x.
26. Moran E., Carbone F., Augusti V., et al. Proteasome inhibitors as immunosuppressants: Biological rationale and clinical experience. *Semin Hematol*. 2012; 49: 270–276.-DOI: https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2012.04.004.-URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0037196312000273?via%20%3Dihub.
27. Yunusova N.V., Zambalova E.A., Patysheva M.R., et al. Exosomal protease cargo as prognostic biomarker in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021; 22: 861–869.-DOI: https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.3.861.-URL: https://journal.waocp.org/article_89525.html.

Поступила в редакцию / Received / 24.09.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 27.10.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 05.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Светлана Николаевна Тамкович / Svetlana N. Tamkovich / ORCID ID: http://orcid.org/0000-0001-7774-943X; eLibrary SPIN: 6462-3700; Researcher ID (WOS): G-9790-2013; Author ID (Scopus): 7801643574.

Наталья Валерьевна Юнусова / Natalia V. Yunusova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4595-4177; eLibrary SPIN: 3513-1888; Author ID (Scopus): 558006.

Дмитрий Андреевич Сваровский / Dmitry A. Svarovsky / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8985-009X; eLibrary SPIN: 4131-8608; Author ID (Scopus): 57417248900.

Татьяна Александровна Штам / Tatiana A. Shtam / ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-0651-4785; eLibrary SPIN: 3738-8187; Author ID (Scopus): 95878.

Ирина Викторовна Кондакова / Irina V. Kondakova / ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-0947-8778; eLibrary SPIN: 9338-4149; Author ID (Scopus): 349081.

Алена Леонидовна Чернышова / Alyona L. Chernyshova / ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8194-2811; eLibrary SPIN: 2522-7513; Author ID (Scopus): 557924. Reseacher ID (WOS): C-8608-2012.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.351-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2539

© *К.В. Козубова[1,2], Е.А. Бусько[1,2], Д.В. Нестеров[1,3], И.А. Буровик[1,2], С.С. Багненко[1,4], Р.А. Кадырлеев[1,2], Э.С. Филонова[1], В.В. Нестерова[1], П.В. Балахнин[1]*

Сравнительная оценка возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования и компьютерной томографии с контрастированием в дифференциальной диагностике очаговых поражений печени у пациентов с колоректальным раком

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Ksenia V. Kozubova[1,2], Katerina A. Busko[1,2], Denis V. Nesterov[1,3], Ilya A. Burovik[1,2], Sergey S. Bagnenko[1,4], Roman A. Kadyrleev[1,2], Elvira S. Filonova[1,2], Valerya V. Nesterova[1], Pavel V. Balakhnin[1]*

Comparative Diagnostic Performance of Multiparametric Ultrasound Versus Contrast-Enhanced Computed Tomography the Differential Diagnosis of Focal Liver Lesions in Colorectal Cancer

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, the Russian Federation
[4]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Метастатическое поражение печени является ключевым прогностическим фактором у пациентов с колоректальным раком. Точная визуализация очаговых образований печени определяет стадирование, тактику лечения и необходимость дополнительных диагностических процедур. Разные методы лучевой диагностики обеспечивают различную частоту получения специфичных паттернов визуализации, позволяющих уверенно характеризовать природу очага без дополнительных исследований. Однако влияние химиотерапии на характер паттернов и их диагностическую специфичность остается недостаточно изученным.

Цель. Сравнить частоту получения специфичной картины очаговых образований печени при серошкальном и контрастно-усиленном ультразвуковом исследовании, а также при компьютерной томографии с контрастированием у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы. Было обследовано 35 пациентов с колоректальным раком (12 не получавших химиотерапию, 23 после химиотерапии). Всем больным выполнялись нативное и контрастно-усиленное ультразвуковое исследование, а также многофазная компьютерная томография. Оценивали характер визуализируемых очагов и наличие специфичных паттернов контрастирования, позволяющих однозначно определить природу поражения.

Результаты. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) продемонстрировало наивысшую ча-

Introduction. Liver metastasis represents a critical prognostic determinant in colorectal cancer (CRC). Precise imaging characterization of focal liver lesions directly impacts staging accuracy, treatment planning, and the need for additional diagnostic procedures. While various radiological modalities yield distinct imaging patterns that enable confident lesion characterization without further studies, the effect of chemotherapy on these patterns and their diagnostic specificity remains understudied.

Aim. To compare the diagnostic yield of specific imaging features for focal liver lesions using grayscale ultrasound (US), contrast-enhanced ultrasound (CEUS), and contrast-enhanced computed tomography (CECT) in patients with CRC.

Materials and Methods. This prospective study included 35 CRC patients (12 chemotherapy-naïve, 23 post-chemotherapy). All participants underwent comprehensive imaging evaluation comprising B-mode US, CEUS, and multiphase CECT. Imaging analysis focused on lesion characterization and identification of specific enhancement patterns enabling definitive lesion classification.

Results. CEUS demonstrated superior performance in detecting specific diagnostic features compared to both grayscale

стоту получения специфичной картины. У пациентов после химиотерапии КУУЗИ сохраняло высокую специфичность паттернов контрастирования, тогда как при компьютерной томографии она снижалась до 86 %.

Выводы. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование обеспечивает максимальную частоту получения специфичной картины очаговых образований печени, сохраняя высокую диагностическую эффективность после химиотерапии. Стандартизированные паттерны контрастирования позволяют надежно дифференцировать метастазы от доброкачественных образований. Химиотерапия не снижает диагностическую эффективность контрастно-усиленного ультразвукового исследования, тогда как при компьютерной томографии специфичность паттернов уменьшается. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование может служить методом выбора первой линии для верификации очагов, выявленных при серошкальной сонографии, и альтернативой компьютерной томографии в ситуациях диагностической неопределенности или противопоказаний к проведению компьютерной томографии.

Ключевые слова: колоректальный рак; метастазы печени; контрастно-усиленное ультразвуковое исследование; компьютерная томография; диагностическая визуализация

Для цитирования: Козубова К.В., Бусько Е.А., Нестеров Д.В., Буровик И.А., Багненко С.С., Кадырлеев Р.А., Филонова Э.С., Нестерова В.В., Балахнин П.В. Сравнительная оценка возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования и компьютерной томографии с контрастированием в дифференциальной диагностике очагов печени у пациентов с колоректальным раком. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1351-1361.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2539

US and CECT. Notably, CEUS maintained high pattern specificity in the post-chemotherapy cohort, while CECT specificity declined to 86 %.

Conclusion. CEUS provides optimal diagnostic yield for characterizing focal liver lesions while maintaining consistent performance post-chemotherapy. Standardized contrast enhancement patterns enable reliable metastasis-benign differentiation. Chemotherapy does not reduce the diagnostic effectiveness of CEUS, whereas with CT the specificity of patterns decreases. CEUS can serve as a first-line modality for lesion verification after initial US detection and as a valuable alternative to CT in cases of diagnostic uncertainty or contraindications to CT.

Keywords: colorectal cancer; liver metastases; contrast-enhanced ultrasound; computed tomography; diagnostic imaging

For Citation: Ksenia V. Kozubova, Katerina A. Busko, Denis V. Nesterov, Ilya A. Burovik, Sergey S. Bagnenko, Roman A. Kadyrleev, Elvira S. Filonova, Valerya V. Nesterova, Pavel V. Balakhnin. Comparative diagnostic performance of multiparametric ultrasound versus contrast-enhanced computed tomography the differential diagnosis of focal liver lesions in colorectal cancer. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1351-1361.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2539

✉ Контакты: Козубова Ксения Вячеславовна, dr.kozubova@yandex.ru

Введение

Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности населения, при этом течение и прогноз онкологических заболеваний во многом определяются их способностью к метастазированию. Печень занимает особое место среди органов-мишеней для отдаленных метастазов, что обусловлено ее уникальными анатомо-физиологическими особенностями: двойным кровоснабжением из печеночной артерии и воротной вены, а также развитой синусоидальной сетью, обеспечивающей замедленный кровоток и создающей условия для оседания циркулирующих опухолевых клеток.

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее частых первичных опухолей, метастазирующих в печень, поскольку венозная кровь от толстой кишки поступает через брыжеечные вены непосредственно в воротную систему печени. Синхронные метастазы в печени выявляются у 13–18 % пациентов на момент первичной диагностики [1, 2], а метахронные метастазы развиваются у 20 % пациентов после резекции первичной опухоли [2]. Метастатическое поражение печени является ключевым прогностическим фактором, определяющим исход заболевания и тактику лечения [3, 4, 5].

Точная диагностика метастазов КРР критически важна для стадирования заболевания и выбора стратегии ведения пациента. Ложноотрицательные результаты визуализации приводят к недооценке распространенности процесса, что может стать причиной выполнения нерадикальной операции или выбора неоптимального хирургического лечения. Ложноположительная диагностика влечет назначение избыточной химиотерапии с ее токсическими эффектами или отказ от потенциально излечивающей резекции печени. Развитие методов визуализации, способных с высокой точностью выявлять и характеризовать метастатическое поражение печени, является приоритетной задачей современной онкологии.

Стандартный арсенал методов лучевой диагностики очаговых образований печени включает серошкальное ультразвуковое исследование (УЗИ), многофазную компьютерную томографию (КТ с КУ), а также контрастно-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ). Каждый метод формирует характерные паттерны визуализации с различной частотой получения специфичной картины. КУУЗИ использует микропузырьковые контрастные агенты, циркулирующие исключительно в сосудистом русле, что позволяет в режиме реального времени оценивать васкуляризацию

очагов во всех фазах контрастирования [6]. КТ с КУ обеспечивает высокое пространственное разрешение и возможность количественной оценки накопления контраста, формируя специфичные паттерны для различных типов образований, однако имеет чувствительность 64–84 % [7, 8]. Паттерны контрастирования метастазов могут широко варьировать [9], а химиотерапия-ассоциированные изменения дополнительно затрудняют интерпретацию [10]. Серошкальное УЗИ обладает ограниченной чувствительностью в выявлении метастазов печени по сравнению с контрастными методами визуализации [9]. Важным фактором, влияющим на качество визуализации, является предшествующая химиотерапия, которая может вызывать стеатоз, синусоидальную обструкцию и воспалительные изменения паренхимы печени, потенциально снижая частоту получения специфичных паттернов [10, 11].

Специфичные паттерны характеризуются патогномоничными признаками, позволяющими однозначно определить характер поражения. Представления о характере васкуляризации метастазов КРР различаются в зависимости от метода визуализации. При КТ с КУ большинство метастазов КРР традиционно считаются гиповаскулярными образованиями, демонстрирующими слабое накопление контрастного вещества в артериальную фазу [10, 12, 13]. Для метастазов КРР при КУУЗИ характерно разнообразие паттернов контрастирования в артериальную фазу: в 40–42 % случаев наблюдается периферическое кольцевидное накопление контраста с гипоконтрастным центром, в 58 % — диффузное гиперконтрастное усиление различной степени выраженности [14, 15]. Характерным диагностическим признаком метастазов является быстрое и полное вымывание контраста в портальную и позднюю венозную фазы, независимо от типа артериального усиления [6, 15]. Неспецифичные паттерны представляют собой атипичные варианты накопления и вымывания контраста, не соответствующие классическим описаниям, что создает диагностическую неопределенность и затрудняет принятие клинического решения. Такие ситуации требуют дополнительных исследований, динамического наблюдения или инвазивной биопсии для верификации диагноза.

Существующие исследования фокусируются на оценке чувствительности и специфичности различных методов визуализации в выявлении метастазов КРР в печени [8, 14, 16, 17, 18, 19, 20]. Однако частота получения специфичных паттернов визуализации, определяющих возможность однозначной интерпретации результатов исследования без необходимости дополнительных диагностических процедур, остается малоизученной проблемой. Высокая частота специфичных паттернов позволяет уверенно формулировать заключение, минимизирует диагностическую неопределенность и сокращает потребность в дополнительных исследованиях. Влияние химиотерапии на сохранение специфичности паттернов визуализации при различных методах также требует систематического изучения. Сравнительный анализ частоты получения специфичной картины очаговых образований печени при серошкальном УЗИ, КУУЗИ и КТ с КУ у пациентов с КРР до и после химиотерапии позволит определить оптимальную диагностическую стратегию для минимизации диагностической неопределенности в клинической практике. Цель исследования — сравнить частоту получения специфичной картины очаговых образований печени при серошкальном УЗИ, КУУЗИ и КТ с КУ у пациентов с КРР.

Материалы и методы

В исследование были включены 35 пациентов (11 мужчин и 24 женщины), средний возраст которых составил 60,8 ± 13,7 года (диапазон — 22–84 года), обследовавшиеся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на этапе первичной диагностики, а также находившиеся в процессе динамического наблюдения в период от года до пяти лет. Из них 12 человек ранее не получали химиотерапевтического лечения, 23 пациента обследовались в рамках динамического наблюдения после завершения комплексной терапии, включавшей химиотерапию.

Критериями включения являлись:

– наличие верифицированного КРР в анамнезе либо впервые выявленное заболевание;

– проведение УЗИ, КУУЗИ, КТ с КУ;

– подозрение на наличие очагового образования в печени по одному из методов визуализации.

Критерии исключения из исследования:

– отсутствие обследования одним или более методом лучевой диагностики по причине противопоказаний;

– наличие множественных доброкачественных поражений печени (гемангиомы, кисты), затрудняющих дифференциальную диагностику;

– ранее выполненные обширные хирургические вмешательства на печени или трансплантация печени;

– цирроз печени;

– пациенты младше 18 лет, беременные.

Серошкальное УЗИ

УЗИ печени в В-режиме проводилось поэтапно в соответствии со стандартизированным про-

токолом исследования. При выявлении очаговых изменений органа оценивались эхогенность, эхоструктура, контур, наличие гипоэхогенного ободка, отражающего возможную перифокальную реакцию.

В случаях, когда в паренхиме печени определялось несколько очаговых образований, обладающих сходными эхографическими признаками, для дальнейшего диагностического анализа в качестве «репрезентативного» выбирался очаг, наиболее доступный для визуализации. Если же в ходе обследования выявлялись очаги, различающиеся по своим эхографическим характеристикам (например, по уровню эхогенности, внутренней структуре или форме), каждый из них подлежал отдельной оценке с применением мультипараметрического подхода. Такой алгоритм обеспечивал комплексность анализа, позволял повысить диагностическую точность и минимизировать вероятность как гипердиагностики, так и пропуска клинически значимых патологических изменений.

Контрастное ультразвуковое исследование

КУУЗИ печени выполнялось с использованием специализированного ультразвукового контрастного препарата SonoVue (Bracco, Швейцария), предназначенного для внутривенного введения. При сканировании применялся режим с низким механическим индексом (MI < 0,1), что предотвращало разрушение препарата и способствовало оптимальной визуализации динамики накопления и вымывания контрастного препарата в очаговых образованиях печени.

Для проведения КУУЗИ выполняли периферическую катетеризацию (чаще —кубитальной вены левой руки) катетером ≥ 20–22 G для предотвращения разрушения микропузырьков при болюсном введении. После проверки правильной установки катетера подключали двустороннюю канюлю. Контрастную суспензию готовили по инструкции: во флакон с лиофилизатом через адаптер вводили 5 мл растворителя и встряхивали ≥ 20 с до получения однородной суспензии. Для введения использовали шприц с 2,4 мл приготовленного раствора и второй шприц с 5 мл физиологического раствора для ускорения его поступления в кровоток.

После подготовки системы и визуализации целевой зоны в печени по команде оператора последовательно болюсно вводились контрастный препарат и физиологический раствор. Сразу после введения на ультразвуковом аппарате активировалась запись кинопетли с включением таймера, что обеспечивало точное определение фаз контрастирования. Непрерывная видеозапись велась на протяжении первых 140–150 сек (период максимальной информативности). Далее, чтобы минимизировать разрушение микропузырьков, сканирование выполнялось серийно — каждые 15–20 сек до 6–8-й мин наблюдения. Данные сохранялись в цифровом формате (*jpeg* и *avi*) с высокой частотой кадров, что позволяло проводить покадровый анализ накопления и вымывания контраста, а также повторную экспертную оценку (*second look*) независимым специалистом в диагностически сложных случаях.

Оценка очагового образования проводилась в соответствии с международными стандартами выполнения КУУЗИ, включающими артериальную, портальную и позднюю венозную фазу. Ключевыми параметрами оценки являлись динамика накопления и характер вымывания контрастного препарата, позволяющие дифференцировать доброкачественные и злокачественные очаговые поражения печени. Применяемый протокол полностью соответствовал действующим международным и национальным клиническим рекомендациям по контрастно-усиленной ультразвуковой диагностике печени [6], что обеспечивало высокую воспроизводимость, безопасность и точность метода в выявлении и характеристике очаговых образований.

Многофазная компьютерная томография

КТ с КУ выполнялась на 128-срезовом томографе Philips (Нидерланды) Ingenuity Core (толщина среза — 1,5 мм). Использовали неионные йодсодержащие контрасты («Ультравист» 300 мг/мл, «Омнипак» 350 мг/мл), объем препарата рассчитывали по фактической массе тела (1,2–1,4 мл/кг, не более 120 мл), скорость введения — 3–4 мл/с, затем вводили 20–30 мл физиологического раствора. При выявлении очага в печени оценивали характер артериального накопления, динамику в портальную фазу и морфологические признаки (рубец, некроз, кальцинаты).

Обобщенные результаты исследований по каждому пациенту были обезличены и занесены в единую таблицу MS Excel и структурированы для последующей обработки данных.

Типичные паттерны очаговых образований печени по данным лучевой диагностики

Серошкальное УЗИ (В-режим)

Серошкальное УЗИ является первичным методом визуализации, но его специфичность в дифференциации очаговых образований печени часто ограничена, поскольку многие доброкачественные и злокачественные образования могут иметь схожую эхогенность. Тем не менее, су-

ществуют типичные признаки, которые могут направить диагностический поиск.

Простая киста обычно выглядит как анэхогенное образование с четкими, ровными контурами, тонкой стенкой и характерным эффектом дистального усиления.

Гемангиома чаще всего представляет собой гиперэхогенное образование с четкими контурами, однородной внутренней структуры, хотя крупные гемангиомы могут быть гетероэхогенными, с четкими неровными контурами.

Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) чаще всего является изоэхогенным или слегка гипоэхогенным образованием, часто с центральным гипоэхогенным рубцом; при этом контуры в большинстве случаев четкие, реже — нечеткие.

Метастазы наиболее часто выглядят как гипоэхогенные образования или имеют характерный «мишеневидный» вид (гипоэхогенный ободок вокруг гиперэхогенного центра).

КУУЗИ

КУУЗИ позволяет оценить микроциркуляцию в очаге в реальном времени, что значительно повышает специфичность диагностики. Ключевым дифференциально-диагностическим признаком является наличие или отсутствие «вымывания» (*washout*) контраста в портальной и поздней венозной фазах.

Для гемангиомы характерен паттерн периферического, глобулярного, узлового усиления в артериальную фазу, с последующим прогрессивным центрипетальным заполнением в портальную и позднюю венозную фазы. Образование остается изо- или гиперэхогенным, «вымывание» контраста полностью отсутствует.

ФНГ демонстрирует выраженное, быстрое центростремительное усиление в артериальную фазу, часто с характерным паттерном «колеса со спицами» (*spoke-wheel pattern*). В портальную и позднюю венозную фазы образование становится изоэхогенным или слегка гиперэхогенным, может определяться гипоконтрастный центральный рубец.

Для кисты характерна аконтрастность во все фазы контрастирования.

Метастазы также часто демонстрируют периферическое усиление в виде ободка в артериальную фазу, за которым следует быстрое «вымывание» (*washout*), делая очаг гипоэхогенным в портальной и поздней венозной фазах.

КТ с КУ

КТ с КУ является стандартным методом медицинской визуализации очаговых образований печени, позволяющим в ходе динамического контрастирования оценить накопление и вымывание контрастного вещества в различные фазы.

Гемангиома на КТ с КУ демонстрирует периферическое, узловое, глобулярное усиление в артериальную фазу, с последующим центрипетальным заполнением в портальную фазу.

ФНГ характеризуется выраженным гомогенным усилением в артериальную фазу, при этом центральный рубец иногда остается гиподенсным. В портальную фазу образование становится изоденсным или слегка гиперденсным. Центральный рубец в большинстве случаев остается гиподенсным.

Типичной картиной метастаза считают очаг с контрастированием по типу ободка в артериальную фазу и гиподенсный в портальную фазу.

Окончательный диагноз

Окончательная постановка диагноза осуществлялась на основании клинико-морфологических данных, включающих результаты биопсии, хирургического вмешательства и/или динамического наблюдения с использованием комплексного анализа данных лучевой диагностики.

Результаты

По данным окончательного клинико-морфологического диагноза, у 35 пациентов выявлено следующее распределение очаговых образований в печени. Метастатическое поражение зарегистрировали у 25 человек (71,4 %). Доброкачественные изменения были выявлены в меньшей части наблюдений: гемангиомы — у шести пациентов (17,1 %), ФНГ — у двух (5,7 %). По одному пациенту (2,9 %) имели участок перфузионных нарушений и простую кисту. Таким образом, всего было определено 35 очагов различной природы.

Серошкальное УЗИ позволило выявить очаговые образования печени у 26 из 35 обследованных пациентов (74,3 %). У 25,7 % (n = 9) очаги не визуализировались даже при проведении полипозиционного сканирования. Среди визуализированных очагов метастазы были выявлены у 21 пациента (80,7 %). Гемангиомы обнаружены в трех случаях (11,5 %), ФНГ — в одном случае (3,9 %), а киста — у одного пациента (3,9 %). Участков перфузионных нарушений при нативном УЗИ выявлено не было.

Специфичная эхографическая картина, характерная для метастазов, была определена у трех пациентов с метастатическим поражением печени из 21 (рис. 1). В остальных случаях все очаги не имели четких признаков, по которым можно было бы высказаться об их злокачественной природе.

В случае с доброкачественными очагами специфичная картина гемангиом (гиперэхогенные однородные образования с четкими контурами) зарегистрирована у трех пациентов из группы с гемангиомами (n = 2) (рис. 2).

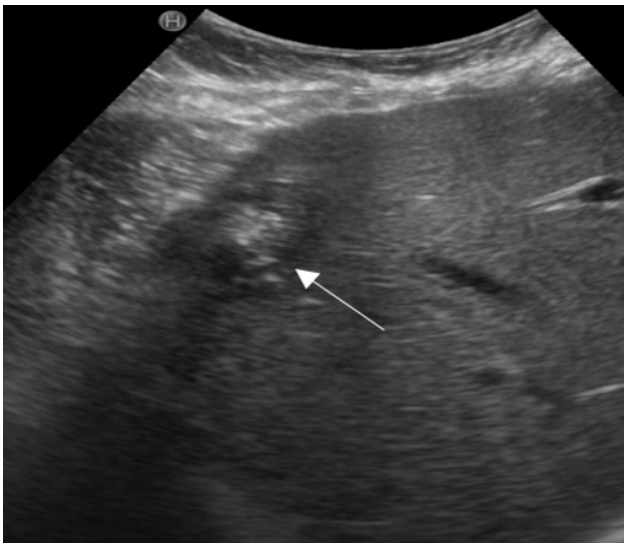


Рис. 1. Характерные признаки метастаза печени у пациента с КРР по данным серошкального УЗИ (стрелка): нечеткий неровный контур, гипоэхогенный ободок
Fig. 1. Characteristic sonographic features of a liver metastasis in a CRC patient. B-mode ultrasound demonstrates a mass with an indistinct, lobulated contour and a hypoechoic rim (arrow)

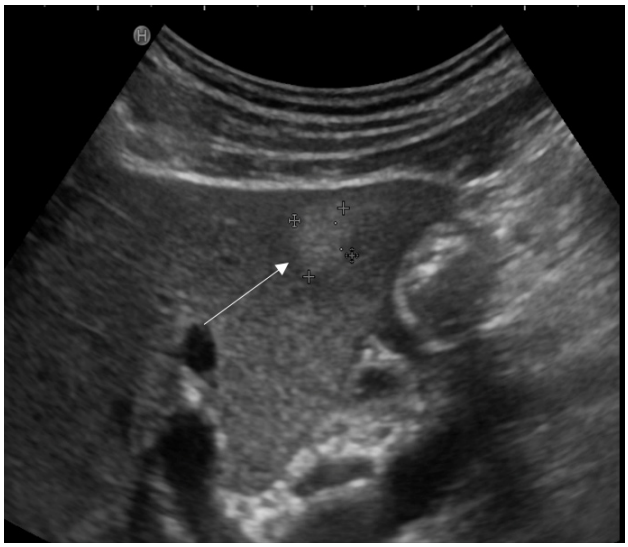


Рис. 2. УЗ-картина типичной гемангиомы в В-режиме (стрелка) — гиперэхогенная однородная, с четкими контурами
Fig. 2. B-mode sonographic features of a typical hemangioma. A well-defined, homogeneous, hyperechoic mass (arrow) is demonstrated

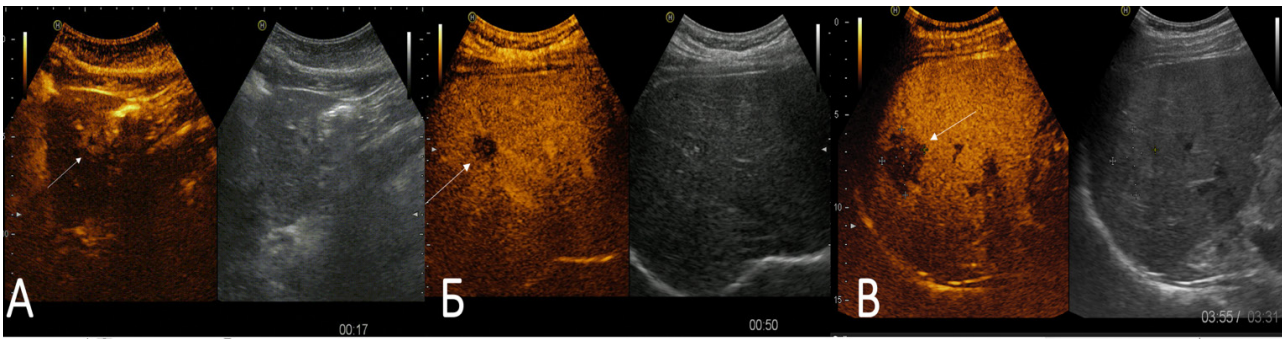


Рис. 3. КУУЗИ. Метастазы КРР в печени (стрелка): А — артериальная фаза — периферическое контрастирование очага; Б — гипоконтрастирование в портальную фазу; В — гипоконтрастирование в позднюю венозную фазу
Fig. 3. CEUS. CRC liver metastasis. (A) Arterial phase: peripheral rim enhancement. (Б) Progressive hypoenhancement in portal venous phase. (B) Progressive hypoenhancement in delayed venous phase

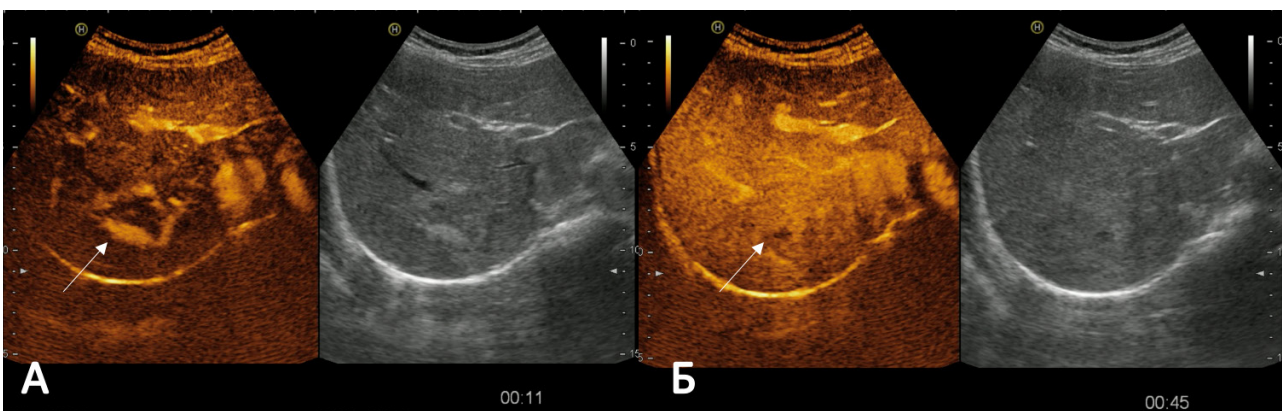


Рис. 4. УЗИ. Гемангиома печени (стрелка): А — артериальная фаза — периферическое глобулярное контрастирование; Б — центрипетальное контрастирование в портальную фазу
Fig. 4. US. Hepatic hemangioma (arrow). (A) Arterial phase: peripheral nodular enhancement. (Б) Portal phase: progressive centripetal enhancement

Неспецифичная эхографическая картина очагов в печени была отмечена у 20 пациентов, в том числе у 17 с метастазами, у одного с ФНГ, у одного с участком перфузионных нарушений и у одного с кистой.

Таким образом, при выполнении нативного УЗИ специфичная картина очаговых образований печени была выявлена у шести из 26 пациентов с визуализированными очагами, что составило 23,1 %.

КУУЗИ продемонстрировало более высокую чувствительность в определении очаговых изменений в печени. Образования были выявлены у 31 из 35 пациентов (88,6 %). У четырех пациентов очаги не визуализировались. Среди них метастазы регистрировались у 25 человек (80,7 %). Доброкачественные изменения были представлены гемангиомами (n = 3; 9,7 %), ФНГ (n = 1; 3,2 %), участком перфузионных нарушений (n = 1; 3,2 %) и кистой (n = 1; 3,2 %).

В идентифицированных в печени очагах были выделены патогномоничные паттерны контрастирования, представленные ниже.

Специфичный паттерн метастатического поражения (периферическое накопление контраста в артериальную фазу с последующим быстрым «вымывание» в портальную и позднюю венозную фазы) был зарегистрирован у 24 из 25 пациентов с метастазами (рис. 3).

Специфичная картина гемангиом (глобулярное периферическое накопление контрастного препарата с центрипетальным заполнением в портальную и позднюю венозную фазу) наблюдалась у трех пациентов с данными типом очагов (рис. 4).

В четырех случаях была получена неспецифичная картина, что потребовало назначения методов обследования или верификации (1 — метастаз, 3 — доброкачественные изменения).

КТ с КУ обеспечила наибольший процент выявляемости образований в печени. Очаги были определены у 34 из 35 пациентов (97,1 %). У одного пациента патологические изменения не визуализировались. Метастазы определялись у 24 человек (70,6 %). Среди доброкачественных изменений гемангиомы зафиксированы у шести пациентов (17,7 %), ФНГ — у двух (5,9 %), участок перфузионных нарушений — в одном случае (2,9 %) и киста — также в одном случае (2,9 %).

При проведении КТ с КУ у 34 пациентов с очаговыми образованиями печени определялись следующие паттерны контрастирования:

– для метастазов (гиподенсные очаги с кольцевидным периферическим усилением в артериальную фазу и прогрессирующим снижением плотности в портальную и отсроченную фазы) выявлены у 15 из 24 пациентов (62,5 %) (рис. 5).

– для гемангиом (периферическое нодулярное накопление с постепенным центрипетальным заполнением и достижением изоденсности с паренхимой в отсроченной фазе) зафиксированы у двух пациентов из шести (33,3 %) (рис. 6);

– неспецифичные паттерны контрастирования (атипичные варианты накопления и вымывания контраста) зарегистрированы у 17 пациентов: у девяти с метастазами, у четырех с гемангиомами, у одного с ФНГ и у трех с другими доброкачественными изменениями.

В итоге специфичная картина очагов в печени по данным КТ с контрастированием была определена у 17 из 34 пациентов (50,0 %).

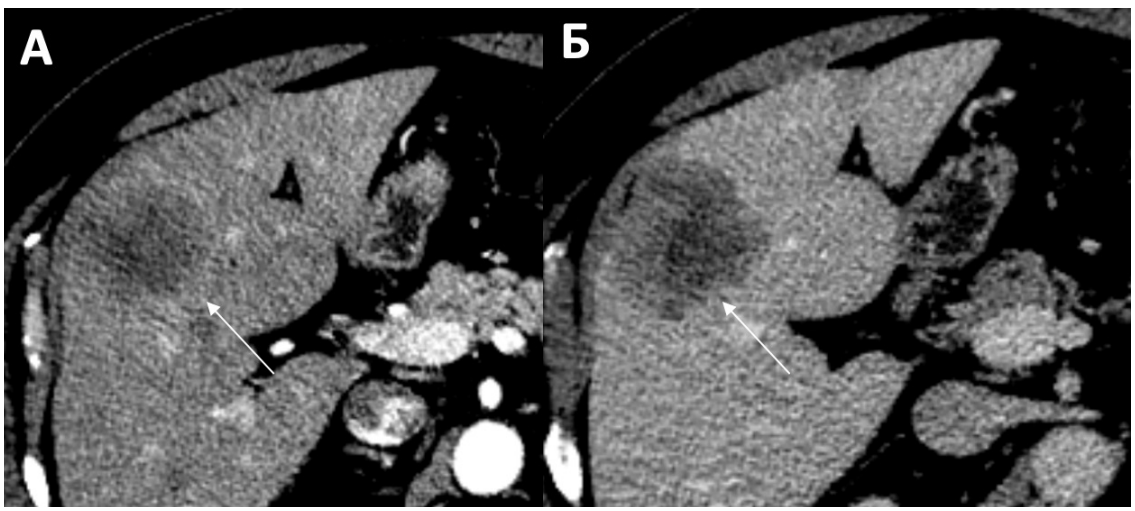


Рис. 5. КТ. Типичный паттерн контрастирования метастаза в печени у пациента с КРР (стрелка):
А — артериальная фаза — гиподенсный очаг с кольцевидным периферическим усилением; Б — портальная фаза — прогрессирующее снижение плотности

Fig. 5. CT. Typical contrast enhancement pattern of a hepatic metastasis in CRC patient (arrow): (A) Arterial phase: A hypodense lesion demonstrating peripheral rim enhancement. (Б) Portal venous phase: Progressive washout of contrast material



Рис. 6. КТ. Типичный паттерн контрастирования гемангиомы в печени у пациента с КРР (стрелка): А — артериальная фаза — периферическое нодулярное накопление; Б — портальная фаза — постепенное центрипетальное заполнение; В — отсроченная фаза — плотность очага изоденсна паренхиме печени

Fig. 6. CT. Typical contrast enhancement pattern of a hepatic hemangioma in CRC patient (arrow): (A) Arterial phase: peripheral nodular enhancement. (Б) Portal venous phase: progressive centripetal enhancement. (B) Delayed phase: the lesion is isodense to the surrounding liver parenchyma

Сравнительный анализ в подгруппах

У пациентов (n = 12), не получавших химиотерапевтическое лечение на этапе первичной диагностики, частота получения специфичной картины очаговых образований в печени составила:

– серошкальное УЗИ: 2/9 визуализированных очагов (22,2 %);

– КУУЗИ: 8/10 визуализированных очагов (80,0 %);

– КТ с КУ: 4/11 (36,4 %).

У пациентов после химиотерапии (n = 23) частота получения специфичной картины составила:

– серошкальное УЗИ: 4/17 визуализированных очагов (23,5 %);

– КУУЗИ: 19/21 визуализированных очагов (90,5 %);

– КТ с КУ: 13/23 (56,5 %).

Сравнительный анализ показал, что методы с использованием контрастного усиления (КУУЗИ и КТ) существенно превосходят серошкальное УЗИ по всем основным диагностическим показателям. КУУЗИ продемонстрировало сопоставимую с КТ чувствительность в выявлении очаговых образований печени, а в ряде клинических ситуаций — более высокую информативность. Важным преимуществом КУУЗИ является его безопасность, отсутствие ионизирующего излучения и возможность многократного применения в динамическом наблюдении.

Полученные данные подтверждают высокую диагностическую ценность контрастных методов визуализации печени у пациентов с КРР, а также необходимость их интеграции в стандартные алгоритмы обследования.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено сравнительному анализу частоты получения специфичных паттернов визуализации очаговых образований печени при различных методах диагностики у пациентов с КРР. Специфичные паттерны характеризуются патогномоничными признаками, позволяющими радиологу с высокой долей вероятности сформулировать заключение о характере очага без необходимости дополнительных исследований [6].

Частота получения специфичных паттернов визуализации существенно различалась между исследованными методами. КУУЗИ обеспечило специфичную картину в 87,1 % случаев (27 из 31 визуализированного очага), что почти вдвое превысило показатель КТ с контрастным усилением (50,0 %, 17 из 34) и более чем втрое превысило частоту специфичных паттернов при серошкальном УЗИ (23,1 %, шесть из 26). Для метастазов КРР при КУУЗИ характерно периферическое накопление контраста в артериальную фазу с последующим быстрым вымыванием в портальную и позднюю венозную фазы, тогда как типичные гемангиомы демонстрируют глобулярное периферическое контрастирование с центрипетальным заполнением без последующего вымывания [4, 6]. Только у четырех из 31 пациента (12,9 %) при КУУЗИ была получена неспецифичная картина, требующая дополнительного обследования.

Критически важным результатом исследования является влияние предшествующей химиотерапии на частоту получения специфичных паттернов при различных методах визуализации. У пациентов до химиотерапии (n = 12) частота специфичных паттернов составила при КУУЗИ

80,0 % (восемь из 10 визуализированных очагов), при КТ с КУ — 36,4 % (4 из 11), при серошкальном УЗИ — 22,2 % (два из девяти). После химиотерапии (n = 23) показатель для КУУЗИ не только не снизился, но даже возрос до 90,5 % (19 из 21), тогда как при КТ с КУ частота специфичных паттернов составила 56,5 % (13 из 23), а при серошкальном УЗИ — 23,5 % (четыре из 17). Таким образом, КУУЗИ сохраняет высокую частоту получения специфичной картины независимо от проведения системной терапии, что согласуется с данными о стабильной диагностической эффективности метода у пациентов после химиотерапевтического лечения [11, 21].

Химиотерапия вызывает морфологические изменения паренхимы печени, включая стеатоз, синусоидальную обструкцию и воспалительные реакции, которые затрудняют визуализацию метастазов при КТ [10, 22]. Однако при КУУЗИ оценка васкуляризации очагов в режиме реального времени позволяет идентифицировать специфичные паттерны контрастирования даже на фоне химиотерапия-ассоциированных изменений паренхимы, что обеспечивает стабильность диагностических паттернов независимо от морфологических изменений окружающей печеночной ткани.

Высокая частота получения специфичных паттернов при КУУЗИ имеет существенное клиническое значение для принятия диагностического решения. Когда радиолог сталкивается с необходимостью определения характера очагового образования печени, специфичная картина позволяет сформулировать определенное заключение без дополнительных исследований. При КТ с КУ половина всех случаев (50,0 %) представляла неспецифичные паттерны контрастирования, требующие дополнительной верификации с помощью магнитно-резонансной томографии, биопсии или динамического наблюдения. При серошкальном УЗИ диагностическая неопределенность возникала в 76,9 % случаев. Минимизация диагностической неопределенности критически важна для онкологических пациентов, поскольку сокращает время до начала специфической терапии и позволяет избежать инвазивных диагностических процедур [15].

Вариабельность паттернов контрастирования метастазов при КТ объясняется гетерогенностью их васкуляризации и различиями в методах детекции [9, 12, 13]. Микропузырьковые контрастные агенты, используемые при КУУЗИ, циркулируют исключительно в сосудистом русле и обеспечивают более точную оценку микроциркуляции по сравнению с йодсодержащими препаратами при КТ, что объясняет более высокую частоту получения специфичных паттернов при КУУЗИ [6].

Серошкальное УЗИ продемонстрировало низкую частоту специфичных паттернов (23,1 %), что ограничивает его использование в качестве основного метода характеристики очаговых образований печени. Метод обеспечивает специфичную картину преимущественно для гиперэхогенных гемангиом, тогда как для метастазов специфичные признаки выявлялись лишь в 15 % случаев. Эти данные согласуются с представлениями о серошкальном УЗИ как о скрининговом методе, требующем последующей верификации выявленных очагов контрастными методами визуализации [6, 13].

Сравнение полученных результатов с литературными данными затруднено тем, что большинство исследований фокусируется на чувствительности и специфичности методов визуализации, тогда как частота получения специфичных паттернов редко анализируется как самостоятельный показатель. В метаанализе, включавшем 12 проспективных исследований, сообщалось о сопоставимой чувствительности КУУЗИ, КТ и МРТ в выявлении метастазов КРР в печени [8], однако не анализировалась частота неопределенных диагностических случаев, требующих дополнительной верификации.

Клиническое исследование, посвященное оценке влияния КУУЗИ на терапевтическую стратегию, продемонстрировало, что метод изменил тактику лечения у значительной части пациентов благодаря возможности уверенной характеристики очаговых образований [18]. Это косвенно подтверждает высокую частоту специфичных паттернов при КУУЗИ.

Следует отметить ряд ограничений проведенного исследования. Оно включало относительно небольшую выборку (35 пациентов), что может ограничивать возможность экстраполяции полученных результатов. Не все очаги были подвергнуты морфологической верификации, что является потенциальным источником диагностической неопределенности. Оценка специфичности паттернов визуализации носила субъективный характер и зависела от опыта исследователя, хотя все исследования интерпретировались специалистами с многолетним опытом применения контрастных методов визуализации. Включение пациентов как на этапе первичной диагностики, так и после комплексного лечения позволило объективно оценить влияние химиотерапии на частоту получения специфичных паттернов при различных методах визуализации.

Заключение

В совокупности результаты исследования подтверждают, что КУУЗИ обладает высокой диагностической ценностью в выявлении и

дифференциальной диагностике очаговых образований печени у пациентов с КРР. Метод продемонстрировал сопоставимую, а в ряде случаев превосходящую эффективность по сравнению с КТ с КУ, сохраняя при этом преимущества безопасности и возможности многократного применения.

Выводы

1. КУУЗИ обеспечивает наивысшую частоту получения специфичной картины очаговых образований печени среди визуализированных очагов (27/31; 87,1 %) по сравнению с серошкальным УЗИ (6/26; 23,1 %) и КТ с КУ (17/34; 50,0 %) у пациентов с КРР.
2. Частота выявления специфичной картины очаговых образований печени не снижается после проведения лекарственного лечения: у пациентов без химиотерапии КУУЗИ демонстрирует специфичные паттерны в 80,0 % (8/10), после химиотерапии их частота находится на уровне 90,5 % (19/21), превосходя серошкальное УЗИ (23,5 %, 4/17) и КТ с КУ (56,5 %, 13/23).
3. Серошкальное УЗИ обладает низкой чувствительностью в выявлении очагов в печени (74,3 %).
4. В ряде случае КУУЗИ может являться альтернативным методом диагностики, особенно при неясной лучевой картине или невозможности проведения КТ с КУ.
5. КУУЗИ может являться методом выбора первой линии при выявлении очага в печени по данным серошкального УЗИ. При наличии патогномоничных для доброкачественных очагов характеристик дальнейшее доследование не требуется.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). All patients received standard-of-care treatment in routine clinical practice after providing written informed consent. No personally identifiable data were used in this study.

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 that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria. All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.
All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Horn S.R., Amini N., Monjazeb A.M., et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiology.* 2020; 67: 101760.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101760.
2. Väyrynen V., Wirta E.-V., Seppälä T., et al. Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS Open.* 2020; 4(4): 685–692.-DOI: https://doi.org/10.1002/bjs5.50299.
3. Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C., et al. Colorectal cancer liver metastases: a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018; 18: 78.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x.
4. Martin J., Gholami S., Bachellier P., et al. Colorectal liver metastases: current management and future perspectives. *World J Clin Oncol.* 2020; 11(10): 761–808.-DOI: https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i10.761.
5. Reboux N., Jooste V., Goungounga J., et al. Incidence and survival in synchronous and metachronous liver metastases from colorectal cancer. *JAMA Network Open.* 2022; 5(10): e2236666.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.36666.
6. Dietrich C.F., Averkiou M., Barr R.G., et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver — update 2020. *Ultrasound Med Biol.* 2020; 46(10): 2579–2604.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
7. Bipat S., van Leeuwen M.S., Comans E.F., et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis — meta-analysis. *Radiology.* 2005; 237(1): 123–131.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2371042060.
8. Tsili A.C., Alexiou G., Naka C., et al. Imaging of colorectal cancer liver metastases using CEUS, multidetector CT, MRI, and FDG PET/CT: a meta-analysis. *Acta Radiologica.* 2021; 62(3): 302–312.-DOI: https://doi.org/10.1177/0284185120925481.
9. Xu L.-H., Cai S.-J., Cai G.-X., Peng W.-J. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2011;

17(42): 4654–4659.-DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i42.4654.
10. Viganò L., Sollini M., Ieva F., et al. Chemotherapy-associated liver injuries: unmet needs and new insights for surgical oncologists. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(8): 4074–4079.-DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-021-10069-z.
11. Sun L., Yin S., Xing B., et al. Contrast-enhanced ultrasound with sonovue and sonazoid for the diagnosis of colorectal liver metastasis after chemotherapy. *J Ultrasound Med.* 2023; 42(2): 355–362.-DOI: https://doi.org/10.1002/jum.16042.
12. Freitas P.S., Mamoni R.L., Ferreira M.C., et al. Imaging evaluation of the liver in oncology patients: a comparison of techniques. *World J Hepatol.* 2021; 13(12): 1936–1955.-DOI: https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.1936.
13. Paulatto L., Donadon M., Fard N., et al. Colorectal liver metastases: radiopathological correlation. *Insights into Imaging.* 2020; 11: 110.-DOI: https://doi.org/10.1186/s13244-020-00904-4.
14. Busko E.A., Bagnenko S.S., Kozubova K.V., et al. Comparative assessment of CT and CEUS in colorectal cancer liver metastases diagnosis. *Annals of HPB Surgery.* 2022; 27(1): 22–32.-DOI: https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-1-22-32.
15. Murphy-Lavallee J., Kavanagh R., Mawdsley C., et al. Are metastases really hypovascular in the arterial phase? *J Ultrasound Med.* 2007; 26(11): 1545–1556.-DOI: https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.11.1545.
16. Liu W., Li J., Zhang X., et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improved sensitivity and PPV in colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(7): 3763–3773.-DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-020-09365-x.
17. Lund M., Bjerre T.A., Grønbæk H., et al. CEUS compared with CECT, MRI, and FDG-PET/CT for diagnosing CRC liver metastases: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024; 18(9): 541–549.-DOI: https://doi.org/10.1080/17474124.2024.2407973.
18. Sawatzki M., Güller U., Güsewell S., et al. Contrast-enhanced ultrasound can guide the therapeutic strategy by improving the detection of colorectal liver metastases. *J Hepatol.* 2021; 74(2): 419–427.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.036.
19. Stavrou G.A., Bala A., Kakar S., et al. Intraoperative (contrast-enhanced) ultrasound has the highest diagnostic accuracy in resection of colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2021; 25(12): 3160–3169.-DOI: https://doi.org/10.1007/s11605-021-04925-2.
20. Zhang L., Zhang L., Wang H., et al. Diagnostic performance of CEUS and MRI for detecting colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019; 51(9): 1241–1248.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.06.004.
21. Konopke R., Bunk A., Kersting S., et al. Contrast-enhanced ultrasonography in patients with colorectal liver metastases after chemotherapy. *Ultraschall in der Medizin.* 2008; 29: 203–209.-DOI: https://doi.org/10.1055/s-2008-1027795.
22. Robinson P.J.A. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging. *Eur Radiol.* 2009; 19(7): 1752–1762.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-009-1333-6.

Поступила в редакцию / Received / 17.11.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 19.11.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 05.12.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ксения Вячеславовна Козубова / Ksenia V. Kozubova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9611-0439.
Екатерина Александровна Бусько / Katerina A. Busko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0940-6491.
Денис Валерьевич Нестеров / Denis V. Nesterov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8022-6864.
Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4714-1228.
Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4131-6293.
Роман Андреевич Кадырлеев / Roman A. Kadyrleev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6576-1087.
Эльвира Сергеевна Филонова / Elvira S. Filonova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2038-3964.
Валерия Валерьевна Нестерова / Valeriya V. Nesterova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-6798-5537.
Павел Васильевич Балахнин / Pavel V. Balakhnin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3042-6729.

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2399

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.351-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2399

© *В.В. Нестерова[1], Д.В. Нестеров[1,4], И.А. Буровик[1,2], С.С. Багненко[1,3], П.В. Балахнин[1], А.В. Кулиш[1], П.Ю. Гришко[1], А.С. Шмелев[1], В.И. Малькевич[1], Е.В. Загайнов[1,4], А.М. Карачун[1], Е.А. Бусько[1,2], К.В. Козубова[1], А.С. Мамонтова[1], И.И. Ярмолюк[1]*

Методика КТ-артериогепатикографии у больных с метастазами колоректального рака в печени после химиотерапии

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Valeriya V. Nesterova[1], Denis V. Nesterov[1,4], Ilya A. Burovik[1,2], Sergey S. Bagnenko[1,3], Pavel V. Balakhnin[1], Anna V. Kulish[1], Pavel Yu. Grishko[1], Aleksei S. Shmelev[1], Vasilii I. Malkevich[1], Evgeny V. Zagaynov[1,4], Aleksei M. Karachun[1], Ekaterina A. Busko[1], Ksenia V. Kozubova[1], Anna S. Mamontova[1], Igor I. Yarmolyuk[1]*

CT Arteriography in Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer Following Systemic Drug Therapy

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]St. Petersburg State University St. Petersburg, the Russian Federation
[3]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[4]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Колоректальный рак занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости в мире, метастазы в печени обнаруживают у 25 % пациентов на момент первичной диагностики и у 50 % пациентов после резекции первичной опухоли.

Цель. Предложить и апробировать методику КТ-артериогепатикографии для диагностики метастазов колоректального рака в печени после химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включено семь пациентов с колоректальным раком и метастазами в печени после неоадъювантной химиотерапии. Всем пациентам выполнена КТ-артериогепатикография с внутриартериальным введением 40 мл йодсодержащего контрастного препарата (300–320 мг йода/мл) со скоростью 2 мл/с. Сканирование проводилось в две фазы: на 22 сек (семь пациентов) и 33–38 сек (шесть пациентов) от начала введения контрастного вещества. Оценивались наличие капиллярной фазы контрастирования, визуализация метастазов и периферического ободка контрастирования вокруг них, выраженность транзиторных участков артериального усиления печени (ТАУП).

Результаты. Выявлено 19 метастазов печени. Капиллярная фаза контрастирования на 22 сек достигнута у четырех из семи пациентов (57 %), на 33–38 сек — у всех шести обследованных на этой фазе пациентов (100 %). Гиперваскулярный ободок контрастирования визуализировался у 15 необызвествленных метастазов (100 %) в обе

Introduction. Colorectal cancer ranks third in global cancer incidence. Liver metastases are present in 25 % of patients at initial diagnosis and develop in 50 % of patients following resection of the primary tumor.

Aim. To develop and evaluate a CT arteriography protocol for diagnosing colorectal cancer liver metastases following chemotherapy.

Materials and Methods. Seven patients with colorectal cancer and liver metastases after neoadjuvant chemotherapy were included. All patients underwent CT arteriography with intra-arterial administration of 40 ml iodinated contrast medium (300–320 mg iodine/ml) at 2 ml/s. Scanning was performed in two phases: arterial (22 seconds post-injection; n = 7) and portal venous (33–38 seconds; n = 6). Imaging assessment included capillary phase enhancement, metastasis visualization, peripheral rim enhancement, and severity of transient hepatic attenuation differences (THAD).

Results. Nineteen liver metastases were identified. Capillary phase enhancement was achieved in 4/7 patients (57 %) at 22 seconds and all 6 patients (100 %) at 33–38 seconds. Hypervascular rim enhancement was visualized in 15 non-calcified metastases (100 %) during both phases with consistent intensity. THAD was observed in all pa-

фазы сканирования с одинаковой выраженностью. ТАУП отмечены у всех пациентов при сканировании на 22 сек с уменьшением выраженности к 33–38 сек.

Заключение. Предложенная методика КТ-артериогепатикографии обеспечивает 100 % визуализацию периферического ободка контрастирования у необызвествленных метастазов колоректального рака после химиотерапии. Сканирование на 33–38 сек предпочтительнее из-за стабильного достижения капиллярной фазы и меньшей выраженности перфузионных артефактов при сохранении диагностической ценности ободка контрастирования.

Ключевые слова: колоректальный рак; метастазы печени; КТ-артериогепатикография; внутриартериальное контрастирование; ободок контрастирования

Для цитирования: Нестерова В.В., Нестеров Д.В., Буровик И.А., Багненко С.С., Балахнин П.В., Кулиш А.В., Гришко П.Ю., Шмелев А.С., Малькевич В.И., Загайнов Е.В., Карачун А.М., Бусько Е.А., Козубова К.В., Мамонтова А.С., Ярмолюк И.И. Методика КТ-артериогепатикографии у больных с метастазами колоректального рака в печени после химиотерапии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1362-1369.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2399

tients at 22 seconds, with reduced severity at 33–38 seconds.

Conclusion. The proposed CT arteriography technique provides 100 % visualization of peripheral rim enhancement in non-calcified colorectal liver metastases after chemotherapy. The 33–38 second scan timing is preferred due to consistent capillary phase achievement and reduced perfusion artifacts while maintaining diagnostic rim enhancement quality.

Keywords: colorectal cancer; liver metastases; CT arteriography; intra-arterial contrast enhancement; rim enhancement

For Citation: Valeriya V. Nesterova, Denis V. Nesterov, Ilya A. Burovik, Sergey S. Bagnenko, Pavel V. Balakhnin, Anna V. Kulish, Pavel Yu. Grishko, Aleksei S. Shmelev, Vasilii I. Malkevich, Evgeny V. Zagaynov, Aleksei M. Karachun, Ekaterina A. Busko, Ksenia V. Kozubova, Anna S. Mamontova, Igor I. Yarmolyuk. CT Arteriography in Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer Following Systemic Drug Therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1362-1369.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2399

✉ Контакты: Нестерова Валерия Валерьевна, nestlera00@gmail.com

Введение

Колоректальный рак занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости в мире с выявлением 1,1 млн новых случаев ежегодно и является второй ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований [1]. Метастазы в печени обнаруживают у 25 % пациентов на момент первичной диагностики данного заболевания и у 50 % пациентов после резекции первичной опухоли [2].

Точность выявления метастазов печени варьирует в зависимости от размера образований и метода визуализации. В метаанализе МРТ и КТ показали чувствительность 93,1 % и 82,1 % соответственно [3]. Для очагов диаметром < 10 мм диагностические возможности существенно снижаются: чувствительность КТ составляет 16 %, МРТ — 74 % [4]. Интраоперационное УЗИ находит дополнительные метастазы у 33 % пациентов, которые не были обнаружены при предоперационной визуализации, что особенно эффективно для поражений < 10 мм [5]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, около 10 % больных имеют нераспознанные предоперационные метастазы, а частота рецидивов после резекции печени остается на уровне более 50 % [4, 6].

Визуализация метастазов в печени основана на различиях тех или иных характеристик между метастазом и окружающей паренхимой печени (рентгеновской плотности, интенсивности сигнала, эхогенности, в зависимости от метода лучевой диагностики) на нативных изображениях или на фоне введения контрастного препарата: йодсодержащего при КТ, гадолиний-содержащего при МРТ, формирующего микропузырьки при УЗИ [7]. Увеличение контрастности обычно достигают повышением концентрации контрастных веществ, применением спектрального сканирования при КТ, использованием гепатоспецифичных препаратов при МРТ и прямым введением контрастного вещества в сосуды печени. При КТ метастазы колоректального рака обычно проявляются как гиподенсные очаги относительно нормальной паренхимы печени [8]. Второй важный диагностический признак — ободок контрастирования, который формируется вокруг метастаза при внутривенном или внутриартериальном введении контрастного препарата [9]. Гиперваскулярный ободок является известным паттерном усиления метастаза печени при КТ и МРТ и обладает высокой специфичностью, но встречается только у 35–89 % метастазов колоректального рака [10].

Гепатикография и возвратная портография широко использовались для выявления метастазов печени с помощью рентгеноскопии в 70-80-х гг. и КТ [8]. Ограничивающим фактором в визуализация гиповаскулярных метастазов колоректального рака при КТ-гепатикографии выступают артефакты контрастирования паренхимы печени, обусловленные неравномерностью ее перфузии [11]. Технология получила новое развитие с внедрением плоскодетекторной КТ (ПДКТ) и разработкой специализированных протоколов сканирования [12]. Принцип методики основан на создании капиллярной фазы контрастирования путем длительной инфузии контрастного препарата, обеспечивающего формирование выраженного ободка накопления вокруг метастазов. Это позволяет выявлять гиповаскулярные метастазы не на основании разности рентгеновской плотности очага и паренхимы печени, а благодаря

появлению специфического ободка контрастирования [12]. При использовании ПДКТ данный диагностический признак визуализируется у 100 % метастазов колоректального рака [12].

Отношение сигнал/шум и чувствительность к артефактам дыхания у ПДКТ хуже, чем у КТ, поэтому целесообразно изучение протокола введения контрастного вещества, используемого при ПДКТ, в других модальностях [13, 14]. Спиральная КТ отличается от ПДКТ по длительности сканирования, контрастности изображений, возможностям точного позиционирования катетера и максимальному допустимому инжекторами давлению. На первых этапах изучения этого подхода требуется оценка качества получаемых изображений, воспроизводимости получения капиллярной фазы контрастирования печени и ободка контрастирования метастаза колоректального рака после неоадъювантного лечения. Для решения перечисленных выше вопросов и было проведено наше исследование. Цель исследования — предложить и апробировать методику КТ-артериогепатикографии для диагностики метастазов колоректального рака в печени после химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включено семь пациентов с колоректальным раком и метастазами в печени в возрасте от 37 до 78 лет, обследованных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все пациенты получали неоадъювантную химиотерапию на амбулаторном этапе с последующей госпитализацией для абляции или резекции метастазов печени. Выполнено семь КТ исследований с внутриартериальным контрастированием.

Прототипом для предлагаемой методики КТ-артериогепатикографии послужил способ ПДКТ-артериогепатикографии с внутриартериальным введением 40 мл йодсодержащего контрастного препарата с концентрацией йода 370 мг/мл со скоростью инфузии 2 мл/сек [12].

Всем пациентам в условиях рентгеноперационной под местной анестезией 1 % раствором лидокаина 10,0 выполнялась катетеризация правой бедренной артерии по Сельдингеру, чревного ствола и общей печеночной артерии при типичной анатомии целиако-мезентерального бассейна с использованием ангиографического катетера Cobra C2 5F и управляемого проводника. При вариантной анатомии с отхождением печеночных артерий от разных сосудов устанавливалось два катетера. Пациента на каталке транспортировали в отделение лучевой диагностики для выполнения КТ с внутриартериальным контрастированием.

КТ-исследование проводили на 128-срезовом КТ с параметрами: напряжение трубки — 120 kV, автоматический контроль экспозиции, толщина среза — 2 мм, питч — 1. Зона сканирования ограничивалась печенью. Использовали контрастные препараты с содержанием йода 300–320 мг/мл.

При кровоснабжении печени из одной артерии вводили 40 мл неразведенного йодсодержащего контрастного препарата со скоростью 2 мл/с. При вариантной анатомии контрастное вещество вводили последовательно в каждую артерию по 20 мл со скоростью 1 мл/с. Интервал между сканированиями составлял 5 мин.

Первую фазу сканирования выполняли на 22 сек от начала введения контрастного вещества для получения капиллярной фазы.

В связи с наблюдаемыми при обследовании первого пациента участками транзиторного усиления паренхимы печени, остальным шести больным было принято решение дополнительно выполнить вторую фазу сканирования на 33–38 сек. Выбор задержки был обусловлен минимальным временем, необходимым для возврата стола томографа и подготовки к повторному сканированию.

Для каждой фазы сканирования определяли наличие контрастного вещества в печеночных артериях, печеночных венах, воротной вене. Под капиллярной фазой подразумевали фазу, на которой контрастное вещество отсутствовало в печеночных артериях и присутствовало в паренхиме печени и печеночных венах.

На полученных изображениях в каждую из серий сканирования оценивали характер контрастирования паренхимы печени и ее сосудов, число образований, соответствие КТ-картины характерному паттерну усиления для метастатического поражения, наличие гиперваскулярного ободка вокруг этих образований, критерием которого служило визуальное увеличение рентгеновской плотности линейной зоны по периферии.

Во все фазы сканирования оценивали участки транзиторного артериального усиления печени (ТАУП), которые представляли собой гиперденсные зоны неизмененной паренхимы печени [15, 16]. Основными дифференциально-диагностическими критериями ТАУП от патологических образований печени служили отсутствие масс-эффекта на соседние структуры, сохранность внутрипеченочного сосудистого рисунка в зоне изменений и характерная клиновидная или трапециевидная форма [15, 16]. Визуально анализировали динамику ТАУП во второй фазе сканирования, по сравнению с первой по шкале: уменьшение выраженности, нет изменений, увеличение выраженности.

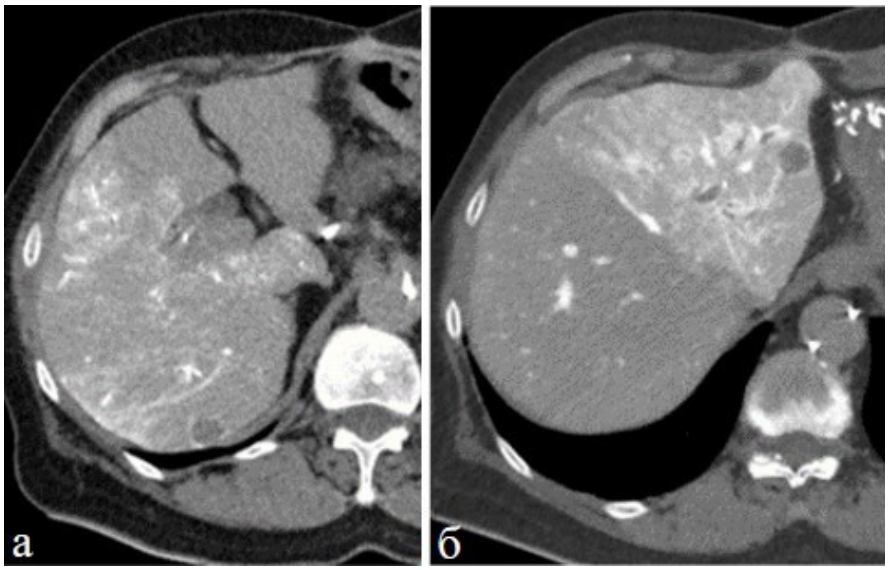


Рис. 1. КТ с внутриартериальным контрастированием при вариантной анатомии печеночных сосудов, 22 сек сканирования. а — контрастирование правой доли печени, б — контрастирование левой доли печени

Fig. 1. CT with intra-arterial contrast enhancement with anatomic variation of hepatic vessels at 22-second scan delay. а — contrast enhancement of the right hepatic lobe, б — contrast enhancement of the left hepatic lobe

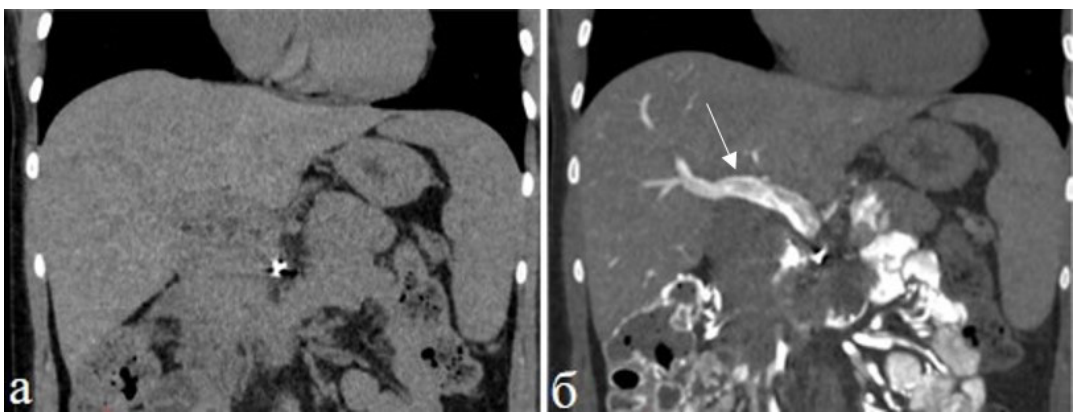


Рис. 2. КТ с внутриартериальным контрастированием на уровне печени. а — нативная фаза; б — возвратная мезентерико-портальная фаза сканирования на 22 сек; контрастный препарат в воротной вене (стрелка)

Fig. 2. CT with intra-arterial contrast enhancement at the liver level. а — unenhanced phase; б — 22-second delayed phase demonstrating retrograde mesenteric-portal enhancement with contrast agent in the portal vein (arrow)

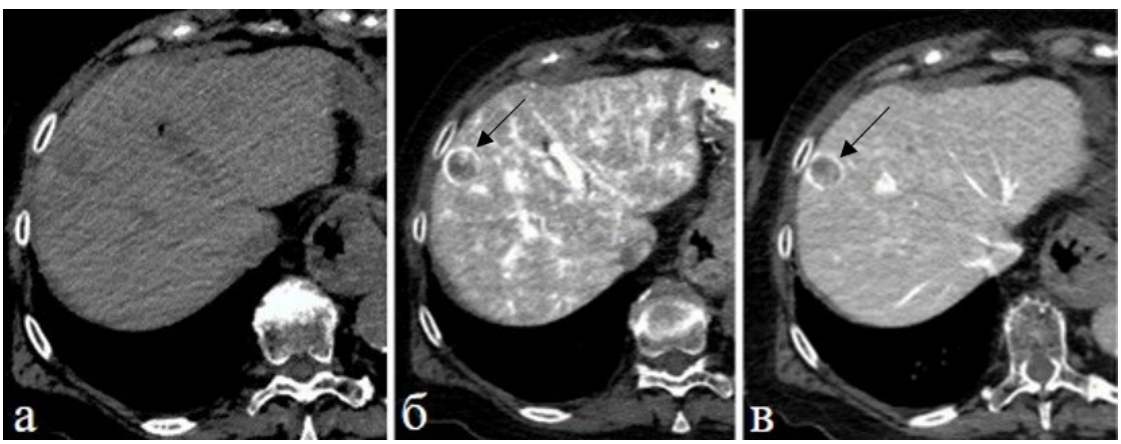


Рис. 3. КТ с внутриартериальным контрастированием на уровне печени: а — нативная фаза; б — первая фаза контрастирование (22 сек); в — вторая фаза контрастирования (38 сек). Отмечается накопление контрастного препарата по периферии ободком метастаза (стрелки). Уменьшение выраженности участков транзиторного усиления печени во второй фазе сканирования по сравнению с первой

Fig. 3. CT with intra-arterial contrast enhancement at the liver level: а — unenhanced phase; б — early arterial phase (22-second delay); в — Delayed phase (38-second delay) showing peripheral rim enhancement of metastasis (arrows). Demonstrates reduced transient hepatic attenuation differences (THAD) compared to the early phase

Результаты

Типичная анатомия целиако-мезентериального бассейна была у пяти пациентов. Вариантная анатомия была у двух больных: 3 и 9 типов по N. Michels.

У четырех пациентов (57 %) на 22 сек отмечалась капиллярная фаза контрастирования печени. У трех из этих четырех пациентов контрастное вещество определялось в артериях печени, у трех пациентов отмечалась возвратная портальная фаза.

На сериях, полученных на 33–38 сек, у всех шести пациентов также определялась капиллярная фаза, при этом контрастирование артерий не отмечалось. Появления контрастного вещества в воротной вене также не было.

Участки транзиторного усиления печени отмечены у шести больных (86 %) в первую фазу сканирования. Выраженность этих изменений уменьшились к 33–38 сек у всех пациентов.

Всего на КТ с внутриартериальным контрастированием выявлено 19 метастазов в печени.

У шести пациентов с фазами контрастирования на 22 и 33−38 сек было выявлено 15 метастазов, их количество и наличие гиперваскулярного ободка в разные фазы сканирования были идентичны.

У одного пациента с фазами контрастирования на 22 и 33 сек гиперваскулярный ободок у четырех метастазов не определялся, что было связано с выраженной кальцинацией очагов.

Обсуждение

Гиперваскулярный ободок вокруг очага является специфичным, хорошо изученным паттерном контрастирования метастаза печени [9, 17, 18]. Этот симптом универсален и определяется всеми методами лучевой диагностики. Гиперваскулярный ободок обусловлен комбинацией факторов: пролиферацией опухолевых клеток по периферии, перитуморальной десмопластической реакцией, воспалением и неоангиогенезом [9]. Согласно литературным данным, наиболее чувствительной методикой в выявлении этого признака является ПДКТ-артериография, при которой частота визуализации ободка контрастирования достигает 100 % [12].

Мы исследовали, насколько эффективно ободок контрастирования визуализируется при использовании спиральной КТ с протоколом внутриартериального введения контрастного вещества, основанного на протоколе ПДКТ. Перенос методики с одной модальности на другую представляет определенные трудности, связанные с различиями во временном и пространственном разрешении, а также в физических принципах формирования изображения.

П.В. Балахнин и соавт. описали методику ПДКТ инфузионной артериогепатикографии с введением 40 мл контрастного препарата с концентрацией йода 370 мг/мл со скоростью 2 мл/с и задержкой сканирования на 22 сек для получения капиллярной фазы [12]. В этой фазе контрастное вещество отсутствует в печеночных артериях, но присутствует в паренхиме печени и печеночных венах, что создает оптимальные условия для визуализации гиповаскулярных метастазов за счет формирования периферического ободка контрастирования вокруг очагов, который обладает высокой специфичностью для метастатического поражения печени. Мы адаптировали данный протокол для спиральной КТ, используя аналогичные параметры введения контрастного вещества.

Дополнительно мы исследовали вторую фазу сканирования на 33−38 сек, поскольку имелись опасения относительно выраженности ТАУП на 22 сек, которое может маскировать мелкие метастазы или имитировать патологические изменения. В нашем исследовании капиллярная фаза на 22 сек была достигнута у четырех из семи пациентов (57 %), а на 33−38 сек — у шести из шести пациентов (100 %). Частичная воспроизводимость методики на 22 сек может быть обусловлена индивидуальными вариациями гемодинамики, различиями в позиционировании катетера и техническими особенностями спиральной КТ, по сравнению с ПДКТ.

Гиперваскулярный ободок контрастирования визуализировался у 15 необызвествленных метастазов (100 %), что существенно превосходит литературные данные о выявлении ободка при стандартных КТ и МРТ с внутривенным контрастированием, где частота визуализации составляет 35–89 % [10]. Высокая частота определения ободка в нашем исследовании сопоставима с результатами ПДКТ-артериографии и подтверждает эффективность прямого внутриартериального введения контрастного вещества для визуализации этого диагностического признака.

Важным наблюдением стало то, что частота выявления и выраженность ободка контрастирования были идентичными в обе фазы сканирования (22 и 33–38 сек). Это согласуется с данными других исследований. Li и соавт. продемонстрировали сохранение визуализации гиперваскулярного ободка на 40 сек сканирования при многофазной КТ-артериогепатикографии [19]. Inoue и соавт. показали, что при двухфазной КТ-артериографии 80 % метастазов демонстрировали контрастирование ободка на 12 сек, и только 73 % сохраняли это контрастирование во второй фазе [20]. Расхождения между частотой появления ободка во второй фазе между нашими исследованиями может быть связано с разной задержкой

сканирования. В исследовании E. Inoue и соавт. второе сканирование выполнялось через 20 сек после окончания первого [20]. В нашем исследовании разница между окончанием первой и началом второй фазы составляла около 5 сек.

Основным фактором, затрудняющим анализ изображений при внутриартериальном контрастировании, является выраженное ТАУП. В нашем исследовании оно встречалось у шести пациентов из семи (86 %) при сканировании на 22 сек. Столь высокая частота встречаемости существенно превышает данные, приводимые для ТАУП при стандартной КТ с внутривенным контрастированием — 9–13 % и КТ-портографии — 34–61 % [21, 22, 23]. Важно отметить, что прямое сопоставление наших результатов с литературными данными затруднено из-за различий в методике контрастирования. Большинство опубликованных исследований описывают ТАУП при внутривенном введении контрастного препарата, в то время как селективная внутриартериальная КТ-артериография создает принципиально иные гемодинамические условия с более выраженной гетерогенностью артериального кровоснабжения печени. Дополнительным фактором, объясняющим 100 % встречаемость транзиторного усиления в нашей серии, является предшествующая химиотерапия у всех включенных пациентов. По данным Roth и соавт. (1989), артериальные перфузионные аномалии выявляются у 60 % пациентов после шести мес. химиотерапии и у 82 % после года лечения [24].

Важно, что на 33–38 сек выраженность ТАУП уменьшилась у всех пациентов. Таким образом, сканирование на 33–38 сек представляется более предпочтительным, поскольку выраженность ободка контрастирования сохраняется, но улучшается визуализация паренхимы печени за счет отсутствия перфузионных артефактов.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Малый размер выборки (семь пациентов) снижает мощность исследования. Отсутствие прямого сопоставления КТ-артериографии с другими методами визуализации не позволяет количественно оценить диагностическое преимущество методики. Просмотр всех изображений одним рентгенологом создает потенциальную субъективность в оценке наличия и выраженности ободка контрастирования. Необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой и мультицентровым дизайном для валидации предложенной методики.

Заключение

Предложенная методика КТ-артериогепатикографии демонстрирует воспроизводимые результаты независимо от анатомических вариантов кровоснабжения печени и обладает высоким потенциалом для улучшения визуализации метастазов колоректального рака в печени после неоадъювантной химиотерапии. Капиллярная фаза контрастирования на 33–38 сек представляется более перспективной, чем на 22 сек, т. к. характеризуется меньшей выраженностью артефактов и сохранением визуализации ободка контрастирования вокруг метастазов.

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

Финансирование
В рамках государственного задания. Регистрационная карта № 125042105339-1.
Funding
This work was supported by a state research assignment (Registration Card No. 125042105339-1).

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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России из протокола № 02 от 24.01.2024. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 version). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 02, January 24, 2024). Written informed consent was obtained from all individual participants.

Участие авторов
Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.
Authors' contributions
All authors contributed equally to: study conception and design, data acquisition and analysis, manuscript drafting and critical revision, and final approval of the published version.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.-DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21660.
2. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., et al. European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 2006; 42(14): 2212-2221.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.04.012.
3. Choi S.H., Kim S.Y., Park S.H., et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic re-

view and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 47(5): 1237-1250.-DOI: https://doi.org/10.1002/jmri.25852.

4. Schulz A., Viktil E., Godt J.C., et al. Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI. *Acta Radiol*. 2016; 57(9): 1040-1048.-DOI: https://doi.org/10.1177/0284185115617349.
5. Shah A.J., Callaway M., Thomas M.G., Finch-Jones M.D. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improves detection of liver metastases during surgery for primary colorectal cancer. *HPB* (Oxford). 2010; 12(3): 181-187.-DOI: https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00141.x.
6. Costa P.F., Coelho F.F., Jeismann V.B., et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases: A comparative analysis of short- and long-term results. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022; 21(2): 162-167.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2021.08.005.
7. Oldenburg A., Hohmann J., Foert E., et al. Detection of hepatic metastases with low MI real time contrast enhanced sonography and SonoVue. *Ultraschall Med*. 2005; 26(4): 277-284.-DOI: https://doi.org/10.1055/s-2005-858526.
8. Matsui O., Takashima T., Kadoya M., et al. Liver metastases from colorectal cancers: detection with CT during arterial portography. *Radiology*. 1987; 165(1): 65-69.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiology.165.1.2819942.
9. Irie T., Tsushima Y., Terahata S., et al. Rim enhancement in colorectal metastases at CT during infusion hepatic arteriography. Does it represent liver parenchyma or live tumor cell zone? *Acta Radiologica*. 1997; 38(3): 416-421.-DOI: https://doi.org/10.1080/02841859709172093.
10. Cheng J., Qiu M., Zhang Y., et al. Enhanced rim on MDCT of colorectal liver metastases: assessment of ability to predict progression-free survival and response to bevacizumab-based chemotherapy. *Am J Roentgenol*. 2020; 215(6): 1377-1383.-DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.19.22280.
11. Bluemke D.A., Soyer P., Fishman E.K. Nontumorous low-attenuation defects in the liver on helical CT during arterial portography: frequency, location, and appearance. *Am J Roentgenol*. 1995; 164(5): 1141-1145.-DOI: https://doi.org/10.2214/ajr.164.5.7717221.
12. Балахнин П.В., Шачинов Е.Г., Шмелев А.С., et al. Внутриартериальное Контрастирование для визуализации, навигации, мониторинга и оценки ответа на лечение при проведении чрескожной криоабляции гиповаскулярных метастазов в печени. *Практическая Онкология*. 2018; 19(1): 69-92.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=32879064. [Balakhnin P.V., Shachinov E.G., Shmelev A.S., et al. Intra-arterial contrast enhancement for visualization, navigation, monitoring and treatment response assessment during percutaneous cryoablation of hypovascular liver metastases. *Practical Oncology*. 2018; 19(1): 69-92.-URL: https://elibrary.ru/item.asp?id=32879064 (In Rus)].
13. Gupta R., Cheung A.C., Bartling S.H., et al. Flat-panel volume CT: fundamental principles, technology, and applications. *Radiographics*. 2008; 28(7): 2009-2022.-DOI: https://doi.org/10.1148/rg.287085004.
14. Pellerin O., Pereira H., Van Ngoc Ty C., et al. Is dual-phase C-arm CBCT sufficiently accurate for the diagnosis of colorectal cancer liver metastasis during liver intra-arterial treatment? *Eur Radiol*. 2019; 29(10): 5253-5263.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-019-06173-0.
15. Kim H.J., Kim A.Y., Kim T.K., et al. Transient hepatic attenuation differences in focal hepatic lesions: dynamic CT features. *Am J Roentgenol*. 2005; 184(1): 83-90.-DOI: https://doi.org/10.2214/ajr.184.1.01840083.
16. Colagrande S., Centi N., La Villa G., Villari N. Transient hepatic attenuation differences. *Am J Roentgenol*. 2004; 183(2): 459-464.-DOI: https://doi.org/10.2214/ajr.183.2.1830459.
17. Semelka R., Hussain S., Marcos H., Woosley J. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology*. 2000; 215(1): 89-94.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiology.215.1.r00mr2989.
18. Ozaki K., Higuchi S., Kimura H., Gabata T. Liver metastases: Correlation between Imaging Features and Pathomolecular Environments. *RadioGraphics*. 2022; 42(7): 1994-2013.-DOI: https://doi.org/10.1148/rg.220056.
19. Li L., Liu L.-Z., Xie Z.-M., et al. Multi-phasic CT arterial portography and CT hepatic arteriography improving the accuracy of liver cancer detection. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(21): 3118-3121.-DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i21.3118.
20. Inoue E., Fujita M., Hosomi N., et al. Double phase CT arteriography of the whole liver in the evaluation of hepatic tumors. *J Comput Assist Tomogr*. 1998; 22(1): 64.-DOI: https://doi.org/10.1097/00004728-199801000-00011.
21. Yamasaki M., Furukawa A., Murata K., Morita R. Transient hepatic attenuation difference (THAD) in patients without neoplasm: frequency, shape, distribution, and causes. *Radiat Med*. 1999; 17(2): 91-96.
22. Colagrande S., Carmignani L., Pagliari A., Capaccioli L., et al. Transient hepatic attenuation differences (THAD) not connected to focal lesions. *Radiol Med*. 2002; 104(1-2): 25-43.
23. Nelson R.C., Thompson G.H., Chezmar J.L., et al. CT during arterial portography: diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 1992; 12(4): 705-718.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiographics.12.4.1321980.
24. Roth J., Wallner B., Safi F. Arterial perfusion abnormalities of the liver after hepatic arterial infusion chemotherapy and their correlation with changes in the metastases: evaluation with CT and angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 153(4): 751-754.-DOI: https://doi.org/10.2214/ajr.153.4.751.

Поступила в редакцию / Received / 06.06.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 18.06.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Валерия Валерьевна Нестерова / Valeriya V. Nesterova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-6798-5537; SPIN: 4174-7832.

Денис Валерьевич Нестеров / Denis V. Nesterov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8022-6864; SPIN: 1402-7132; Scopus ID: 56545380200.

Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4714-1228; SPIN: 1923-6457.

Сергей Сергеевич Багненко / Sergey S. Bagnenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4131-6293; SPIN: 4389-9374.

Павел Васильевич Балахнин / Pavel V. Balakhnin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3042-6729; SPIN: 1431-4012.

Анна Васильевна Кулиш /Anna V. Kulish / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8274-4967; SPIN: 5194-2387, Scopus Author ID: 1217446

Павел Юрьевич Гришко / Pavel Yu. Grishko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4665-6999; SPIN: 3109-1583; Scopus Author ID: 57209587221.

Алексей Станиславович Шмелев / Aleksei S. Shmelev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1610-8820; SPIN: 2772-2824; Author ID: 860525.

Василий Игоревич Малькевич / Vasilii I. Malkevich / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1082-6071; SPIN: 8143-9671; Author ID: 988405.

Евгений Владимирович Загайнов / Evgeny V. Zagaynov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2024-7425; SPIN: 7398-7458.

Алексей Михайлович Карачун /Aleksei M. Karachun / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6641-7229; SPIN: 6088-9313; Author ID: 338092; Scopus ID: 6505903635.

Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0940-6491; SPIN: 7323-1083.

Ксения Вячеславовна Козубова / Ksenia V. Kozubova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9611-0439; SPIN: 4834-3728.

Анна Сергеевна Мамонтова /Anna S. Mamontova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5829-6578; SPIN: 2713-4254; Author ID (Scopus): 57190024918.

Игорь Игоревич Ярмолюк / Igor I. Yarmolyuk / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-2982-3649; SPIN: 5919-2758.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 618.11-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2525

© *О.А. Васильева[1], Е.Я. Каданцева[1], А.Ю. Гаранин[1], Л.М. Забегина[1], Д.А. Суров[2], А.В. Малек[1]*

Таргетная система доставки доксорубицина в клетки рака яичников на основе внеклеточных везикул плазмы и ДНК–аптамеров

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Olesya A. Vasilyeva[1], Ekaterina Ya. Kadantseva[1], Alexandr Yu. Garanin[1], Lidia M. Zabegina[1], Dmitry A. Surov[2], Anastasia V. Malek[1]*

Extracellular Vesicle and DNA Aptamer-Based Targeted Delivery System for Doxorubicin to Ovarian Cancer Cells

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Эффективность системной цитостатической терапии онкологических заболеваний, включая рак яичников, ограничена токсическим повреждением здоровых тканей. Разработка технологий адресной доставки противоопухолевых препаратов является актуальной задачей. Одной из перспективных стратегий решения этой задачи стала разработка инновационных систем доставки на основе внеклеточных нановезикул (ВНВ), модифицированных ДНК-аптамерами.

Цель. Разработка технологии модификации везикулярной мембраны ДНК-аптамером и оценка эффективности разработанной системы адресной доставки доксорубицина в клетки рака яичников *in vitro*.

Материалы и методы. В исследовании были использованы образцы ткани перитонеальных метастазов рака яичников (n = 3) и клеточные линии Skov-3 и Ovcar-3. ВНВ были выделены из плазмы здоровых доноров и исследованы с помощью анализа траекторий наночастиц (АТН) и проточной цитометрии. «Загрузка» доксорубицина (ДОКС) во ВНВ проводилась по разработанной ранее технологии сонопорации, очистка полученных комплексов ДОКС-ВНВ была проведена с помощью гель-фильтрации. Модификация везикулярной поверхности комплексов ДОКС-ВНВ осуществлялась за счет гидрофобного взаимодействия мембраны с холестеролом, ковалентно связанным с молекулой ДНК-аптамера. Оценка цитотоксичности разработанной системы доставки доксорубицина проведена с помощью МТТ-теста.

Результаты. На первом этапе исследования, по литературным данным, были выбраны кандидатные аптамеры, проведена оценка их связывания с клетками рака яичника и выбран наиболее аффинный аптамер. На втором этапе исследования была разработана везикулярная система доставки доксорубицина, включающая: получение ВНВ из плазмы доноров методом ультрацентрифугирования, «загрузку» доксорубицина во ВНВ с помощью сонопорации, очистку полученных комплексов (ДОКС-ВНВ) от свободного доксорубицина с помощью гель-фильтрации и получение

Introduction. The efficacy of systemic cytostatic therapy for oncological diseases, including ovarian cancer, is limited by toxic effects on healthy tissues. The development of targeted drug delivery technologies for anticancer agents represents an urgent priority. A promising strategy involves creating innovative delivery systems based on extracellular nanovesicles (ENVs) modified with DNA aptamers.

Aim. To develop a vesicular membrane modification technology using DNA aptamers and evaluate the efficacy of this system for targeted doxorubicin delivery to ovarian cancer cells *in vitro*.

Materials and Methods. The study utilized ovarian cancer peritoneal metastasis tissue samples (n = 3) and Skov-3 and Ovcar-3 cell lines. ENVs were isolated from healthy donor plasma and characterized using nanoparticle tracking analysis (NTA) and flow cytometry. Doxorubicin (DOX) loading was achieved through an optimized sonoporation protocol, followed by purification of DOX-ENV complexes using size-exclusion chromatography. Vesicular surface modification was accomplished via hydrophobic interaction between the membrane and cholesterol-conjugated DNA aptamers. System cytotoxicity was assessed using MTT assay.

Results. Initial candidate aptamer selection was performed through literature analysis and binding affinity assessment to ovarian cancer cells. The vesicular delivery system development in the second stage of the study involved: ENV isolation from donor plasma via ultracentrifugation; doxorubicin loading through sonoporation; purification of DOX-ENV complexes; and surface modification to create DOX-ENV-APT complexes. The optimized system demonstrated significantly enhanced cytotoxicity compared to non-targeted complexes (survival rates: Skov-3: 1 % vs 57 %; Ovcar-3: 0.03 % vs 0.3 %).

комплексов ДОКС-ВНВ-АПТ путем модификации поверхности ВНВ аптамером. В ходе заключительного этапа исследования проведен анализ цитотоксичности разработанной системы доставки ДОКС-ВНВ-АПТ, которая оказалась существенно выше цитотоксичности системы ДОКС-ВНВ (1 % vs 57 % выживших клеток линии Scov-3, 0,03 % vs 0,3 % выживших клеток линии Ovcar-3).

Выводы. Наличие специфичного аптамера, конъюгированного с везикулярной поверхностью, повышало эффективность везикулярной системы доставки цитостатического препарата к клеткам рака яичников в условиях *in vitro* эксперимента. Разработка системы доставки противоопухолевых препаратов на основе ВНВ, модифицированных ДНК-аптамерами, представляется перспективной стратегией повышения эффективности системной химиотерапии.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы; аптамеры; рак яичника; система доставки; доксорубицин

Для цитирования: Васильева О.А., Каданцева Е.Я., Гаранин А.Ю., Забегина Л.М., Суров Д.А., Малек А.В. Таргетная система доставки доксорубицина в клетки рака яичников на основе внеклеточных везикул плазмы и ДНК–аптамеров. *Вопросы онкологии*. 2025: 71(6) 1370-1380. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2525

Conclusion. Aptamer-mediated surface modification significantly enhanced the targeted delivery efficiency of cytostatic drugs to ovarian cancer cells *in vitro*. DNA aptamer-functionalized extracellular vesicles represent a promising platform for improving the therapeutic index of systemic chemotherapy.

Keywords: extracellular vesicles; aptamers; ovarian cancer; drug delivery system; doxorubicin

For Citation: Olesya A. Vasilyeva, Ekaterina Ya. Kadantseva, Alexandr Yu. Garanin, Lidia M. Zabegina, Dmitry A. Surov, Anastasia V. Malek. Extracellular vesicle and DNA aptamer-based targeted delivery system for doxorubicin to ovarian cancer Cells. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1370-1380.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2525

✉ Контакты: Анастасия Валерьевна Малек, anastasia@malek.com.ru,
Олеся Александровна Васильева, belolesya@yandex.ru

Введение

Рак яичников (РЯ) является серьезной социальной проблемой. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. случаев карциномы яичников, и около 140 тыс. женщин погибают от данного заболевания. В России число умерших от РЯ в 2023 г. составило 6 996 человек [1]. Показатель пятилетней выживаемости пациенток с РЯ составляет лишь 36–40 %, уступая аналогичным показателям других опухолей женской репродуктивной системы (рак шейки матки — С53: 44–45 %, рак тела матки — С54: 56–68 %, рак молочной железы — С50: 60–64 %) [2]. Высокая смертность при РЯ является следствием двух причин: несвоевременной диагностики и низкой эффективности терапии поздних стадий [3]. Современная тактика лечения распространенного РЯ предполагает комбинацию хирургической циторедукции (полной или оптимальной) и химиотерапии (адъювантной или лечебной) [4]. В качестве поддерживающей терапии возможно использование таргетных противоопухолевых средств [5]. Активно развивается технология гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в качестве метода профилактики или контроля рецидивов болезни [6]. Но все перечисленные подходы пока не позволяют заметно изменить фатальный характер заболевания, что указывает на актуальность задачи создания новых лечебных технологий.

Внеклеточные нановезикулы (ВНВ) — продукт секреторной активности клеток всех типов. Межклеточный транспорт сигнальных молекул и метаболитов считается основной функцией ВНВ, что указывает на возможность использования везикул в качестве естественной (даже аутологичной) системы доставки лекарственных средств [7, 8]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что ВНВ могут служить системой доставки, например, доксорубицина (ДОКС) в клетки различных опухолей, включая колоректальный рак, рак молочной железы, клетки ретинобластомы и опухоль-ассоциированные фибробласты. Перспективность везикулярных форм доставки цитостатических препаратов определяется рядом факторов. Во-первых, ВНВ относительно стабильны, и «упаковка» в ВНВ может стабилизировать различные соединения. Во-вторых, ВНВ могут быть получены разными способами, обеспечивающими возможность контролируемого, стерильного и масштабируемого производства. В-третьих, мембрана ВНВ может быть модифицирована специфическими лигандами с целью таргетного взаимодействия с опухолевыми клетками. В научной литературе представлены примеры модификации везикулярной поверхности различными лигандами, включая органические кислоты (фолиевая [9], бензойная [10], гиалуроновая [11]), углеводы (манноза [12]), пептиды [13] и ДНК-аптамеры.

Концепция аптамеров сформировалась в 90-х гг. прошлого века в результате исследований нехарактерных биохимических свойств рибонуклеиновых кислот, которые возникали в результате их взаимодействия с белками и реализовывались в ключевых процессах клеточной регуляции, включая репликацию, рекомбинацию и экспрессию генов [14]. Известно, что после-

довательность нуклеотидов в составе РНК- или ДНК-аптамера определяет пространственную структуру молекулы, которая формируется за счет комплементарного взаимодействия ее участков. Уникальная, стабильная и воспроизводимая пространственная организация молекулы лежит в основе феномена специфичного и аффинного взаимодействия аптамеров с молекулярными мишенями практически любой природы. Параллельно с изучением природных РНК-аптамеров была разработана технология направленной селекции ДНК-аптамеров с заданными характеристиками [15]. К настоящему времени в технологии селекции и методах клинического применения аптамеров достигнут существенный прогресс: несколько терапевтических молекул уже используются и десятки находятся на разных стадиях клинических испытаний [16]. По сравнению с пептидами или антителами, аптамеры обладают рядом преимуществ: возможность разработки в условиях *in vitro*, экономичность производства, малый размер, стабильность, относительная простота химической модификации, низкая иммуногенность. В контексте активного развития персонализированных технологий лечения злокачественных опухолей, аптамеры, которые часто называют «химическими антителами» (chemical antibodies), открывают новые горизонты возможностей тергетной доставки традиционных цитостатических препаратов, терапевтических РНК (siRNA, miRNA), радиофармпрепаратов или внеклеточных нановезикул в качестве системы доставки любых перечисленных противоопухолевых субстанций или их комбинаций [7].

Ранее мы показали возможность и эффективность доставки доксорубицина (ДОКС), «упакованного» в ВНВ плазмы, в клетки рака молочной железы *in vitro* [17]. В рамках пилотной работы были оптимизированы протоколы выделения ВНВ, «загрузки» доксорубицина с помощью сонопорации, очистки ВНВ от свободного доксорубицина и применения комплекса (ДОКС-ВНВ) *in vitro*. Целью данного исследования была разработка технологии модификации везикулярной мембраны ДНК-аптамером (АПТ) и оценка эффективности системы адресной доставки комплекса (ДОКС-ВНВ-АПТ) в клетки рака яичников *in vitro*.

Материалы и методы

В исследовании были использованы образцы ткани перитонеальных метастазов серозного РЯ, полученные от трех пациенток, культуры клеток РЯ и образцы плазмы здоровых доноров.

Проточная цитометрия была использована для анализа сродства ДНК-аптамеров к поверхности клеток РЯ в соответствии с ранее описанным протоколом [18] и для полуколичественного анализа поверхностных «экзосомальных» маркеров. Выделение ВНВ из плазмы проводили с помощью ультра-центрифугирования. Размер и концентрацию выделенных ВНВ оценивали методом анализа траекторий наночастиц (АТН). Формирование комплексов ДОКС-ВНВ проводили в соответствии с ранее описанным протоколом [17]. Отделение комплексов ДОКС-ВНВ от несвязанного с везикулами препарата проводили методом гель-фильтрационной хроматографии [19]. Формирование комплексов ДОКС-ВНВ-АПТ было основано на феномене неспецифического взаимодействия гидрофобных молекул липидов с двуслойной биологической мембраной. Цитотоксичность доксорубицина (свободной формы и в составе везикулярных комплексов) оценивали путем анализа метаболической активности клеток с помощью МТТ-теста.

Подробное описание материалов, методов, авторские названия и последовательности ДНК-аптамеров представлены в онлайн-приложении https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/6-25-Extracellular-Vesicle.

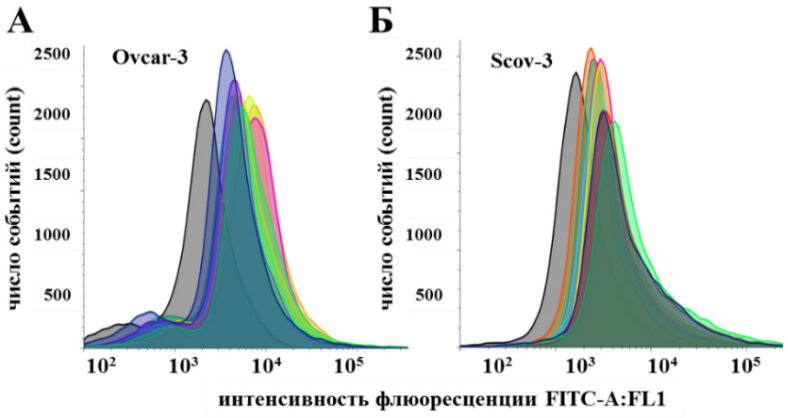
Результаты

Выбор аптамеров

На первом этапе исследования был проведен поиск и анализ результатов исследований, авторы которых применяли технологию SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential Enrichment) для разработки ДНК-аптамеров, аффинно взаимодействующих с клетками РЯ. Последовательности выбранных аптамеров, авторские названия и ссылки на соответствующие публикации представлены в дополнительных материалах.

С целью оценки возможности обеспечения таргетности везикулярной системы доставки доксорубицина, все аптамеры были получены твердофазным химическим синтезом, модифицированы флуоресциином (FAM) по 3’-концу, подвергнуты нагреванию-охлаждению для формирования вторичной структуры и инкубированы с клетками. Сравнительный анализ их аффинности к клеткам РЯ был проведен с помощью проточной цитометрии. Результаты, полученные в ходе анализа культур клеток (Skov-3 и Ovcar-3), графически представлены на рис. 1 (А и Б), цветовая легенда и результаты всех экспериментов в табличном формате представлены на рис. 1, В.

В каждом эксперименте был проведен анализ клеток без инкубации с аптамерам — серый (левый) пик на рис. 1, А и Б. Для оценки эффекта неспецифической адсорбции аптамеров на поверхности клеток были использованы два аптамера к рецептору CD30 (CONTR-1 и CONTR-2),



В

		Ovcar-3	Scov-3	MTS-1	MTS-2	MTS-3	СРЕДН
CELLS							
AptTOV1		12	20	33	53	74	38
AptTOV2		28	25	42	76	75	49
MN103		26	24	84	65	72	54
RLA02		19	14	36	46	65	36
BG1-10		28	20	35	50	64	39
HF3-58		23	13	37	42	61	35
STIP1		19	12	33	39	47	30
CA125-25		16	7	22	34	43	24
CA125-40		12	10	34	43	39	28
CONTR-1		4	13	18	16	43	19
CONTR-2		4	10	32	9	19	15

Рис. 1. Сравнительный анализ аффинности аптамеров к клеткам РЯ с помощью проточной цитометрии. Подготовленные растворы аптамеров инкубировали с клетками линий Ovcar-3 (А) и Scov-3 (Б), серый пик — негативный контроль (клетки без аптамеров). (В) Результаты всех экспериментов представлены в виде % позитивных событий относительно контроля (CELLS). Цветовая легенда соответствует графикам (А и Б), образцы: клеточные линии (Ovcar-3, Scov-3) и суспензии клеток, полученные из перитонеальных метастазов РЯ (MTS-1, MTS-2, MTS-3). Для оценки вклада неспецифического взаимодействия ДНК-аптамеров с клеточной поверхностью был проведен анализ двух аптамеров, аффинных к рецептору CD30 (CONTR-1 и CONTR-2)

Fig. 1. Flow cytometric analysis of DNA aptamer binding affinity to ovarian cancer cell models. Representative histograms showing aptamer binding to Ovcar-3 cells (A) and Scov-3 cells (Б); the grey peak indicates the negative control (cells without aptamer). (B) Summary of aptamer binding across all tested models. Data are presented as the percentage of positive events relative to the CELLS control. The color legend corresponds to panels A and Б. Cell models include the Ovcar-3 and Scov-3 lines, and patient-derived cell suspensions from ovarian cancer peritoneal metastases (MTS-1, MTS-2, MTS-3). Two CD30-targeting aptamers (CONTR-1, CONTR-2) were included to assess non-specific binding

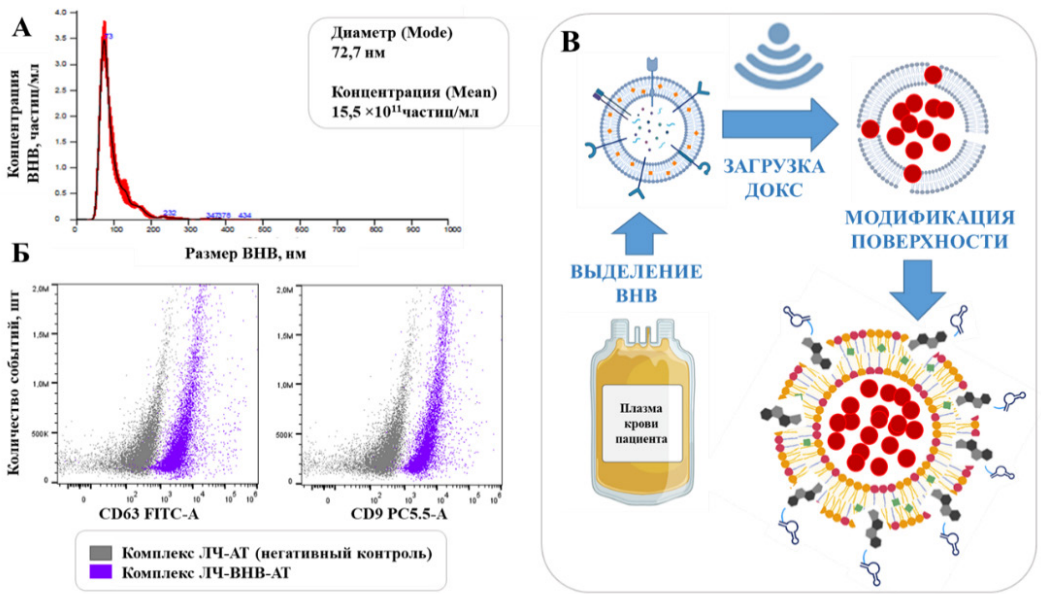


Рис. 2. Характеристика ВНВ, выделенных их плазмы с помощью ультрацентрифугирования: (А) оценка размера и концентрации с помощью анализа траекторий наночастиц, АТН; (Б) оценка экспрессии маркеров CD63 и CD9 с помощью проточной цитометрии с применением латексных частиц. (В) Схема процесса формирования системы доставки (ВНВ-ДОКС-АПТ)

Fig. 2. Characterization of plasma-derived ENVs and schematic of the targeted delivery platform. (A) Nanoparticle tracking analysis (NTA) assessing vesicle size distribution and concentration. (***Б***) Flow cytometric analysis of canonical extracellular vesicle markers (CD63, CD9) using latex bead capture. (***B***) Schematic illustration of the drug-loaded vesicle (ENV-DOX-APT) delivery system

экспрессия которого не является характерным признаком РЯ. Результаты оценки аффинности этих аптамеров представлены на рис. 1, В: эта аффинность в целом ниже, чем аффинность РЯ-специфичных аптамеров для всех пяти типов клеток. Все, включенные в исследование аптамеры, более аффинно взаимодействовали с клетками перитонеальных метастазов, что может отражать снижение экспрессии специфических маркеров в результате *in vitro* культивации. С клетками линии Ovcar-3 наиболее эффективно взаимодействовали аптамеры AptTOV1, BG1-10 и MN103, с клетками линии Scov-3 — аптамеры AptTOV2, MN103. В целом сравнительный анализ девяти аптамеров не выявил очевидного «фаворита». В правом столбце (рис. 1, В) представлены усредненные показатели аффинности для каждого аптамера: в соответствии с которыми MN103 был выбран для последующих экспериментов.

Выделение и анализ ВНВ

ВНВ были выделены из плазмы здоровых доноров с помощью стандартной технологии ультра-центрифугирования. Определение размера и концентрации ВНВ в каждом образце проводили с помощью АТН. Используемый протокол выделения обеспечивал воспроизводимое получение из 200 мл донорской плазмы гомогенной суспензии ВНВ, объемом 1,5 мл с концентрацией 4×10^{11} - 8×10^{11} частиц/мл и размером (гидродинамическим радиусом) мажорной фракции в диапазоне 70–160 нм. Репрезентативный пример результатов АТН представлен на рис. 2, А. Анализ характерных «экзосомальных» маркеров (CD63, CD9) в составе мембраны ВНВ был проведен с помощью проточной цитометрии (рис. 2, Б).

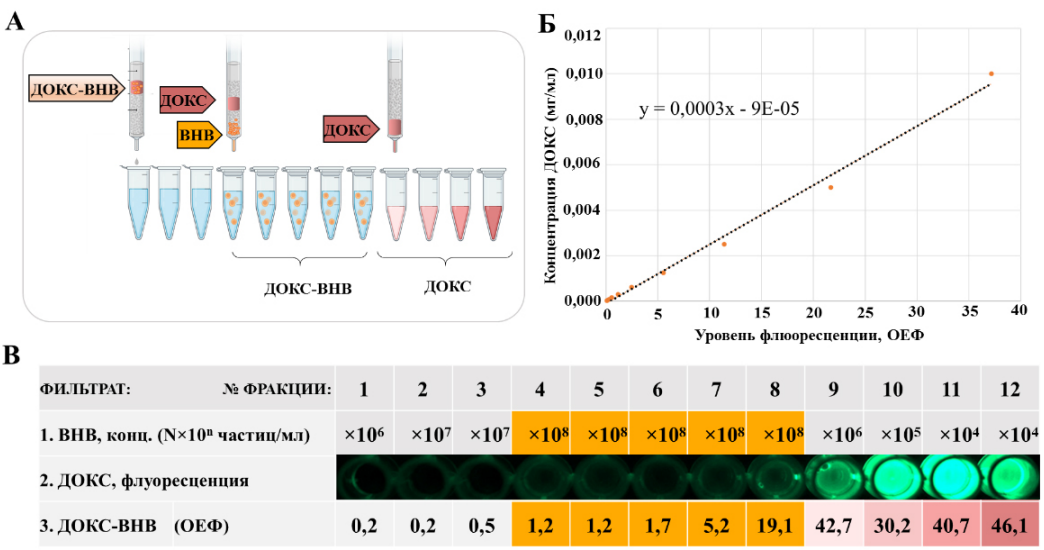
В целом проведенные исследования характеристик выделенных частиц позволили считать, что это внеклеточные нановезикулы, в состав популяции которых входили так называемые экзосомы.

Формирование комплексов ДОКС-ВНВ

Предполагалось, что технология получения комплексов ДОКС-ВНВ-АПТ должна состоять из трех основных этапов: получение ВНВ из плазмы доноров методом ультра-центрифугирования, загрузки доксорубицина во ВНВ с помощью ультразвука и модификации поверхности ВНВ комплексом Chol-АПТ, схематично представленных на рис. 2, В.

Первые два этапа процесса формирования комплексов были детально проработаны и описаны ранее [17, 20]. Но в рамках пилотного проекта [17] отделение комплексов ДОКС-ВНВ от свободного доксорубицина проводилось путем повторного ультра-центрифугирования и приводило к существенной потере везикул. Поэтому в рамках данного исследования стояла задача адаптации технологии гель-фильтрации, как более «щадящего» и эффективного метода очистки комплексов. С учетом принципов этой технологии, разница скорости седиментации комплексов ДОКС-ВНВ и свободного препарата ДОКС должна обеспечивать их разделение (рис. 3, А).

Колонки были заполнены сефарозой для фильтрации со скоростью потока 1 мл/мин, «появление» ВНВ можно было ожидать в 3–5 фракции фильтрата. В первом эксперименте в колонку был загружен препарат ВНВ (объем:



ФИЛЬТРАТ: № ФРАКЦИИ:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. ВНВ, конц. (N×10ⁿ частиц/мл)	×10⁶	×10⁷	×10⁷	×10⁸	×10⁸	×10⁸	×10⁸	×10⁸	×10⁶	×10⁵	×10⁴	×10⁴
2. ДОКС, флуоресценция												
3. ДОКС-ВНВ (ОЕФ)	0,2	0,2	0,5	1,2	1,2	1,7	5,2	19,1	42,7	30,2	40,7	46,1

Рис. 3. Очистка комплексов ВНВ-ДОКС с помощью гель-фильтрации. (А) Схема процесса; (Б) график зависимости интенсивности флуоресцентного сигнала от концентрации ДОКС (калибровочная кривая); (В) результаты гель-фильтрации суспензии внеклеточных нановезикул (ВНВ), раствора доксорубицина (ДОКС) и комплексов ДОКС-ВНВ, полученных с помощью сонопорации

Fig. 3. Purification of DOX-ENV by gel filtration. (A) Schematic of the purification workflow. (Б) DOX calibration curve: fluorescence intensity versus concentration. (B) Elution profiles from the gel filtration column for free DOX, unloaded extracellular vesicles (ENV), and the DOX-ENV complexes formed via sonoporation

500 мкл, концентрация: 4-8 × 10^{11}/мл). Концентрация ВНВ была определена в 12 фракциях с помощью АТН. Результаты, округленные до значений порядков числа везикул/мл, представлены в первой строке рис. 3, В. ВНВ относительно высокой концентрации (N × 10^{8}/мл) «выходили» из колонки в 4–8 фракции, что несколько отличалось от данных литературы и могло быть следствием особенностей технологии подготовки ВНВ. Динамика фильтрации доксорубицина была определена в отдельном эксперименте, грубая оценка интенсивности флюоресценции отдельных фракций фильтрата была проведена с помощью системы визуализации iBright CL1500 (Thermo Fisher Scientific, США), результаты также представлены на рис. 3, В. Проведенные измерения показали, что свободный ДОКС «выходит» из колонки в 9–12 фракциях (последующие фракции не анализировали), что подтверждало возможность разделения комплексов ДОКС-ВНВ и свободного препарата.

С учетом эффективности «загрузки» ДОКС в ВНВ [17] и существенного разведения ВНВ в процессе гель-фильтрации, концентрация ДОКС в целевых фракциях фильтрата (4–8) ожидалась относительно низкой. Для точной оценки ожидаемо низких концентраций ДОКС был проведен анализ серии разведений препарата с помощью планшетного анализатора Varioscan LUX (Thermo Fisher Scientific, США) для построения калибровочной кривой (рис. 3, Б). Затем комплексы ДОКС-ВНВ были подготовлены по разработанной технологии, включая этапы выделения ВНВ, сонопорации и очистки с помощью гель-фильтрации. Результаты измерения интенсивности флуоресценции в полученных фракциях фильтрата представлены на рис. 3, В (третья строка). Фракции с 4 по 8 были объединены, концентрация доксорубицина, рассчитанная на основе анализа флуоресценции (формула — на рис. 3, Б) в суммарном образце составляла от 4 до 5 мкг/мл (7–8,5 μM).

Цитотоксичность серии разведений полученного препарата была исследована с помощью МТТ-теста. В качестве контроля в эксперимент была включена серия разведений свободного доксорубицина аналогичной концентрации. Результаты представлены на рис. 4.

В результате исследования были воспроизведены ранее полученные на клетках рака молочной железы результаты цитотоксичности свободного и «упакованного» доксорубицина, и показано, что ДОКС-ВНВ оказывает более выраженный цитотоксический эффект, чем ДОКС. Кроме того, проведенный эксперимент показал, что разведение комплекса ДОКС-ВНВ в результате проведения гель-фильтрации не является критичным. Полученный препарат, в котором концентрация ВНВ составляет 4 × 10^{11} - 8 × 10^{11} частиц/мл, а концентрация доксорубицина соответствует 7–8,5 μM, является токсичным для клеток РЯ в условиях *in vitro* эксперимента. На основе полученных результатов была выбрана концентрация, оптимальная для последующего анализа эффекта модификации везикулярной поверхности молекулами аптамеров.

Формирование комплексов ДОКС-ВНВ-АПТ

Технологии модификации везикулярной поверхности основаны на реакциях связывания компонентов мембраны и лигандов, обеспечивающих таргетность системы доставки. Природа связей может быть разной: ковалентные химические связи, аффинные межмолекулярные взаимодействия или ассоциация гидрофобных

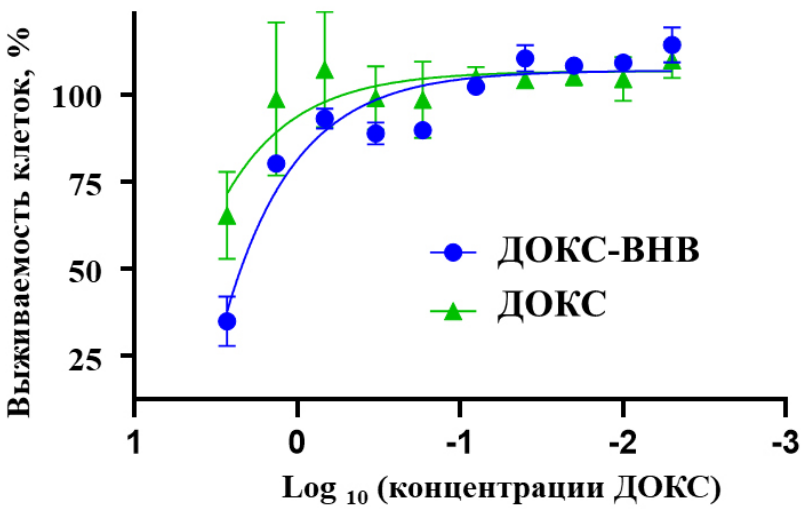


Рис. 4. Результаты сравнительного анализа цитотоксичности свободного доксорубицина (ДОКС) и «загруженного в нановезикулы» (ДОКС-ВНВ) на клетках рака яичника Scov-3 *in vitro* с помощью МТТ-теста

Fig. 4. Comparative analysis of the cytotoxicity of free doxorubicin (DOX) versus drug-loaded extracellular vesicles (DOX-EVs) in Scov-3 ovarian cancer cells *in vitro* using the MTT assay

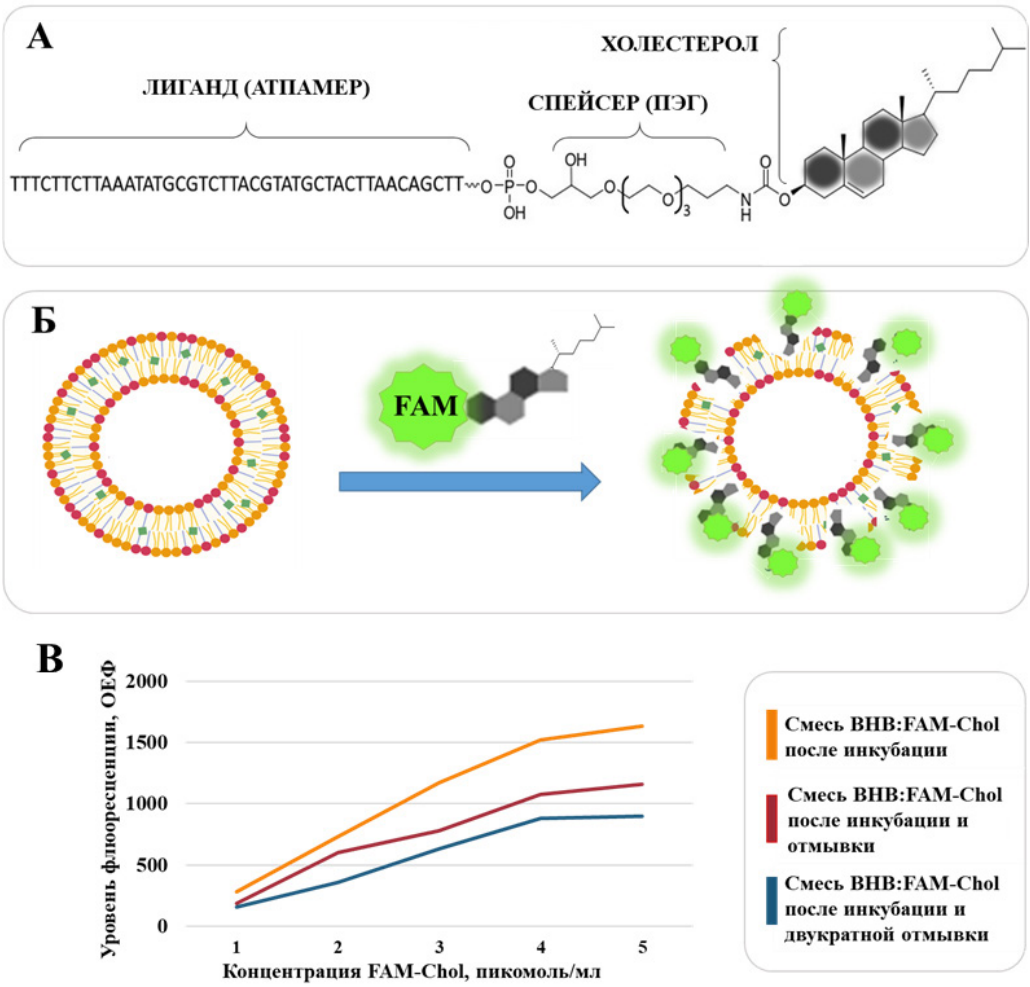


Рис. 5. Принцип модификации везикулярной мембраны ДНК-аптамером (А) химическая структура молекулы лиганда, в состав которой входят аптамер, спейсер (ПЭГ) и холестерол; (Б) схема экспериментов с модельным лигандом (FAM-Chol), проведенных в рамках оптимизации условий реакции. (В) Определение оптимальной (достаточной) концентрации лиганда (FAM-Chol) в реакционной смеси в ходе модификации мембраны BHB. Пять вариантов реакционной смеси с разной концентрацией FAM-Chol были приготовлены, инкубация длилась 5 мин. Оценка интенсивности флуоресценция реакционной смеси и BHB (отмытых один или два раза) проведена с помощью планшетного анализатора Varioscan LUX (Thermo Fisher Scientific, США)

Fig. 5. Principle of DNA aptamer modification of the vesicular membrane. (A) Chemical structure of the modular aptamer-ligand construct, comprising a targeting DNA aptamer, a polyethylene glycol (PEG) spacer, and a cholesterol anchor. (Б) Schematic of experiments using a fluorescent model ligand (FAM-Chol) to optimize the vesicle surface modification reaction. (B) Determination of the optimal ligand (FAM-Chol) concentration for efficient vesicle functionalization. Five reaction mixtures containing varying ligand concentrations were incubated with extracellular vesicles for 5 minutes. Functionalization efficiency was assessed by measuring the fluorescence intensity of the bulk mixture and of washed once or twice EV fractions using a Varioscan LUX microplate reader (Thermo Fisher Scientific, USA)

компонентов лиганда и везикулярной мембраны [7]. В последнем случае предполагается, что гидрофобная молекула липида, ковалентно связанная с лигандом, «встраивается» в гидрофобный слой липидной мембраны и «служит якорем» для молекулы лиганда, фиксируя ее на везикулярной поверхности. Ранее было показано, что увеличение пространства между лигандом и липидом с помощью инертного «спейсера», например, полиэтиленгликоля (ПЭГ), может обеспечить подвижность и повысить функциональность лиганда [21]. В рамках данного исследования для модификации BHB была синтезирована молекула (MN103-Chol), в состав которой входил выбранный аптамер (MN103) в качестве лиганда, полимер этиленгликоля (ПЭГ) в качестве «спейсера» и холестерин в качестве гидрофобного «якоря» — структура молекулы схематично представлена на рис. 5, А.

К преимуществам выбранного метода модификации BHB можно отнести эффективность и технологичность, а к недостаткам — возможность формирования молекулами липидов мицеллярных структур, симулирующих везикулы, и риск изменения физических характеристик (эластичности) мембраны в результате избытка холестерола в ее составе и, как следствие, снижение стабильности BHB. Так, формирование мицелл можно предотвратить путем правильного выбора концентрации (MN103-Chol) в реакционной смеси. А для оценки стабильности BHB необходимо провести анализ динамики изменения состава реакционной смеси (формирование и седиментация везикулярных конгломератов).

Для проведения этих экспериментов, принцип которых представлен на рис. 5, Б, использовали молекулу холестерола, конъюгированную с флюоресцеином (FAM-Chol).

В первом эксперименте были сформированы реакционные смеси объемом 500 мкл, содержащие ВНВ (4–8 × 10^{11}/мл) и разное количество FAM-Chol (0,2 μM; 0,4 μM; 0,6 μM; 0,8 μM и 1 μM). После 5 мин инкубации при комнатной температуре было проведено измерение уровня флюоресценции смеси. Затем модифицированные ВНВ были отмыты путем ультра-центрифугирования от несвязанных молекул FAM-Chol, ресуспендированы в исходном объеме ФСБ и уровень флюоресценции суспензии ВНВ был измерен тем же способом. Отмывка и оценка флюоресценции были проведены дважды. Было установлено, что при последовательном повышении концентрации FAM-Chol до 0,8 μM наблюдается закономерный рост флюоресценции как реакционной смеси, так и отмытых ВНВ (рис. 5, В). Дальнейшее повышение концентрации FAM-Chol приводило к росту флюоресценции реакционной смеси, но не влияло на уровень флюоресценции отмытых ВНВ. Был сделан вывод о том, что при концентрации FAM-Chol = 0,8 μM происходит «насыщение» везикулярных мембран холестеролом, и возникают условия для формирования мицелл из несвязанных молекул. Поэтому концентрация 0,8 μM была признана оптимальной.

Во втором эксперименте были сформированы реакционные смеси объемом 500 мкл, содержащие ВНВ и 0,8 μM FAM-Chol. После инкубации в течение 5, 10, 30 и 60 мин было проведено измерение уровня флюоресценции суспензии ВНВ и FAM-Chol. Затем отмывка и анализ флюоресценции отмытых ВНВ были проведены дважды. Полученные результаты показали стабильный уровень флуоресцентного сигнала. Это позволяло признать, что динамическое равновесие в суспензии ВНВ и FAM-Chol наступает в течение первых 5 мин инкубации и комплексы ВНВ:FAM-Chol остаются стабильными в течение как минимум часа. Поэтому пятиминутная инкубация была признана достаточной. Так, на основании проведенных экспериментов был сформулирован протокол модификации ВНВ, который затем был реализован с использованием лиганда MN103-Chol.

Анализ цитотоксичности системы доставки (ДОКС-ВНВ-АПТ)

Последним этапом исследования был сравнительный анализ комплексов ДОКС-ВНВ и ДОКС-ВНВ-АПТ с целью оценки эффекта, который может оказывать модификацию мембраны аптамерами на эффективность системы везикулярной доставки цитостатика. Исследование было проведено с использованием культур клеток РЯ Scov-3 и Ovcar-3. По результатам проточной цитометрии, выбранный аптамер имел «тропность» к мембране этих клеток, что могло повысить эффективность интернализации ВНВ и доставки ДОКС. Концентрация ДОКС в исследуемых препаратах соответствовала ранее определенному значению = 8 μM.

МТТ-тест был проведен аналогично первому эксперименту в трех технических повторах, усредненные результаты были нормализованы относительно уровня метаболической активности контрольных клеток (*non-treated control*). Результаты двух независимых экспериментов представлены на рис. 6.

В использованных экспериментальных условиях адресная система доставки ВНВ-ДОК-АПТ практически полностью ингибировала рост клеток РЯ, при этом комплексы ВНВ-ДОК показали менее выраженный (особенно на клетках линии

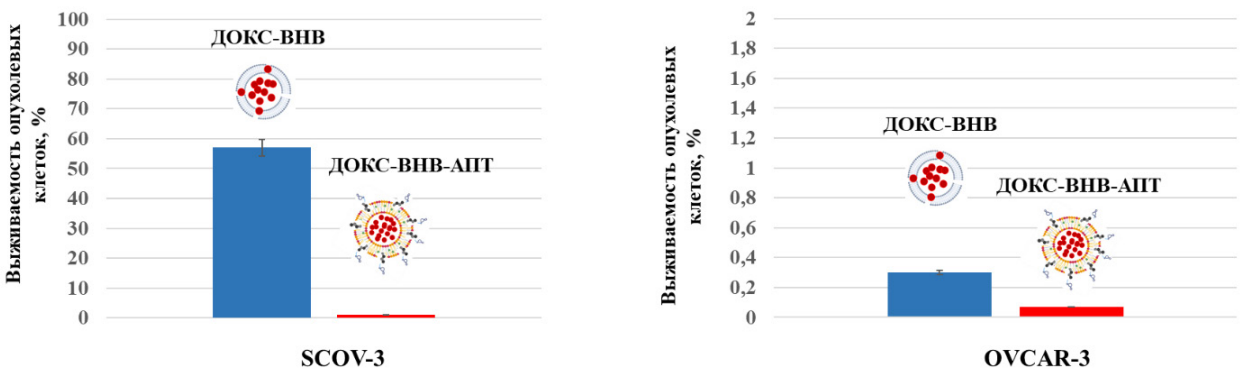


Рис. 6. Результаты исследования цитотоксичности доксорубицина, загруженного в систему доставки ДОКС-ВНВ-АПТ, по сравнению с ДОКС-ВНВ на опухолевых клетках рака яичника Scov-3 и Ovcar-3. Усредненные результаты трех технических повторов представлены как % от выживаемости (метаболической активности) контрольных клеток. На графике представлены стандартные отклонения результатов двух независимых экспериментов

Fig. 6. Enhanced cytotoxicity of aptamer-targeted drug-loaded extracellular vesicles. The cytotoxicity of the targeted (DOX-ENV-APT) and non-targeted (DOX-ENV) doxorubicin delivery systems was compared in Scov-3 and Ovcar-3 ovarian cancer cell lines. Data, expressed as the percentage of cell survival (metabolic activity) relative to untreated controls, are the mean of three technical replicates the standard deviation from two independent experiments are shown on the graph

Scov-3) эффект. Жизнеспособность клеток линии Scov-3 снизилась до 1 % от контрольных значений в результате воздействия комплекса доставки ВНВ-ДОК-АПТ и лишь до 57 % после воздействия комплексов ДОКС-ВНВ. Для клеток линии Ovcar-3 эти значения составили 0,03 % (ВНВ-ДОК-АПТ) и 0,3 % (ВНВ-ДОК) соответственно. Наличие специфичного аптамера в составе везикулярной мембраны очевидно повысило эффективность разработанной системы доставки ДОКС.

Обсуждение

Основным ограничением методов системной цитостатической терапии онкологических заболеваний является токсический эффект, который оказывают цитостатики на делящиеся клетки здоровых тканей. Разработка технологий адресной доставки лекарственных субстанций является одним из способов преодоления этого ограничения. Целью данного исследования была пилотная разработка и тестирование в условиях *in vitro* технологии модификации везикулярной мембраны ДНК-аптамером (АПТ) и оценка эффективности системы адресной доставки комплекса (ДОКС-ВНВ-АПТ) в клетки РЯ. Результаты проведенного исследования показали, что везикулярная мембрана может быть модифицирована ДНК-аптамером с помощью «липидного якоря» и такая модификация повышает цитотоксичность «упакованного» в ВНВ доксорубицина. Это основной вывод, который обосновывает следующие этапы работы. Полученные результаты также указали наиболее актуальные вопросы, которые предстоит решить для создания клинически применимой лечебной технологии.

Во-первых, ранее опубликованные [17] и представленные результаты указывают на относительно низкую эффективность «загрузки» ВНВ доксорубицином. С учетом механизма процесса диффузии препарата через поры везикулярной мембраны и анализа результатов аналогичных исследований (7), существенное улучшение этого показателя представляется маловероятным. Возможным решением проблемы может быть стратегия формирования везикул de novo из, например, эритроцитарных мембран. Так, разработка метода увеличения «полезного груза» в составе ВНВ является важным направлением последующих исследований.

Во-вторых, в рамках проведенного исследования не был проведен анализ специфичности взаимодействия комплексов ВНВ-ДОК-АПТ с клетками РЯ. В настоящее время нельзя четко оценить эффект, который оказывает ДНК-аптамер (любой) на поверхности или холестерола в составе везикулярной мембраны, на динамику взаимодействия ВНВ и клеток. Для определения этого эффекта необходимо проведение дополнительных экспериментов с разными аптамерами и разными клеточными линиями.

В-третьих, рис. 1, В демонстрирует разный профиль сродства протестированных аптамеров к клеткам, полученным из перитонеальных метастазов РЯ. Например, в рамках «терапии» образца MTS-1 максимальную эффективность можно было ожидать от комплексов, модифицированных АПТ-MN103, а в рамках «терапии» образцов MTS-2 или MTS-3 — от комплексов, модифицированных АПТ-AptTOV2. Эти предсказуемое наблюдение отражает известный феномен генетического и фенотипического разнообразия опухолей. Существенно повысить эффективность «таргетирования» опухоли можно путем персонализированного выбора лигандов на этапе формирования терапевтических комплексов ВНВ-ДОК-АПТ. Реализация этой возможности по средствам технологии направленной селекции аптамеров (SELEX — Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) также представляется значимым направлением последующих исследований.

Заключение

Разработка системы доставки противоопухолевых препаратов на основе ВНВ, модифицированных ДНК-аптамерами, представляется перспективной стратегией повышения эффективности системной химиотерапии. В контексте рака яичника, который имеет характерный паттерн диссеминации, возможность применения инновационной технологии интраперитонеально может быть реализована в обозримом будущем.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 г. Пациенты, биологический материал которых был использован, подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (2013 revision). All patients provided written informed consent for the use of their biological materials.

Участие авторов
Васильева О.А. — выделение ВНВ из плазмы, сонопорация и модификация везикулярной мембраны FAM-Chol и

АПТ-Chol, эксперименты *in vitro*, подготовка фрагментов текста статьи;
Каданцева Е.Я. — анализ эффективности взаимодействия аптамеров с клетками рака яичника с помощью проточной цитометрии, подготовка фрагментов текста статьи;
Гаранин А.Ю. — анализ литературы, выбор аптамеров для тестирования, анализ результатов цитометрии, подготовка фрагментов текста статьи;
Забегина Л.М. — анализ ВНВ плазмы с помощью проточной цитометрии и анализа траекторий наночастиц, подготовка фрагментов текста статьи;
Суров Д.А. — получение образцов ткани перитонеальных метастазов РЯ.
Малек А.В. — организация исследования, финалльная правка текста статьи.
Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Authors' contributions
Vasilyeva O.A. — plasma EV isolation, sonoporation, vesicular membrane modification (FAM-Chol/APT-Chol), *in vitro* experiments, manuscript drafting;
Kadantseva E.Ya. — flow cytometry analysis of aptamer–ovarian cancer cell interactions, manuscript drafting;
Garanin A.Yu. — literature review, aptamer selection, cytometry data analysis, manuscript drafting;
Zabegina L.M. — plasma EV analysis (flow cytometry, nanoparticle tracking), manuscript drafting;
Surov D.A. — procurement of ovarian cancer peritoneal metastasis tissue samples;
Malek A.V. — study coordination, final manuscript editing.
All authors contributed equally to the publication and approved the final version.

Благодарности
Настоящая публикация выполнена при поддержке Акционерного общества «Омутнинская научная опытно-промышленная база» (АО «ОНОПБ»), предоставившего субстанцию Доксорубицина гидрохлорида. Авторы выражают благодарность руководству и сотрудникам АО «ОНОПБ» за безвозмездную поддержку научного проекта.

Acknowledgements
This work was supported by Omytninskaya Scientific Experimental and Industrial Base JSC (JSC "ONOPB"), which provided the doxorubicin hydrochloride substance. The authors thank the management and staff of JSC "ONOPB" for their non-commercial support of this research.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна. В.В. Старинского. А.О. Шахзадовой. И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2023: 275(илл.). [Malignant tumors in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinskii V.V. Shakhzadova A.O., Lisichnikova I.V. 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(ill.) (In Rus)].
2. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. Под ред. проф. Ю.А. Щербука. СПб. 2011: 332.-ISBN: 978-5-91258-176-2. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. Issue 2. Part 1. Ed. by Prof. Shcherbuk Yu.A. St Petersburg. 2011: 332.-ISBN: 978-5-91258-176-2 (in Rus)].
3. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Урманчеева А.Ф., et al. Состояние онкологической помощи в России: рак яичников, распространенность, качество учета, выживаемость больных (клинико-популяционное исследование). *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 306-317.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317. [Merabishvili V.M., Bakhidze E.V., Urmancheeva A.F., et al. Cancer care in Russia: ovarian cancer, prevalence, registration quality, survival (clinical and population study). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 306-317.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-306-317 (In Rus)].
4. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., et al. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13(3s2-1): 201-215.-DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-201-215. [Tyulyandina A.S., Kolomiyets L.A., Morhov K.YU., et al. Ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and fallopian tube cancer. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s2-1): 201-215. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-201-215 (In Rus)].
5. Wang G., Yang H., Wang Y., Qin J. Ovarian cancer targeted therapy: current landscape and future challenges. *Front. Oncol.* 2025; 15.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1535235.
6. Саевец В.В., Привалов А.В., Важенин А.В., et al. Роль гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии в комбинации с интраперитонеальной порт-системой в лечении пациенток с распространенными формами рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021; 17(4): 66-73.-DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-4-66-73. [Saevets V.V., Privalov A.V., Vazhenin A.V., et al. Role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with an intraperitoneal port system in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Systemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2021; 17(4): 66-73.-DOI: https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-4-66-73 (In Rus)].
7. Плевако Д.С., Гаранин А.Ю., Васильева О.А., Малек А.В. Везикулярные системы доставки противоопухолевых лекарственных субстанций. *Российские нанотехнологии.* 2025; 20(3). (*Принята в печать)*. [Plevako D.S., Garanin A.Yu., Vasilyeva O.A., Malek, A.V. Vesicular delivery systems for antitumor drug substances. *Nanotechnology Reports*. 2025; 20(3) (in print) (In Rus)].
8. Takakura Y., Matsumoto A., Takahashi Y. Therapeutic application of small extracellular vesicles (SEVs): pharmaceutical and pharmacokinetic challenges. *Biol Pharm Bull.* 2020; 43: 576-583.-DOI: https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00831.
9. Feng C., Xiong Z., Wang C., et al Folic acid-modified exosome-PH20 enhances the efficiency of therapy via modulation of the tumor microenvironment and directly inhibits tumor cell metastasis. *Bioact Mater.* 2021; 6: 963-974.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.014.
10. Kim M.S., Haney M.J., Zhao Y., et al. Engineering macrophage-derived exosomes for targeted paclitaxel delivery to pulmonary metastases: *In vitro* and in vivo evaluations. *Nanomed: Nanotechnol Biol Med.* 2018; 14: 195-204.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.09.011.
11. Liu Y., Hinnant B., Chen S., et al. Hyaluronic acid-modified extracellular vesicles for targeted doxorubicin delivery in hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res.* 2024; 443: 114332.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2024.114332.
12. Choi E.S., Song J., Kang Y.Y., Mok H. Mannose-modified serum exosomes for the elevated uptake to murine dendritic

cells and lymphatic accumulation. *Macromol Biosci.* 2019; 19.-DOI: https://doi.org/10.1002/mabi.201900042.

13. Jia G., Han Y., An Y., et al. NRP-1 targeted and cargo-loaded exosomes facilitate simultaneous imaging and therapy of glioma *in vitro* and in vivo. *Biomaterials.* 2018; 178: 302-316.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.06.029.
14. Schleif R. DNA LOOPING. *Annu Rev Biochem.* 1992; *61*: 199–223.-DOI: https://doi.org/10.1146/annurev.bi.61.070192.001215.
15. Irvine D., Tuerk C., Gold L. Selexion: systematic evolution of ligands by exponential enrichment with integrated optimization by non-linear analysis. *J Mol Biol.* 1991; 222: 739-761.-DOI: https://doi.org/10.1016/0022-2836(91)90509-5.
16. Cesarini V., Appleton S.L., de Franciscis V., Catalucci D. The recent blooming of therapeutic aptamers. *Mol Aspects Med.* 2025; 102: 101350.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.mam.2025.101350.
17. Плевако Д.С., Гаранин А.Ю., Васильева О.А., et al. Сравнительный анализ методов формирования и цитостатической активности везикулярной формы доксорубицина. *Российские нанотехнологии.* 2025; 20(3) (принята в печать). [Plevako D.S., Garanin A.Yu., Vasilyeva O.A., et al. Comparative analysis of methods of formation and cytostatic activity of the vesicular form of doxorubicin. *Nanotechnology Reports*. 2025; 20(3) (in print) (In Rus)].
18. Katsuba K.E., Zabegina L.M., Plevako D.S., et al. Targeting HER2 with DNA aptamers for efficient anticancer drug delivery: A combined experimental and computational study. *Bioconjug Chem.* 2025; 36: 1180-1196.-DOI: https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.5c00022.
19. Yakovlev A.A., Druzhkova T.A., Nikolaev R.V., et al. Elevated levels of serum exosomes in patients with major depressive disorder. *Neurochem J.* 2019; 13: 385-390.-DOI: https://doi.org/10.1134/S1819712419040044.
20. Shtam T., Evtushenko V., Samsonov R., et al. Evaluation of immune and chemical precipitation methods for plasma exosome isolation. *PLoS One.* 2020; 15: e0242732.-DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242732.
21. Wan Y., Wang L., Zhu C., et al. Aptamer-conjugated extracellular nanovesicles for targeted drug delivery. *Cancer Res.* 2018; 78: 798-808.-DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2880.

Поступила в редакцию / Received / 20.10.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 08.12.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 18.12.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Олеся Александровна Васильева / Olesya A. Vasilyeva / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-2201-5796.
Екатерина Ярославовна Каданцева / Ekaterina Ya. Kadantseva / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0002-7238-5870.
Александр Юрьевич Гаранин / Alexandr Yu. Garanin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8313-3794.
Лидия Михайловна Забегина / Lidia M. Zabegina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0827-1641.
Дмитрий Александрович Суров / Dmitry A. Surov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4519-0018.
Анастасия Валерьевна Малек / Anastasia V. Malek / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5334-7292.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 612.6.054
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2489

© *С.В. Валуева[1,2], А.В. Панченко[1], П.Ю. Морозова[1,2], А.Л. Семенов[1], А.Б. Данилова[1], С.С. Круглов[1]*

Фотодинамическая терапия с применением трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Svetlana V. Valueva[1,2], Andrey V. Panchenko[1], Polina Yu. Morozova[1,2], Alexander L. Semenov[1], Anna B. Danilova[1], Stepan S. Kruglov[1]*

In vitro and *in vivo* Evaluation of Three-Component Nanosystem for Photodynamic Therapy Containing Selenium Nanoparticles with Cellulose Graft Copolymer and Radachlorine

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]National Research Centre "Kurchatov Institute" — Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov — Institute of Macromolecular Compounds, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Сравнительная оценка модифицированной формы радахлорина для фотодинамической терапии в виде инновационной гибридной трехкомпонентной наносистемы (ГТН) на основе наночастиц селена и целлюлозного графт-сополимера.

Материалы и методы. Использованы культуры клеток солидных опухолей пациентов: рак мочевого пузыря 587 BlCan TVV, рак легкого 1014 LC PNS и меланома кожи 929 mel SVU. Мышам BALB/c (48 самок и 28 самцов) перевивали карциному Эрлиха и аденокарциному толстой кишки АКАТОЛ. Культуры клеток наблюдали в анализаторе реального времени xCELLigence, вносили фотосенсибилизаторы (ГТН и радахлорин) в концентрациях по радахлорину 5 и 20 мкг/мл. Регистрировали изменение роста клеток по параметру «клеточный индекс». У мышей при достижении опухолью линейного размера 10 ± 1 мм вводили фотосенсибилизаторы внутривенно в дозе по радахлорину 5 мг/кг. Проводили фотоактивацию лазерным излучением длиной волны 662 нм при дозе 5 Дж/см^2 через 24 ч инкубации для культур и 300 Дж/см^2 через 6 ч после инъекции для опухолей.

Результаты. В культурах опухолевых клеток темновая токсичность не наблюдалась для обоих форм фотосенсибилизаторов. Фотоактивация лазерным излучением приводила к гибели клеток (резкое снижение клеточного индекса). Происходила остановка пролиферации клеточных культур рака мочевого пузыря и меланомы в зависимости от концентрации фотосенсибилизаторов, а в отношении рака легкого наблюдали возобновление роста клеток. Таким образом, реакция клеточных культур на фотодинамическое воздействие с радахлорином или ГТН была однотипной, при этом культура клеток рака легкого обладала относительной резистентностью к процедуре без различий для двух фотосенсибилизаторов. Фотодинамическое воздей-

Aim. The purpose of this study presents a comparative evaluation of a modified Radachlorin formulation for photodynamic therapy using an innovative hybrid tri-component nanosystem (HTN) incorporating selenium nanoparticles and a cellulosic graft copolymer.

Materials and Methods. Patient-derived solid tumor cell lines included bladder cancer (587 BlCan TVV), lung cancer (1014 LC PNS), and skin melanoma (929 mel SVU). BALB/c mice (48 female, 28 male) were inoculated with Ehrlich carcinoma and ACATOL colon adenocarcinoma. Real-time cell analysis was performed using the xCELLigence system. Photosensitizers (HTN and Radachlorin) were administered at concentrations equivalent to 5 and 20 μg/mL Radachlorin. Cellular responses were quantified using the cell index parameter. *In vivo*, photosensitizers were administered intravenously (5 mg/kg Radachlorin equivalent) when tumors reached 10±1 mm. Photoactivation employed 662 nm laser irradiation at 5 J/cm² (24h post-incubation for cells) and 300 J/cm² (6h post-injection for tumors).

Results. Both photosensitizers demonstrated no dark toxicity in tumor cell cultures. Laser activation induced significant cell death (sharp cell index decrease). Concentration-dependent proliferation inhibition was observed in bladder cancer and melanoma cultures, while lung cancer cells exhibited regrowth capacity. Cellular responses to photodynamic treatment were consistent between Radachlorin and HTN, with lung cancer cells showing relative resistance to both agents. *In vivo* studies revealed comparable efficacy between HTN and Radachlorin across tumor models, with ACATOL adenocarcinoma demonstrating lower sensitivity. Ehrlich carcinoma-bearing mice showed statistically significant survival improvement. Complete responses were observed in one female mouse with

ствие *in vivo* имело сходную эффективность между ГТН и радахлорином на обеих опухолевых моделях, с меньшей чувствительностью аденокарциномы АКАТОЛ. У мышей с карциномой Эрлиха было отмечено статистически значимое увеличение выживаемости животных. Полный ответ наблюдали у одной мыши самки с карциномой Эрлиха и одной мыши самки с аденокарциномой АКАТОЛ при применении в качестве фотосенсибилизатора селенсодержащей наносистемы, без статистически значимых различий с радахлорином.

Выводы. Изученная гибридная селенсодержащая наносистема с полимерным носителем перспективна для применения во флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии опухолей.

Ключевые слова: трехкомпонентные наносистемы; наночастицы селена; радахлорин; фотодинамическая терапия; культура клеток; опухоль; мышь

Для цитирования: Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., Семенов А.Л., Данилова А.Б., Круглов С.С. Фотодинамическая терапия с применением трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1381-1388.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2489

Ehrlich carcinoma and one with ACATOL adenocarcinoma using the selenium-containing nanosystem as a photosensitizer, though without statistical significance versus Radachlorin.

Conclusion. The investigated hybrid selenium-polymer nanosystem shows significant promise for fluorescence-guided diagnosis and photodynamic therapy applications in oncology.

Keywords: tri-component nanosystems; selenium nanoparticles; Radachlorin; photodynamic therapy; cell culture; tumor; mouse

For Citation: Svetlana V. Valueva, Andrey V. Panchenko, Polina Yu. Morozova, Alexander L. Semenov, Anna B. Danilova, Stepan S. Kruglov. *In vitro* and *in vivo* Evaluation of Three-Component Nanosystem for Photodynamic Therapy Containing Selenium Nanoparticles with Cellulose Graft Copolymer and Radachlorine. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1381-1388.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2489

✉ Контакты: Круглов Степан Сергеевич, oncokss@gmail.com

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это малоинвазивный метод лечения злокачественных новообразований, основанный на взаимодействии молекулы фотосенсибилизатора (ФС), света определенной длины волны и кислорода, что ведет к повреждению опухолевой клетки в результате фотохимических реакций. Метод предполагает системное или местное введения ФС в организм, его избирательное накопление в опухоли и последующее локальное воздействие светом. Благодаря малой инвазивности процедуры и незначительному общетоксическому воздействию метод занимает свое место в лечении злокачественных новообразований, там, где классические способы лечения неприменимы или применимы с ограничениями. Накапливаются исследования, указывающие на высокую эффективность сочетания классических способов лечения опухолевой патологии и ФДТ. Однако метод ФДТ не лишен недостатков. Они обусловлены ограниченной глубиной проникновения света в ткани организма (ФДТ применима для поверхностных или доступных эндоскопически небольших опухолей), недостаточной селективностью накопления ФС, зависимостью от концентрации кислорода в опухолевой ткани (для многих опухолей характерно гипоксическое состояние), возможной резистентностью опухоли и болевым ощущением во время проведения процедуры. С этим связаны непрекращающиеся исследования, направленные на создание новых ФС или их форм, модификацию и комбинацию ФДТ с другими методами для увеличения эффективности лечения злокачественных новообразований [1].

Одно из направлений увеличения эффективности ФДТ заключается в создании наноформ ФС, которое направлено на усиление накопления ФС и его селективности в отношении злокачественных клеток, а также на усиление фотоактивности. В данном исследовании проведена экспериментальная оценка нового соединения: трехкомпонентной наносистемы на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и фотосенсибилизатора радахлорина. Выбор такой наносистемы был обусловлен возможностью ее использования для пассивной доставки в опухоль и собственным противоопухолевым действием селена, механизмы которого подробно рассмотрены в обзоре [2]. Цель исследования — оценка способности фотодинамической терапии с трехкомпонентной наносистемой на основе наночастиц селена, целлюлозного графт-сополимера и радахлорина ингибировать рост опухолей с использованием модельных систем *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы

Препараты и вещества. В работе использовали гибридную тройную наносистему (ГТН) на основе радахлорина (РХ), наночастиц селена (Se0) и полимерного носителя в виде амфифильной молекулярной щетки с целлюлозной основной цепью. ГТН получена путем двухстадийного синтеза: первый этап — стабилизация наночастиц селена и полимерного носителя, второй этап — введение препарата Радахлорин (ООО «Рада-Фарма», Россия). Подробные характеристики ГТН описаны ранее [3]. В качестве контрольного фотосенсибилизатора использова-

ли РХ, серия 30724 (годен до 12.2026) в виде готовой лекарственной формы (раствор 3,5 мг/мл). При введении РХ в состав ГТН его конечная расчетная концентрация составила 1 мг/мл.

Клеточные культуры. Использованы культуры клеток солидных опухолей, выделенных из операционного материала пациентов, проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова: рак мочевого пузыря (РМП) 587 BlCan TVV, рак легкого (РЛ) 1014 LC PNS, меланома кожи (МК) 929 mel SVU. Культивирование опухолевых клеток осуществляли по методу R.I. Freshney (2010) с собственными модификациями [4]. После механической дезагрегации опухолевых фрагментов с использованием медиконов и медимашины (Agilent Technologies, США) малигнизированные клетки культивировали в пластиковых флаконах (Falcon, США) в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 20 %-ной эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (Биолот, Россия) при 37 °С в инкубаторе с 5 % CO_2. При достижении монослоя культуры пересевали с помощью смеси 0,1 %-ного трипсина (ПанЭко, Россия) и раствора версена (ПанЭко, Россия) в пропорции 1 : 1. Все культуры характеризовались высокой пролиферативной активностью и были пассированы не менее 10 раз.

Для анализа ростовых характеристик и жизнеспособности малигнизированных клеток под воздействием изучаемых веществ использовали клеточный анализатор в режиме реального времени xCELLigence® (ACEA Bioscience Inc., США). Прибор измеряет электрическое сопротивление сенсорных электродов, которое пропорционально числу клеток, прикрепляющихся к сенсорным датчикам, позволяющим осуществлять измерение роста клеток в различные временные интервалы. Электроды покрывают 70–80 % поверхности лунки планшета, что позволяет одновременно наблюдать в ней всю популяцию клеток. Изменения импеданса электрического тока под влиянием адгезии клеток с течением времени характеризуются параметром «клеточный индекс» CI, который представляет собой соотношение импеданса в «нулевой» точке к импедансу в данной временной точке. Опухолевые клетки высевали в планшеты E-plate 16 (ACEA Bioscience Inc., США) в количестве 2×10^4 клеток на лунку. Затем через 24 ч (для РМП и МК) и через 6 сут (для РЛ) вносили РХ или ГТН путем замены культуральной среды, содержащей ФС в концентрациях 5 и 20 мкг/мл (в пересчете на РХ), через 24 ч инкубации и смены культуральной среды проводили фотоактивацию лазерным излучением с длиной волны 662 нм и дозой 5 Дж/см^2 (аппарат Алод, ООО «Алком медика», Россия) к планшету с клетками подводили лазерное излучение с помощью световода с линзой для наружного облучения (ООО «Полироник», Россия), которые формировали равномерное пятно в зоне воздействия размером 4,4 см (рис. 1). Мощность излучения составляла 0,2 Вт/см^2, расчетное время облучения — 6 мин. Фотоактивацию проводили в чистом помещении при отсутствии внешнего освещения. Далее планшеты возвращали в систему xCELLigence и вели наблюдение в течение 96–196 ч с оценкой пролиферации клеток по двум вышеуказанным параметрам. Режим облучения и концентрации препаратов подобраны исходя из литературных данных [5–8]. Концентрации ФС подобраны исходя из данных темновой токсичности по РХ, согласно которым доза до 80 мкг/мл не обладает этим эффектом [6].

Животные. Исследование проведено на мышах-самках (n = 48) и самцах (n = 28) линии BALB/c средней массой тела 21 ± 0,4 и 24,9±0,7 г соответственно (филиал ФГБУН НЦБМТ ФМБА России — питомник лабораторных животных «Столбовая», Россия). Животных содержали в пластиковых клетках (тип II, Tecniplast, Италия) во внутреннем помещении со стандартизированными условиями (12 : 12-часовой режим искусственного освещения, приточно-вытяжная



Рис. 1. Воздействие лазерным излучением на культуру клеток в планшете E-plate 16
Fig. 1. Laser irradiation of cell cultures in E-plate 16

вентиляция, температура воздуха — 20–25 °C). Мыши получали комбинированный корм для содержания лабораторных грызунов (ООО «Провими», Россия) и питьевую воду *ad libidum*.

Моделирование опухолевого процесса. В исследовании применяли подкожно перевитые карциному Эрлиха и аденокарциному толстой кишки АКАТОЛ. Для получения опухолей из заморозки использовали по две мыши-донора: карциному Эрлиха вводили внутрибрюшинно и через 14 дней производили забор асцитной жидкости, содержащей опухолевые клетки, и перевивку мышам подкожно 0,1 мл 10 %-ной взвеси клеток в стерильном физиологическом растворе; АКАТОЛ перевивали подкожно и через 14 дней опухоль иссекали, готовили гомогенат клеток и проводили перевивку мышам подкожно в область задней правой лапы в виде 10 %-ной взвеси клеток в объеме 0,1 мл.

За день до перевивки у мышей депилировали участок кожи в области бедра правой лапы кремом для депиляции, что облегчало контроль введения опухолевых клеток и последующую визуализацию зоны перевивки при проведении фотоактивации. ФДТ выполняли при достижении опухолью наибольшего линейного размера опухоли 10 ± 1 мм. Всего были сформированы три группы животных (табл.). В эксперименте были взяты оба пола животных для получения усредненных данных об эффективности ФДТ с применением ГТН. Исходные вещества вводили в дозе 5 мг/кг по РХ, осуществляли разведение стерильным физиологическим раствором NaCl для введения в объеме 5 мл на 1000 г массы тела в хвостовую вену с помощью инсулинового шприца с размером иглы 26G. Через 6 ч после введения РХ или ГТН к опухоли подводили лазерное излучение длиной волны 662 нм (аппарат Алод, ООО «Алком медика», Россия) с помощью световода с линзой для наружного облучения (ООО «Полироник», Россия), которая формировала равномерное пятно в зоне воздействия. Мощность излучения составляла от 0,6 до 1,0 Вт, доза облучения для всех животных — 300 Дж/см^2. Ежедневно на всем протяжении опыта проводили осмотр животных для выявления каких-либо признаков отклонения в состоянии здоровья. Два раза в неделю регистрировали размеры опухоли в мм, измеряли длину и ширину опухолевых узлов.

Объем опухоли рассчитывали в см^3 по формуле:

$$V = (a \times b^2) / (2 \times 1000),$$

где: a — больший, а b — меньший линейный размер опухолевого узла.

При достижении опухолью объема 3 см^3 или в случае выявления умирающих животных (агональные животные, признаки физического страдания), их подвергали эвтаназии, которую проводили методом ингаляции CO_2.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.0. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Шапиро — Уилка. Для выявления межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ и анализ кривых выживаемости Каплана — Мейера с логранговым критерием. Результаты представлены в виде M (среднее) ± m (стандартная ошибка среднего). Значимыми различия считали при уровне $p < 0,05$.

Таблица. Распределение мышей BALB/c по группам

Название группы	Опухолевая модель	Вещество и доза	Количество, пол
1. Контроль	Карцинома Эрлиха	Без введения веществ	4 самца, 8 самок
	АКАТОЛ		5 самцов, 7 самок
2. Радахлорин	Карцинома Эрлиха	Радахлорин, 5 мг/кг	5 самцов, 7 самок
	АКАТОЛ		5 самцов, 7 самок
3. ГТН	Карцинома Эрлиха	ГТН, 5 мг/кг (по Радахлорину)	4 самца, 8 самок
	АКАТОЛ		5 самцов, 7 самок

Table. Experimental group assignment of BALB/c mice

Group	Tumor model	Substance/Dose	Number (Sex)
1. Control	Ehrlich carcinoma	No treatment	4 male, 8 female
	ACATOL		5 male, 7 female
2. Radahlorin	Ehrlich carcinoma	Radahlorin, 5 mg/kg	5 male, 7 female
	ACATOL		5 male, 7 female
3. HTN	Ehrlich carcinoma	HTN, 5 mg/kg (by Radahlorin)	4 male, 8 female
	ACATOL		5 male, 7 female

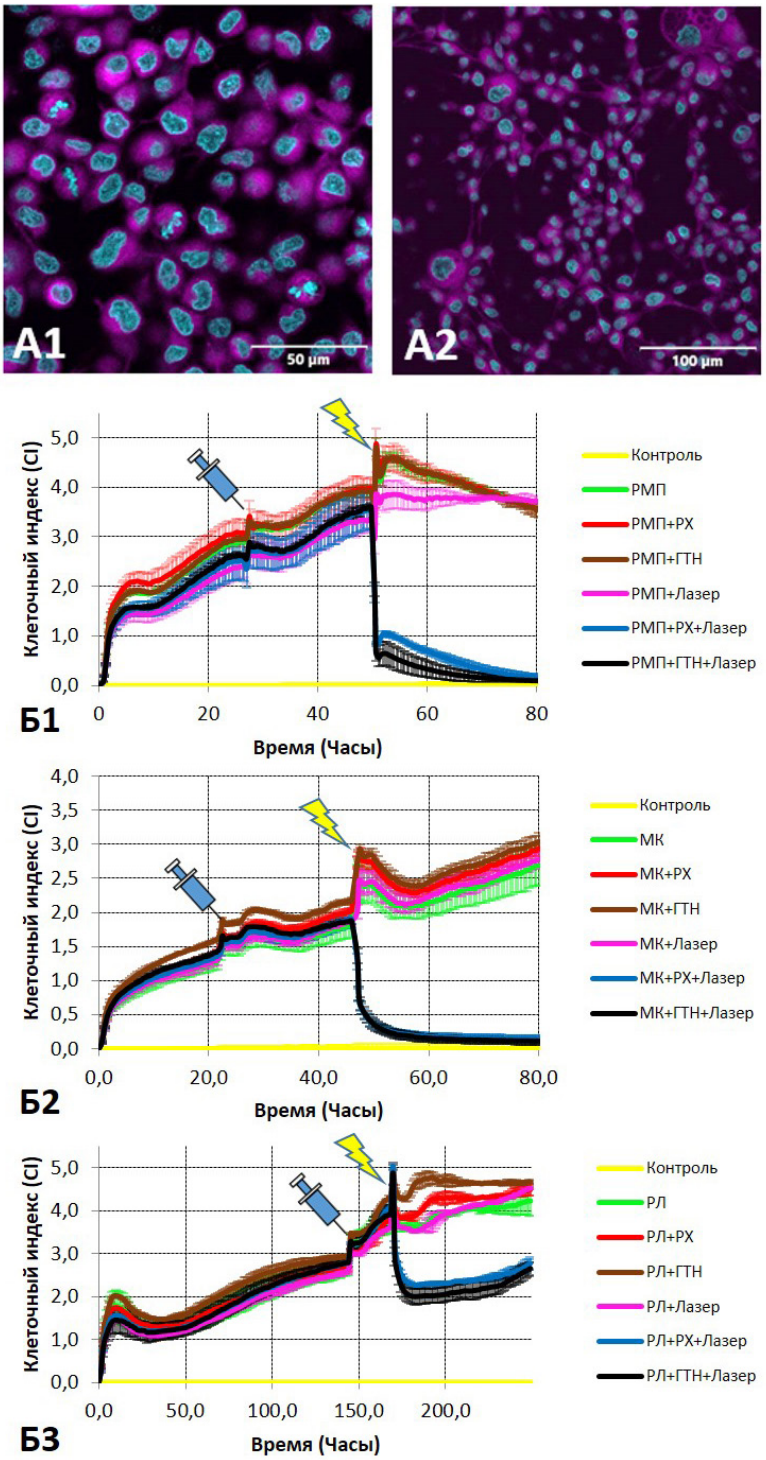


Рис. 2. Внутриклеточное накопление фотосенсибилизаторов и график роста клеток в аналитической системе xCELLigence.

Рис. 2, А — накопление фотосенсибилизаторов в цитоплазме клеток РМП 587 BlCan TVV (конфокальный микроскоп, синий цвет — DAPI (ядра), пурпурный цвет — Cy5 (цитоплазматическая локализация фотосенсибилизатора), 1 — РХ, 2 — ГТН).

Рис. 2, Б — график изменения клеточного индекса (CI) клеточных культур с добавлением радахлорина и ГТН в концентрации 20 мкг/мл (момент внесения обозначен фигурой шприца); 1 — культура РМП, 2 — культура МК, 3 — культура РЛ. Контроль — среда DMEM/F12 без клеток. Интактные клеточные культуры обозначены РМП, МК или РЛ. «РХ», «ГТН» и «Лазер» означают добавление РХ, ГТН и/или лазерного излучения (момент проведения лазерного воздействия обозначен фигурой молнии)

Fig. 2. Intracellular photosensitizer accumulation and cell growth kinetics in the xCELLigence analytical system

Fig. 2, A. Cytoplasmic accumulation of photosensitizers in bladder cancer cells (587 BlCan TVV) visualized by confocal microscopy. Blue: DAPI (nuclear staining); Purple: Cy5-labeled photosensitizers (cytoplasmic localization). (1) Radachlorin; (2) Hybrid Tri-component Nanosystem (HTN).

Fig. 2, Б. Real-time cell index (CI) monitoring of cancer cell cultures following treatment with 20 µg/mL Radachlorin (“РХ”) or HTN (“ГТН”). Syringe symbol indicates photosensitizer addition. Cell lines: (1) Bladder cancer (“РМП”); (2) Melanoma (“МК”); (3) Lung cancer (“РЛ”). Controls (“Контроль”): DMEM/F12 medium (acellular baseline) and untreated cell cultures. Intact cell cultures are designated “РМП”, “МК”, or “РЛ”. “РХ”, “ГТН”, and “Лазер” mean the addition of Radachlorin, GTN, and/or laser radiation (lightning symbol denotes 662 nm laser irradiation)

Результаты

По результатам сравнительного анализа *in vitro* нами ранее установлено, что РХ и ГТН способны накапливаться в цитоплазме опухолевых клеток, при этом они не оказывают токсического действия и не вызывают сами по себе клеточную гибель (рис. 2, А) [9]. В данном исследовании при оценке параметра CI в течение 24 ч инкубации от внесения ФС и до смены среды перед фотоактивацией темновая токсичность не наблюдалась как в группах с добавлением различных доз РХ, так и в группах с ГТН. Фотоактивация лазерным излучением приводила к заметной гибели клеток и остановке пролиферации клеточной культуры РМП и МК, что отражалось в резком уменьшении параметра CI сразу после воздействия лазером и с последующей его стабилизацией до окончания наблюдений (рис. 2, Б). При наблюдении за культурой РЛ наблюдали менее выраженное снижение CI и дальнейшее его увеличение. Таким образом, при одних и тех же параметрах облучения и концентрациях препаратов детектировали различия в реакции злокачественных клеток разных нозологий: зафиксирована относительная резистентность к воздействию ФДТ клеток РЛ. Воздействие РХ и ГНТ было однотипным для культур РМП и МК. Для культуры МК при использовании РХ в концентрации 20 мкг/мл CI к 80 ч наблюдения составил 0,15 ± 0,05, при использовании ГТН в этой же концентрации — 0,11 ± 0,05, при этом для контрольной культуры МК данный показатель находился на уровне 2,68 ± 0,27. Для культуры РМП значения CI составили 0,16 ± 0,07 и 0,10 ± 0,07 соответственно для РХ и ГТН при контрольном показателе 3,57 ± 0,07. При применении в концентрации 5 мгк/мл наблюдали меньшее снижение CI, без различий между РХ и ГТН (данные не приведены). Таким образом, подавление роста клеток имело дозовую зависимость.

Проведение ФДТ *in vivo* обладало сходной эффективностью при сравнении ГТН и РХ (рис. 3) на обеих опухолевых моделях. Аденокарцинома АКАТОЛ оказалась менее чувствительной к ФДТ, что проявлялось в меньшем отставании объемов опухолей и отсутствием значимого изменения выживаемости в сравнении с контролем. При выполнении ФДТ у мышей с карциномой Эрлиха наблюдали статистически значимое увеличение выживаемости животных при применении критерия для эвтаназии по достижении опухолью 3 $см^3$.

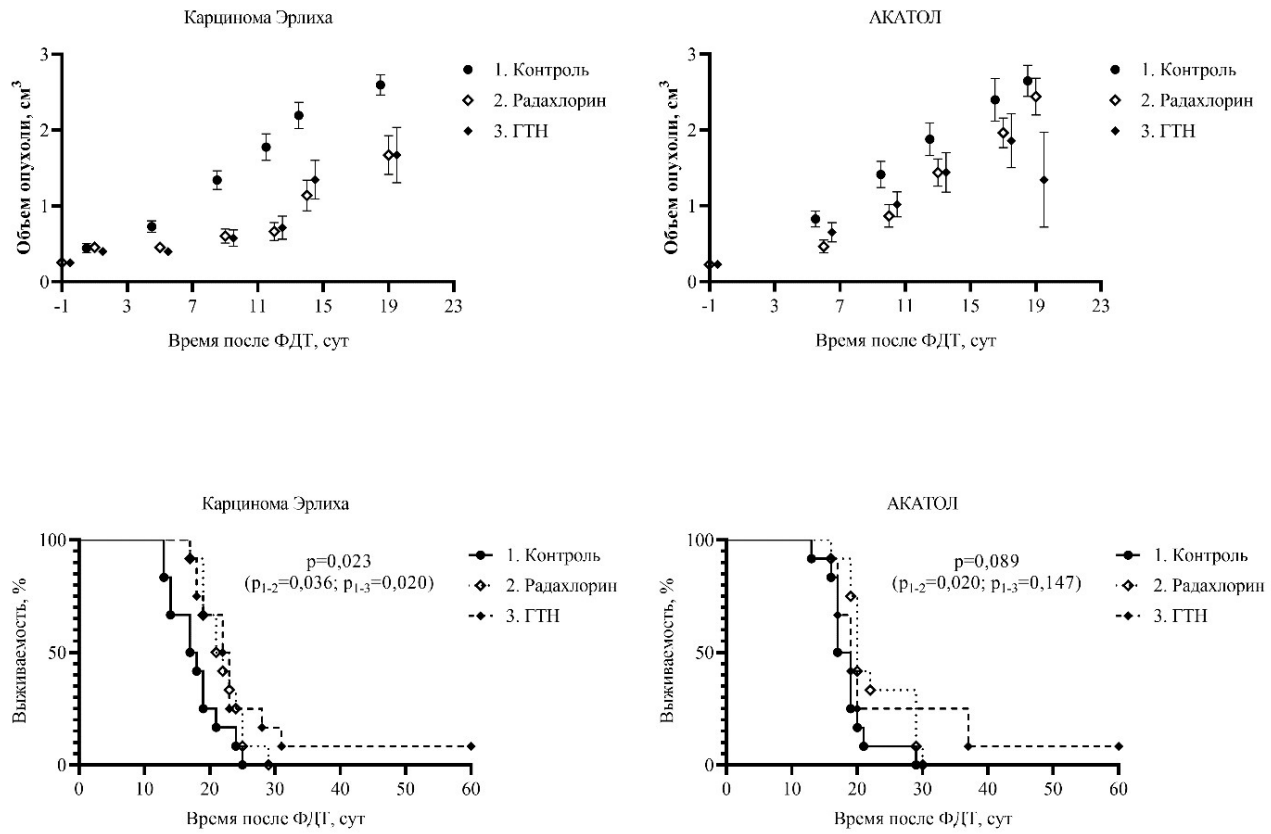


Рис. 3. Изменение объема опухоли и выживаемость мышей BALB/c разных групп с карциномой Эрлиха и аденокарциномой АКАТОЛ при проведении фотодинамической РХ или ГТН

Fig. 3. Tumor volume dynamics (upper planes) and survival (lower planes) in BALB/c mice of different groups with Ehrlich carcinoma (left) and ACATOL adenocarcinoma (right) after photodynamic therapy by Radachlorin ("PX") and HTN ("ГТН")

Обсуждение

Эффективность ФДТ при использовании ГТН была сопоставима в сравнении со свободным РХ как на культурах клеточных линий, так и у мышей с карциномой Эрлиха и аденокарциномой АКАТОЛ. Темновая токсичность препаратов в эксперименте *in vitro* с наблюдением в реальном времени на анализаторе xCELLigence® не была выявлена; таким образом, повреждение клеток до выполнения фотоактивации не происходило. Это может косвенно указывать на одинаковые профили темновой токсичности свободного РХ и в составе трехкомпонентной наносистемы. В экспериментах *in vitro* обнаружена устойчивость к ФДТ клеточной линии РЛ по сравнению с клетками РМП и МК в тех же условиях проведения ФДТ. Данный факт свидетельствует о различной чувствительности клеточных линий, что было продемонстрировано в исследованиях других научных коллективов [6, 10]. В целом, по результатам оценки *in vitro*, можно заключить, что воздействие РХ и ГНТ было однотипным. Выполнение опытов *in vivo* с карциномой Эрлиха и аденокарциномой АКАТОЛ также показало различную чувствительность этих опухолей. Большей чувствительностью обладала карцинома Эрлиха. Полный ответ после ФДТ наблюдали у одной мыши-самки с карциномой Эрлиха и одной мыши-самки с аденокарциномой АКАТОЛ при применении в качестве ФС селенсодержащей наносистемы, но не в случае РХ, что требует дальнейшей оценки. Ожидалось, что применение селена в основе наночастиц ГТН приведет к усилению избирательного, без затрагивания здоровых клеток, торможения роста злокачественных клеток. Свойство подавлять рост опухолевых клеток присуще наноформам данного металлоида [2, 11]. Ранее мы показали, что введение РХ в ГТН позволило получить преимущество в виде реализации механизма пассивной доставки в опухоль и обеспечения замедления выведения из опухоли [9]. Однако значимого увеличения противоопухолевого эффекта при проведении ФДТ в сравнении РХ и ГТН не наблюдали. Возможно, описанный выше полный ответ у мышей был обусловлен подобным действием селена в составе ГТН. Нельзя исключить, что данный результат мог носить и случайный характер. Таким образом, можно заключить, что эффективность ФДТ с применением ГТН не уступала таковой в случае РХ или даже была выше.

Заключение

Изученная гибридная селенсодержащая наносистема с полимерным носителем перспективна для применения во флуоресцентной диагностике и ФДТ опухолей.

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

Финансирование
Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №24-25-00413 «Разработка новых селенсодержащих противоопухолевых препаратов для фотодинамической терапии».
Funding
This research was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 24-25-00413, “Development of Novel Selenium-Containing Anticancer Agents for Photodynamic Therapy”).

Соблюдение правил биоэтики
Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 12 от 30.05.2024).
Compliance with the rules of bioethics
All animal procedures were conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). The study protocol was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 12, May 30, 2024).

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Валуева С.В. — идея исследования, критический пересмотр рукописи, окончательное одобрение статьи;
Панченко А.В. — анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи;
Морозова П.Ю. — синтез наносистемы, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных;
Семенов А.Л. — проведение экспериментов на животных, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;
Данилова А.Б. — проведение экспериментов на культурах клеток, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций;
Круглов С.С. — проведение экспериментов на животных, сбор и первичная обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций.
Authors’ contributions
The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.
Valueva S.V.: Study conception, critical revision, final approval;
Panchenko A.V.: Data analysis/interpretation, manuscript drafting, final approval;

Morozova P.Yu.: Nanosystem synthesis, data collection/processing, statistical analysis;
Semenov A.L.: Animal experimentation, data collection/processing, statistical analysis, figure preparation;
Danilova A.B.: Cell culture experiments, data collection/processing, statistical analysis, figure preparation;
Kruglov S.S.: Animal experimentation, data collection/processing, statistical analysis, figure preparation.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Ступак Д.С. Основные аспекты применения фотосенсибилизирующих агентов в фотодинамической терапии. Онкологический журнал. 2019; 13: 2(50): 79–99. EDN: TEAUMD.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_41040502_87247292.pdf. [Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L., Stupak D.S. The basic aspects of the application of photosensitizing agents in photodynamic therapy. *Oncological Journal*. 2019; 13: 2(50): 79–99.-EDN: TEAUMD.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_41040502_87247292.pdf (in Rus)].
2. Anjum S., Hashim M., Imran M., et al. Selenium nanoparticles in cancer therapy: Unveiling cytotoxic mechanisms and therapeutic potential. *Cancer Reports*. 2025; 8(6): e70210. DOI: https://doi.org/10.1002/cnr2.70210. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40452566/.
3. Valueva S.V., Krasnopeeva E.L., Borovikova L.N., Morozova P.Yu., Sokolova M.P., Melenevskaya E.Yu., Yakimansky A.V. Triple Nanosystems Based on Amphiphilic Molecular Brushes, Selenium Nanoparticles and Photosensitizer: Synthesis, Spectral, and Morphological Characteristics. Nanobiotechnology reports 2024; 19(1): 108–115.-EDN CUIQQC.-DOI: https://doi.org/10.1134/S2635167623601250.
4. Freshney R.I., Culture of animal cells: A manual of basic technique and specialized applications, wiley. 2010; 1st ed. DOI: https://doi.org/10.1002/9780470649367.-URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470649367.
5. Belashov A.V., Zhikhoreva A.A., Belyaeva T.N., et al. Machine learning assisted classification of cell lines and cell states on quantitative phase images. *Cells*. 2021; 10(10): 2587.-DOI: https://doi.org/10.3390/cells10102587.
6. Zhikhoreva A.A., Belashov A.V., Belyaeva T.N., et al. Comparative analysis of Radachlorin accumulation, localization, and photobleaching in three cell lines by means of holographic and fluorescence microscopy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2022; 39: 102973.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102973.
7. Yurt F., Ince M., Colak S.G., et al. Investigation of in vitro PDT activities of zinc phthalocyanine immobilised TiO2 nanoparticles. *Int J Pharm*. 2017; 524 (1-2): 467–474. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.050.
8. Belashov A.V., Zhikhoreva A.A., Salova A.V., et al. Analysis of Radachlorin localization in living cells by fluorescence lifetime imaging microscopy. *J Photochem Photobiol B*. 2023; 243: 112699. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2023.112699.
9. Валуева С.В., Панченко А.В., Морозова П.Ю., et al. Оценка возможности применения гибридных трехкомпонентных наносистем на основе наночастиц селена, графт-сополимеров и Радахлорина для направленной доставки в опухоль. *Вопросы онкологии.* 2025; 70(6): 1068–1076.-EDN GRIJIJ.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1068-1076. [Valueva S.V., Panchenko A.V., Morozova P.Yu., et al. Evaluation of the potential of hybrid tri-component nanosystems based on selenium nanoparticles, graft copolymers and radachlorin for targeted tumor delivery. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology.* 2025; 70(6): 1068–1076.-EDN GRIJIJ.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-6-1068-1076 (In Rus)].
10. Casas A., Venosa G.D., Hasan T., Batlle A. Mechanisms of resistance to photodynamic therapy. *Current Medicinal Chemistry*. 2011; 18: 2486.-DOI: https://doi.org/10.2174/092986711795843272.
11. Dana P., Pimpha N., Chaipuang A., et al. Inhibiting metastasis and improving chemosensitivity via chitosan-coated selenium nanoparticles for brain cancer therapy. *Nanomaterials*. 2022; 12: 2606.-DOI: https://doi.org/10.3390/nano12152606.

Поступила в редакцию / Received / 11.09.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 19.09.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Светлана Валерьевна Валуева / Svetlana V. Valueva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9446-4233; SPIN: 2515-4840; Researcher ID (WOS): I-3412-2017; Scopus Author ID: 6701533779.

Андрей Владимирович Панченко / Andrey V. Panchenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5346-7646; SPIN: 4741-1855; Researcher ID (WOS): B-7345-2016; Scopus Author ID: 51964396400.

Полина Юрьевна Морозова / Polina Yu. Morozova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3068-7838; SPIN: 4718-1531; Researcher ID (WOS): G-6074-2015.

Александр Леонидович Семенов / Alexander L. Semenov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5190-0629; SPIN: 4301-8679; Researcher ID (WOS): S-1484-2016; Scopus Author ID: 16307589600.

Анна Борисовна Данилова / Anna B. Danilova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4796-0386; SPIN: 9387-8328; Researcher ID (WOS): H-7828-2014; Scopus Author ID: 7005563064.

Степан Сергеевич Круглов / Stepan S. Kruglov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1214-4637; SPIN: 6856-4572; Researcher ID (WOS): AAE-7628-2020; Scopus Author ID: 57214099322.

CC BY NC ND

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 618.19-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2376

© *О.Н. Шкоденко, В.О. Кубышкина, Я.А. Мухадинов, К.В. Хурцев, А.А. Койчуев*

Эффективность анастрозола, летрозола и фулвестранта в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2– метастатическим РМЖ по данным реальной клинической практики Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь, Российская Федерация

© *Oksana N. Shkodenko, Valeria O. Kubyshkina, Yasiyn A. Mukhadinov, Konstantin V. Hurtsev, Arsen A. Koichuev*

Comparative Efficacy of Anastrozole, Letrozole, and Fulvestrant as Endocrine Partners Combined with CDK4/6 Inhibitors in Patients with HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer: A Real-World Evidence from the Stavropol Regional Clinical Oncology Center

Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, the Russian Federation

Введение. Комбинирование ингибиторов CDK4/6 с различными эндокринными партнёрами является важным инструментом в клинической практике, позволяя персонализировать лечение и улучшать результаты у пациенток с HR+ HER2– мРМЖ.

Цель. Целью исследования была оценка эффективности различных вариантов эндокринной терапии с ингибиторами CDK4/6 на основе данных Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера.

Материалы и методы. Исследование представляет собой ретроспективный анализ, в который были включены 83 пациентки с HR+ HER2–метастатическим РМЖ, получавшие рибоциклиб (n = 42, 51 %) или палбоциклиб (n = 41, 49 %) в сочетании с анастрозолом, летрозолом или фулвестрантом в период с апреля 2019 по апрель 2024 г. Оценка эффективности исследуемых комбинаций эндокринной терапии проведена на основании анализа безрецидивной выживаемости, выполненном с применением метода Каплана — Майера. Различия кривых безрецидивной выживаемости оценивались согласно логранговому критерию (log-rank test).

Результаты. Анастрозол обеспечил значимо лучшую выживаемость в сравнении с летрозолом ($p < 0{,}001$) при отсутствии статистически значимых различий с фулвестрантом ($p = 0{,}168$). При этом в группе анастрозола медиана БРВ не была достигнута в общей популяции и в группе рибоциклиба. Летрозол показал более скромные результаты: медиана БРВ — 5 мес. в группе рибоциклиба и 3–6 мес. — в группе палбоциклиба. Сравнение рибоциклиба и палбоциклиба показало статистически значимые преимущества первого в отношении БРВ при сравнении групп ингибиторов CDK4/6 в сочетании с фулвестрантом ($p = 0{,}019$): в первом случае медиана безрецидивной выживаемости составила 22 мес., во втором — 10 мес.

Introduction. Combining CDK4/6 inhibitors with various endocrine partners is a key therapeutic strategy in clinical practice, enabling treatment personalization and improved outcomes for patients with HR+/HER2– metastatic breast cancer (MBC).

Aim. To evaluate the comparative effectiveness of different endocrine therapy regimens combined with CDK4/6 inhibitors using real-world data from the Stavropol Regional Clinical Oncology Center.

Materials and Methods. This retrospective analysis included 83 patients with HR+/HER2– MBC who received ribociclib (n = 42, 51 %) or palbociclib (n = 41, 49 %) in combination with anastrozole, letrozole, or fulvestrant between April 2019 and April 2024. Treatment efficacy was assessed through relapse-free survival (RFS) analysis using the Kaplan-Meier method, with curve comparisons evaluated by log-rank test.

Results. Anastrozole demonstrated significantly superior survival compared to letrozole ($p < 0.001$), while showing no statistically significant difference from fulvestrant ($p = 0.168$). The median RFS was not reached in the anastrozole group, both in the overall population and ribociclib subgroup. Letrozole showed more modest outcomes with median RFS of 5 months in the ribociclib group and 3-6 months in the palbociclib group. Comparative analysis revealed statistically significant advantages for ribociclib over palbociclib when combined with fulvestrant ($p = 0.019$), demonstrating median RFS of 22 months versus 10 months, respectively.

Выводы. Полученные результаты подчеркивают необходимость дополнительных исследований для оптимизации лечения HR+ HER2– мРМЖ с учётом индивидуальных особенностей пациентов и сложности клинических сценариев.

Ключевые слова: мРМЖ; рибоциклиб; палбоциклиб; анастрозол; летрозол; фулвестрант; РКП

Для цитирования: Шкоденко О.Н., Кубышкина В.О., Мухадинов Я.А., Хурцев К.В., Койчуев А.А. Эффективность анастрозола, летрозола и фулвестранта в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2– метастатическим РМЖ по данным реальной клинической практики Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1389-1402.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2376

Conclusion. These findings highlight the need for further research to optimize HR+/HER2– MBC treatment strategies, considering individual patient characteristics and complex clinical scenarios.

Keywords: metastatic breast cancer; ribociclib; palbociclib; anastrozole; letrozole; fulvestrant; real-world evidence (RWE)

For Citation: Oksana N. Shkodenko, Valeria O. Kubyshkina, Yasiyn A. Mukhadinov, Konstantin V. Hurtsev, Arsen A. Koichuev. Comparative efficacy of anastrozole, letrozole, and fulvestrant as endocrine partners combined with CDK4/6 inhibitors in patients with HR+/HER2– metastatic breast cancer: A real-world evidence from the Stavropol Regional Clinical Oncology Center. *Voprosy Onkologii=Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1389-1402.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2376

✉ Контакты: Мухадинов Ясийн Ахмедович, muhadinovyasiyn@yandex.ru

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) представляет собой серьезное онкологическое заболевание, характеризующееся распространением опухолевых клеток за пределы первичной опухоли в другие органы и ткани организма. Лечение данного состояния требует персонализированного подхода в процессе выбора стратегии лекарственной терапии [1]. Цели лечения мРМЖ включают замедление прогрессирования, продление выживаемости и облегчение симптомов, одновременно сводя к минимуму нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением [2, 3]. Предпочтительной стратегией начала лечения гормон-рецептор-позитивного HER2-негативного (HR+ HER2–) мРМЖ является отсрочка химиотерапии (ХТ), когда это возможно, и назначение эндокринной терапии (ЭТ), благодаря её эффективности и отсутствию серьёзных побочных эффектов (как у ХТ), значительно снижающих качество жизни [3–8]. К препаратам ЭТ, которые широко используются в клинической практике в России, относятся нестероидные ингибиторы ароматазы (НСИА) — летрозол и анастрозол, которые блокируют выработку эстрогенов, а также антагонист рецепторов эстрогенов — фулвестрант, который блокирует действие эстрогенов на опухолевые клетки.

Однако некоторые пациенты исходно могут быть невосприимчивы к ЭТ (первично резистентны), у других резистентность появляется со временем (вторичная), и заболевание прогрессирует [9]. Внедрение в практику ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6), рибоциклиба, палбоциклиба и абемациклиба, повысило эффективность традиционной ЭТ за счет преодоления как первичной, так и вторичной резистентности и позволило значительно улучшить прогноз пациентов с HR+ HER2– мРМЖ.

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям, при отсутствии висцерального криза первоочерёдной опцией лечения HR+ HER2– мРМЖ является комбинация ингибиторов CDK4/6 с различными эндокринными партнёрами [1, 6, 10, 11]. Первыми ингибиторами CDK4/6, одобренными в Российской Федерации, были палбоциклиб (в октябре 2016 г.) и рибоциклиб (в январе 2018 г.) [12]. Оба препарата в комбинации с ЭТ продемонстрировали более высокую эффективность, по сравнению с моноЭТ, в отношении показателей выживаемости в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) MONALEESA-2, -3, 7 [13–18] и PALOMA-2, -3 [19–22]. Результаты этих исследований показывают, что комбинация обоих ингибиторов CDK4/6 с ЭТ обеспечивает значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП), по сравнению с моноЭТ, в первой и второй линиях терапии независимо от статуса менопаузы пациенток [13, 15, 17, 19, 21]. Статистически значимое преимущество в общей выживаемости (ОВ) было достигнуто во всех исследованиях, кроме PALOMA-2, где комбинация палбоциклиба с летрозолом продемонстрировала лишь небольшое статистически не значимое улучшение ОВ, по сравнению только с летрозолом [22]. Таким образом, возможность выбора сочетаний ингибиторов CDK4/6 с их эндокринными партнёрами представляет собой важный инструмент в арсенале врачей-онкологов, позволяющий персонализировать лечение и значительно улучшить исходы пациентов с HR+ HER2– мРМЖ. Однако несмотря на то, что рибоциклиб и палбоциклиб в сочетании с ЭТ используются в России уже около 10 лет, до сих пор существует не так много наблюдательных исследований, оценивающих эффективность этих вариантов терапии в условиях реальной клинической практики (РКП) в нашей стране. Целью данного исследования стал анализ эффективности различных вариантов ЭТ (анастрозола, летрозола, фулвестранта) в качестве терапии-компаньона ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиба, палбоциклиба) у пациентов с HR+ HER2- метастатическим РМЖ, по данным РКП Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ клинико-демографических характеристик и эффективности анастрозола, летрозола и фулвестранта в качестве эндокринного партнера в комбинации с ингибиторами CDK4/6 у пациенток с HR+ HER2- метастатическим РМЖ в реальной клинической практике. В анализ были включены женщины с HR+ HER2- метастатическим РМЖ, получавшие терапию ингибиторами CDK4/6 в ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере» с апреля 2019 г. по апрель 2024 г. В картах пациентов собирали следующие данные: возраст на момент начала терапии, уровень рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), степень экспрессии Her2/neu, значение Ki-67, дата начала и окончания терапии, дата прогрессирования, наличие и локализация отдалённых метастазов, количество линий предшествующей химиотерапии (ХТ) и эндокринной терапии (ЭТ), назначенные ингибиторы CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб) и препараты ЭТ (летрозол, анастрозол, фулвестрант), статус пациента (жив/умер). Статус «жив» или «умер» устанавливали по результатам сверки с «Канцер-регистром» по состоянию на 02.09.2024.

Уровень рецепторов гормонов оценивали в баллах в соответствии со шкалой Allred: 0 (отрицательный), 1–3 (низкий уровень), 4–6 (средний уровень), 7–8 (высокий уровень). При определении статуса Her2/neu руководствовались рекомендациями ASCO/CAP, негативным считали статус Her2/neu 0, 1+, 2+(Fish-). Значение Ki-67 менее 15 % считали низким уровнем пролиферации, 16–29 % — умеренным, 30 % и более — высоким.

В анализе распределения пациентов в зависимости от времени до прогрессирования начальной датой считали дату начала терапии ингибиторами CDK4/6, окончательной — дату регистрации прогрессирования. Если пациент оставался жив и прогрессирование за время исследования не наступало, то окончательной считали отчетную дату (02.09.2024). Результат выражали в месяцах. Для объективности анализа из выборки было исключено 14 пациентов, которые умерли до окончания наблюдения (02.09.2024), при этом на момент смерти информация о прогрессировании была неизвестна.

Анализ безрецидивной выживаемости (БРВ) производили с применением метода Каплана — Майера. Медианой БРВ является временной промежуток от начала терапии ингибиторами CDK4/6, на котором прогрессирование не наступает для 50 % наблюдаемых пациентов.

Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в анализ

Проанализированы данные для группы из 83 пациенток с HR+ HER2- метастатическим РМЖ, проходивших лечение в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст составил 54,6 года, медиана — 55,6 года, при этом в возрастной структуре преобладали пациентки от 40 до 69 лет (75 % суммарно). Самыми малочисленными были пациентки в возрасте до 40 и старше 70 лет (табл. 1). Согласно данным «Канцер-регистра» на дату среза данных (02.09.2024) из исследуемой группы были живы 35 (42 %) и умерли 48 (58 %) пациенток. Самая высокая доля умерших относительно оставшихся в живых зарегистрирована среди пациенток моложе 40 и старше 70 лет. В остальных возрастных группах доля умерших пациенток была сопоставима с долей пациенток, оставшихся живыми на момент среза данных (табл. 1).

У 82 % и 42 % пациенток был выявлен высокий уровень ER и PR соответственно (табл. 1). Отрицательный статус Her2/neu подтверждён для всей группы (n = 83; 100 %). Среднее значение Ki-67 в общей популяции составило 33,2 %, медиана — 35,0 %, что соответствует высокому уровню пролиферации и говорит об агрессивном течении болезни у большинства пациенток, включённых в анализ. Более чем у половины (57 %) уровень Ki-67 был ≥ 30 %.

По характеру метастатического поражения в анализируемой группе преобладали пациентки с метастазами в легкие (41 %), легкие и печень (24 %) и кости и/или лимфатические узлы (17 %). Метастазы в печень и головной мозг встречались реже (11 % и 7 % соответственно). Пациенты с метастазами в головной мозг имеют наименее благоприятный клинический прогноз [23], что привело к самой высокой доле умерших пациенток в этой когорте (выжила одна из шести пациенток (17 %)). В когорте с распространением патологического процесса на легкие и печень выжило 6 из 20 пациентов (30 %). В когортах с метастазами в другие органы (только легкие, только печень, кости и/или лимфатические узлы) доля выживших была ожидаемо выше и составила около половины от размера каждой когорты (табл. 1). В целом стоит отметить довольно высокую смертность пациенток, включённых в данное исследование.

Три четверти пациенток, включённых в анализ, получили от одной до четырех линий предшествующей ХТ (суммарно n = 61; 74 %) и от одной до пяти линий предшествующей

ЭТ (суммарно n = 63; 76 %). Все пациентки получали ингибиторы CDK4/6 в комбинации с ЭТ по поводу метастатического РМЖ (табл. 1). Половина (n = 42; 51 %) анализируемой популяции получала рибоциклиб, вторая половина — палбоциклиб (n = 41; 49 %). В качестве препаратов ЭТ фулвестрант получало 46 % (n = 38) пациенток, в то время как остальные получали нестероидные ингибиторы ароматазы (НСИА) летрозол (n = 24; 29 %) и анастрозол (n = 21; 25 %). Молодые (< 40 лет) и старшего возраста (≥ 70 лет) пациентки чаще получали летрозол, в то время как пациентки в возрастных группах от 40 до 69 лет — фулвестрант (табл. 2).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включённых в исследование

Характеристики	Живы[1]	Умерли[1]	Общая популяция
Количество пациентов, n (%)	35 (42 %)	48 (58 %)	83 (100 %)
Возраст, лет[2]			
Средний (95 % ДИ)	55,2 (52,0–58,3)	54,1 (50,4–57,9)	54,6 (52,0–57,1)
Медиана (Q1–Q3)	56,0 (48,5–63,9)	55,2 (40,4–64,6)	55,6 (45,1–64,0)
Возрастные группы, n (%)			
30–39 лет	1 (1 %)	11 (13 %)	12 (15 %)
40–49 лет	10 (12 %)	10 (12 %)	20 (24 %)
50–59 лет	11 (13 %)	9 (11 %)	20 (24 %)
60–69 лет	12 (15 %)	10 (12 %)	22 (27 %)
70–79 лет	1 (1 %)	7 (8 %)	8 (10 %)
≥ 80 лет	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
PR (уровень), n (%)[2]			
0 (отрицательный)	6 (7 %)	3 (4 %)	9 (11 %)
1–3 (низкий)	3 (4 %)	14 (17 %)	17 (21 %)
4–6 (средний)	9 (11 %)	13 (16 %)	22 (27 %)
7–8 (высокий)	17 (21 %)	18 (22 %)	35 (42 %)
ER (уровень), n (%)[2]			
0 (отрицательный)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
1–3 (низкий)	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
4–6 (средний)	2 (2 %)	7 (8 %)	9 (11 %)
7–8 (высокий)	32 (39 %)	36 (43 %)	68 (82 %)
Her2/neu, n(%)			
0	15 (18 %)	15 (18 %)	30 (36 %)
1+	19 (23 %)	31 (37 %)	50 (60 %)
2+ (Fish-)	1 (1 %)	2 (2 %)	3 (4 %)
Ki-67 (N = 82)[2]			
Среднее значение (95 % ДИ), %	30,3 (24,6–32,5)	35,3 (29,7–40,8)	33,2 (29,3–37,0)
Медиана (Q1–Q3), %	30,3 (20,0–40,0)	35,3 (20,0–45,0)	35,0 (20,0–40,0)
Низкая пролиферация (≤ 15 %), n (%)	7 (9 %)	7 (9 %)	14 (17 %)
Умеренная пролиферация (16–29 %), n (%)	8 (10 %)	13 (16 %)	21 (26 %)
Высокая пролиферация (≥ 30 %), n (%)	20 (24 %)	27 (33 %)	47 (57 %)
Метастатическое поражение, n (%)			
Легкие	17 (21 %)	17 (21 %)	34 (41 %)
Легкие, печень	6 (7 %)	14 (17 %)	20 (24 %)
Кости и/или лимфатические узлы	7 (8 %)	7 (8 %)	14 (17 %)
Печень	4 (5 %)	5 (6 %)	9 (11 %)
Головной мозг	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
Предшествующая ХТ, кол-во линий			
0	14 (17 %)	8 (10 %)	22 (27 %)
1	13 (16 %)	18 (22 %)	31 (37 %)

Характеристики	Живы[1]	Умерли[1]	Общая популяция
2	5 (6 %)	7 (8 %)	12 (15 %)
3	2 (2 %)	9 (11 %)	11 (13 %)
4	1 (1 %)	6 (7 %)	7 (8 %)
Предшествующая ЭТ, кол-во линий			
0	9 (11 %)	11 (13 %)	20 (24 %)
1	17 (21 %)	14 (17 %)	31 (37 %)
2	7 (8 %)	14 (17 %)	21 (25 %)
3	2 (2 %)	8 (10 %)	10 (12 %)
5	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Ингибитор CDK4/6 + ЭТ, n (%)			
Рибоциклиб	22 (27 %)	20 (24 %)	42 (51 %)
+ анастрозол	8 (10 %)	2 (2 %)	10 (12 %)
+ летрозол	2 (2 %)	12 (15 %)	14 (17 %)
+ фулвестрант	12 (15 %)	6 (7 %)	18 (22 %)
Палбоциклиб	13 (16 %)	28 (34 %)	41 (49 %)
+ анастрозол	8 (7 %)	3 (4 %)	11 (13 %)
+ летрозол	0 (0 %)	10 (12 %)	10 (12 %)
+ фулвестрант	5 (6 %)	15 (18 %)	20 (24 %)

[1] Статус пациентов (жив/умер) установлен по результатам сверки с «Канцер-регистром» по состоянию на 02.09.2024; [2] на момент начала терапии.
Ингибитор CDK4/6 — ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6; ХТ — химиотерапия; ЭТ — эндокринная терапия.

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of the study population

Characteristic	Alive[1]	Deceased[1]	Total, n (%)
Number of patients, n (%)	35 (42 %)	48 (58 %)	83 (100 %)
Age, years[2]			
Mean (95% CI)	55.2 (52.0–58.3)	54.1 (50.4–57.9)	54.6 (52.0–57.1)
Median (Q1-Q3)	56.0 (48.5–63.9)	55.2 (40.4–64.6)	55.6 (45.1–64.0)
Age group, n (%)			
30–39 years	1 (1 %)	11 (13 %)	12 (15 %)
40–49 years	10 (12 %)	10 (12 %)	20 (24 %)
50–59 years	11 (13 %)	9 (11 %)	20 (24 %)
60–69 years	12 (15 %)	10 (12 %)	22 (27 %)
70–79 years	1 (1 %)	7 (8 %)	8 (10 %)
≥ 80 years	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
PR status, n (%)[2]			
0 (negative)	6 (7 %)	3 (4 %)	9 (11 %)
1–3 (low)	3 (4 %)	14 (17 %)	17 (21 %)
4–6 (intermediate)	9 (11 %)	13 (16 %)	22 (27 %)
7–8 (high)	17 (21 %)	18 (22 %)	35 (42 %)
ER status, n (%)[2]			
0 (negative)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
1–3 (low)	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
4–6 (intermediate)	2 (2 %)	7 (8 %)	9 (11 %)
7–8 (high)	32 (39 %)	36 (43 %)	68 (82 %)
HER2 status, n (%)			
0	15 (18 %)	15 (18 %)	30 (36 %)
1+	19 (23 %)	31 (37 %)	50 (60 %)
2+ (FISH-)	1 (1 %)	2 (2 %)	3 (4 %)
Ki-67 Index (N=82), n (%)[2]			

Characteristic	Alive[1]	Deceased[1]	Total, n (%)
Mean (95% CI), %	30.3 (24.6–32.5)	35.3 (29.7–40.8)	33.2 (29.3–37.0)
Median (Q1–Q3), %	30.3 (20.0–40.0)	35.3 (20.0–45.0)	35.0 (20.0–40.0)
Low proliferation (≤ 15 %), n (%)	7 (9 %)	7 (9 %)	14 (17 %)
Moderate proliferation (16–29 %), n (%)	8 (10 %)	13 (16 %)	21 (26 %)
High proliferation (≥30%), n (%)	20 (24 %)	27 (33 %)	47 (57 %)
Metastatic lesions, n (%)			
Lungs only	17 (21 %)	17 (21 %)	34 (41 %)
Lungs + Liver	6 (7 %)	14 (17 %)	20 (24 %)
Bone ± Lymph Nodes	7 (8 %)	7 (8 %)	14 (17 %)
Liver only	4 (5 %)	5 (6 %)	9 (11 %)
Brain	1 (1 %)	5 (6 %)	6 (7 %)
Prior CT, number of lines			
0	14 (17 %)	8 (10 %)	22 (27 %)
1	13 (16 %)	18 (22 %)	31 (37 %)
2	5 (6 %)	7 (8 %)	12 (15 %)
3	2 (2 %)	9 (11 %)	11 (13 %)
4	1 (1 %)	6 (7 %)	7 (8 %)
Prior ET, number of lines			
0	9 (11 %)	11 (13 %)	20 (24 %)
1	17 (21 %)	14 (17 %)	31 (37 %)
2	7 (8 %)	14 (17 %)	21 (25 %)
3	2 (2 %)	8 (10 %)	10 (12 %)
5	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
CDK4/6i + ET Regimen, n (%)			
Ribociclib combinations	22 (27 %)	20 (24 %)	42 (51 %)
+ Anastrozole	8 (10 %)	2 (2 %)	10 (12 %)
+ Letrozole	2 (2 %)	12 (15 %)	14 (17 %)
+ Fulvestrant	12 (15 %)	6 (7 %)	18 (22 %)
Palbociclib combinations	13 (16 %)	28 (34 %)	41 (49 %)
+ Anastrozole	8 (10 %)	3 (4 %)	11 (13 %)
+ Letrozole	0 (0 %)	10 (12 %)	10 (12 %)
+ Fulvestrant	5 (6 %)	15 (18 %)	20 (24 %)

[1] Patient status (alive/deceased) was determined through cancer registry verification as of September 2, 2024; [2] all characteristics were assessed at therapy initiation.

Таблица 2. Варианты ЭТ, назначавшейся совместно с ингибиторами CDK4/6, пациенткам различных возрастных групп

Вариант ЭТ	Возрастные группы, лет						Общая популяция (N = 83)
	30–39 (n = 12)	40–49 (n = 20)	50–59 (n = 20)	60–69 (n = 22)	70–79 (n = 8)	≥ 80 (n = 1)	
Анастрозол, n (%)	4 (33 %)	6 (30 %)	5 (25 %)	6 (27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	21 (25 %)
Летрозол, n (%)	5 (42 %)	3 (15 %)	3 (15 %)	6 (27 %)	6 (75 %)	1 (100 %)	24 (29 %)
Фулвестрант, n (%)	3 (25 %)	11 (55 %)	12 (60 %)	10 (45 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	38 (46 %)

Table 2. Endocrine therapy regimens combined with CDK4/6 inhibitors across age groups

Variants of ET	Age groups, years						Total (n=83)
	30-39 (n=12)	40-49 (n=20)	50-59 (n=20	60-69 (n=22)	70-79 (n=8)	≥80 (n=1)	
Anastrozole, n (%)	4 (33 %)	6 (30 %)	5 (25 %)	6 (27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	21 (25 %)
Letrozole, n (%)	5 (42 %)	3 (15 %)	3 (15 %)	6 (27 %)	6 (75 %)	1 (100 %)	24 (29 %)
Fulvestrant, n (%)	3 (25 %)	11 (55 %)	12 (60 %)	10 (45 %)	2 (25 %)	0 (0 %)	38 (46 %)

Время до прогрессирования

Данные по времени от начала лечения ингибиторами CDK4/6 до прогрессирования в зависимости от варианта ЭТ (НСИА vs. фулвестрант) проанализированы для группы из 68 пациенток. Для получения равнозначных размеров выборок пациентки, получавшие анастрозол и летрозол, были объединены в общую группу НСИА, и в итоге пациентки распределились поровну: 34 пациента принимали НСИА и 34 — фулвестрант.

Различия распределений не являются статистически значимыми (p = 0,353), тем не менее при наблюдении фулвестрант продемонстрировал лучший клинический результат, по сравнению с НСИА в отношении времени до прогрессирования. В общей популяции прогрессирование в течение двух лет наступило у 25 (37 %) пациенток, принимавших ингибиторы CDK4/6 с фулвестрантом, и у 29 (43 %) пациенток, принимавших ингибиторы CDK4/6 с НСИА (рис. 1, А). Можно предположить, что такие результаты обусловлены клинико-демографическими характеристиками пациенток, в т. ч. преимущественным выбором летрозола для молодых и пожилых возрастных групп с большим количеством метастазов и худшим клиническим прогнозом.

Количество и локализация метастазов в зависимости от принимаемой терапии и возрастной группы представлены в табл. 3. Группы фулвестранта и НСИА оказались сопоставимыми по количеству метастазов в лёгких (41 % vs. 38 % соответственно) и в костях и/или ЛУ (18 % vs. 18 %). Однако группа фулвестранта характеризовалась значительно большей долей пациенток с метастазами в лёгкие и печень (29 % vs. 18 %), а также в головной мозг (12 % vs. 6 %). При этом в группе фулвестранта не было пациентов с метастазами только в печень (0 %), в то время как в группе НСИА таких пациенток оказалось 21 %. Таким образом, распределение метастатических поражений в группах фулвестранта и НСИА указывает на несбалансированность этих групп, и требует осторожности при интерпретации результатов. В связи с этим был проведён сравнительный анализ распределения численности групп с различными локализациями метастазов по времени от начала терапии до прогрессирования (рис. 1, Б–Г).

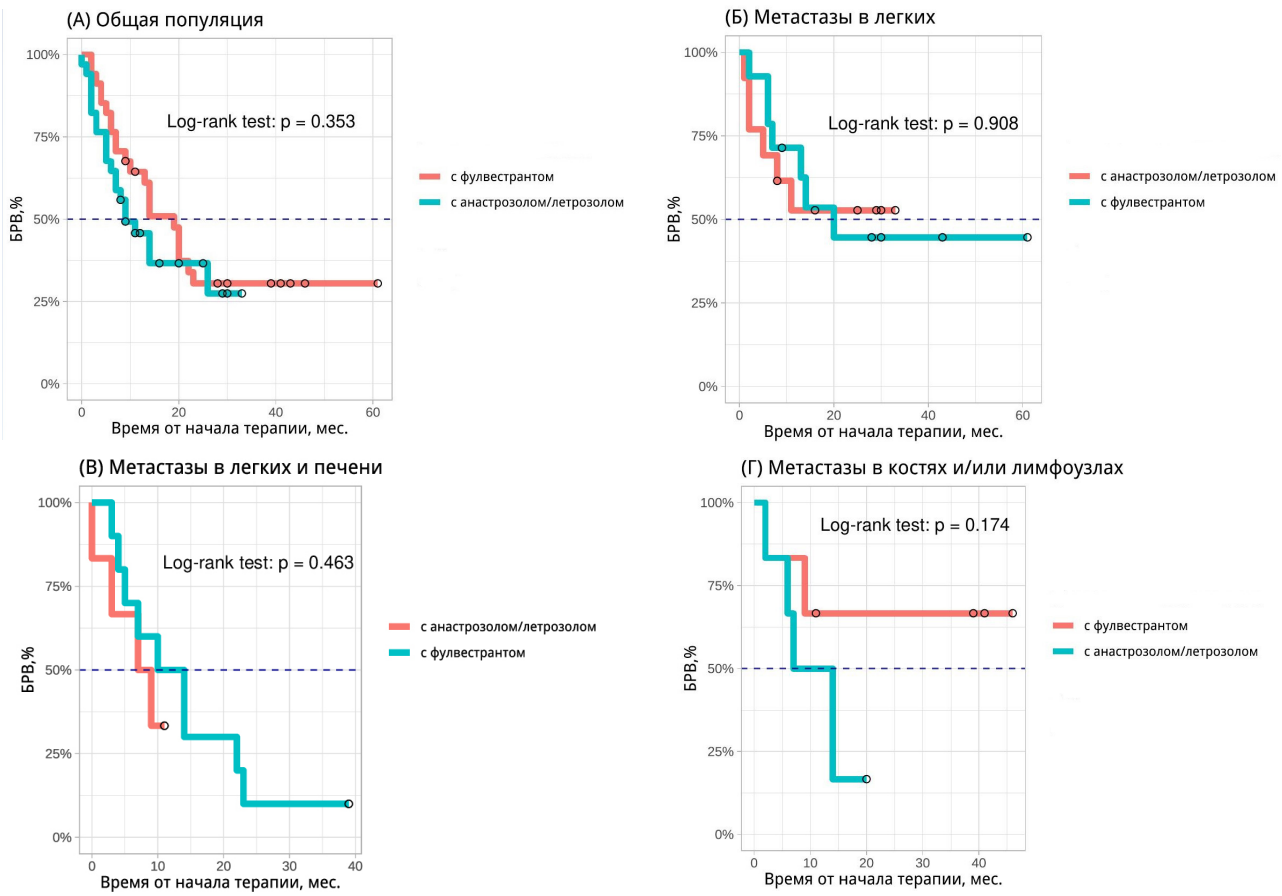


Рис. 1. Время от начала терапии ингибиторами CDK4/6 с различными вариантами ЭТ (анастрозол/летрозол или фулвестрант) до прогрессирования в общей популяции (А) и в подгруппах пациентов с метастазами в лёгкие (Б), лёгкие и печень (В), кости и/или лимфатические узлы (Г)

Fig. 1. Time from initiation to progression on CDK4/6 inhibitor therapy with different et variants (anastrozole/letrozole or fulvestrant) in the overall cohort and by metastatic site. (A) Total population. (Б) Lung metastases. (B) Lung and liver metastases. (Г) Bone and/or lymph node metastases

Таблица 3. Количество и локализация метастазов в зависимости от принимаемой терапии и возрастной группы

Локализация метастазов/возрастные группы	НСИА, N = 34 (100 %)				Фулвестрант, n = 34 (100 %)	
	Анастрозол, n = 19 (55,9 %)		Летрозол, n = 15 (44,1 %)			
	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Палбоциклиб
Все	9 (27 %)	10 (29 %)	11 (32 %)	4 (12 %)	19 (56 %)	15 (44 %)
30–39 лет	2	1	2	1	2	2
40–49 лет	2	4	1	1	6	5
50–59 лет	3	2	2	1	4	5
60–69лет	2	3	5	0	5	3
70–79 лет	0	0	1	1	2	0
Кости и/или лимфатические узлы		2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	4 (12 %)	2 (6 %)
30–39 лет	0	0	1	1	0	0
40–49 лет	0	1	0	0	2	1
50–59 лет	0	0	0	0	2	0
60–69лет	0	1	2	0	0	1
70–79 лет	0	0	0	0	0	0
Лёгкие	4 (12 %)	4 (12 %)	4 (12 %)	1 (3 %)	9 (27 %)	5 (15 %)
30–39 лет	1	0	0	0	2	0
40–49 лет	0	1	1	0	1	2
50–59 лет	2	2	1	0	2	2
60–69лет	1	1	1	0	3	1
70–79 лет	0	0	1	1	1	0
Лёгкие, печень	2 (6 %)	1 (3 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	5 (15 %)	5 (15 %)
30–39 лет	0	1	0	0	0	1
40–49 лет	0	0	0	0	2	0
50–59 лет	1	0	0	1	0	3
60–69лет	1	0	2	0	2	1
70–79 лет	0	0	0	0	1	0
Печень	2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	1 (3 %)		
30–39 лет	0	0	0	0	0	0
40–49 лет	2	2	0	1	0	0
50–59 лет	0	0	1	0	0	0
60–69лет	0	1	0	0	0	0
70–79 лет	0	0	0	0	0	0
Головной мозг	1 (3 %)		1 (3 %)		1 (3 %)	3 (9 %)
30–39 лет	1	0	1	0	0	1
40–49 лет	0	0	0	0	1	2
50–59 лет	0	0	0	0	0	0
60–69лет	0	0	0	0	0	0
70–79 лет	0	0	0	0	0	0

Table 3. Distribution of metastatic sites by treatment regimen and age group

Metastatic Site / Age Group	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (AIs), N = 34 (100%)				Fulvestrant, n = 34 (100%)	
	Anastrozole, n = 19 (55.9%)		Letrozole, n = 15 (44.1%)			
	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib
Total	9 (27 %)	10 (29 %)	11 (32 %)	4 (12 %)	19 (56 %)	15 (44 %)
30–39 years	2	1	2	1	2	2
40–49 years	2	4	1	1	6	5
50–59 years	3	2	2	1	4	5
60–69 years	2	3	5	0	5	3
70–79 years	0	0	1	1	2	0
Bone ± Lymph Nodes		2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	4 (12 %)	2 (6 %)
30–39 years	0	0	1	1	0	0
40–49 years	0	1	0	0	2	1
50–59 years	0	0	0	0	2	0
60–69 years	0	1	2	0	0	1
70–79 years	0	0	0	0	0	0
Lungs	4 (12 %)	4 (12 %)	4 (12 %)	1 (3 %)	9 (27 %)	5 (15 %)
30–39 years	1	0	0	0	2	0
40–49 years	0	1	1	0	1	2
50–59 years	2	2	1	0	2	2
60–69 years	1	1	1	0	3	1
70–79 years	0	0	1	1	1	0

Metastatic Site / Age Group	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (AIs), N = 34 (100%)				Fulvestrant, n = 34 (100%)	
	Anastrozole, n = 19 (55.9%)		Letrozole, n = 15 (44.1%)			
	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib	Ribociclib	Palbociclib
Lungs + Liver	2 (6 %)	1 (3 %)	2 (6 %)	1 (3 %)	5 (15 %)	5 (15 %)
30–39 years	0	1	0	0	0	1
40–49 years	0	0	0	0	2	0
50–59 years	1	0	0	1	0	3
60–69 years	1	0	2	0	2	1
70–79 years	0	0	0	0	1	0
Liver	2 (6 %)	3 (9 %)	1 (3 %)	1 (3 %)		
30–39 years	0	0	0	0	0	0
40–49 years	2	2	0	1	0	0
50–59 years	0	0	1	0	0	0
60–69 years	0	1	0	0	0	0
70–79 years	0	0	0	0	0	0
Brain	1 (3 %)		1 (3 %)		1 (3 %)	3 (9 %)
30–39 years	1	0	1	0	0	1
40–49 years	0	0	0	0	1	2
50–59 years	0	0	0	0	0	0
60–69 years	0	0	0	0	0	0
70–79 years	0	0	0	0	0	0

Среди пациентов с метастазами в лёгкие (рис. 1, Б), лёгкие и печень (рис. 1, В), кости и/или ЛУ (рис. 1, Г) и головной мозг прослеживается та же закономерность, что и в общей популяции: применение ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом было ассоциировано с большим количеством пациентов с более длительным временем до прогрессирования. Время до прогрессирования более двух лет (> 24 мес.) в большинстве случаев отмечалось на терапии ингибиторами CDK4/6 с фулвестрантом. Комбинация с фулвестрантом показала лучшие результаты и при поражениях головного мозга: среди пациенток, которым была назначена данная схема, в одном случае прогрессирование наступило спустя четыре мес. от начала лечения, еще у 2 пациенток — на 20-м месяце терапии, и одна пациентка, по состоянию на 02.09.2024, оставалась жива. При этом обе пациентки с метастазами в головном мозге, принимавшие ингибиторы CDK4/6 + НСИА, спрогрессировали в течение первых шести мес. лечения (рис. 1, Д). Применение НСИА показало хороший результат при лечении пациентов с метастазами в печени, однако в силу того, что данной категории больных не назначался фулвестрант, провести сравнительный анализ не представляется возможным.

Таким образом, можно заключить, что в условиях реальной клинической практики фулвестрант, по сравнению с НСИА, увеличивал время до прогрессирования заболевания как в общей популяции, так и в подгруппах с различной локализацией метастазов. Отсутствие статистически значимых различий могло быть следствием недостаточной мощности проведенного исследования и гетерогенных результатов в группе НСИА, значительно различавшихся между собой по эффективности. Этот вопрос может быть предметом дальнейшего исследования.

Безрецидивная выживаемость

Безрецидивную выживаемость (БРВ) анализировали в зависимости от принимаемой комбинации ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб) и вариантов ЭТ (анастрозол, летрозол, фулвестрант). На рис. 2 представлены кривые БРВ в зависимости от варианта ЭТ. В подгруппе анастрозола медиана БРВ не была достигнута: по состоянию на 02.09.2024 у шести пациентов прогрессирование заболевания не происходило более года, и на отчетную дату пациенты оставались живы. Медиана БРВ в подгруппе фулвестраната составила 19 мес., в подгруппе летрозола — 5 мес. Различия кривых БРВ статистически значимые ($p < 0{,}001$). При сравнении между группами получены значимые различия распределений пациентов, принимавших анастрозол и летрозол ($p < 0{,}001$). Различия кривых БРВ групп анастрозола и фулвестранта не являются статистически значимыми ($p = 0{,}168$).

Дополнительно были проанализированы показатели БРВ в зависимости от комбинации всех препаратов (рис. 3). В подгруппе пациенток, принимавших рибоциклиб с анастрозолом, срок наблюдения для оценки БРВ оказался недостаточным (медиана не достигнута). В подгруппе, принимавших палбоциклиб с анастрозолом, медиана БРВ составила 14 мес. (рис. 3, А). В подгруппе, принимавших рибоциклиб в комбинации с фулвестрантом, медиана БРВ составила 22 мес., в то время как в подгруппе, принимавших палбоциклиб с фулвестрантом медиана БРВ оказалась вдвое меньше и составила 10 мес. (рис. 3, Б). В группе фулвестранта различия кривых БРВ являются статистически значимыми ($p = 0{,}019$). Наконец, в подгруппах пациентов, принимавших рибоциклиб или палбоциклиб с летрозолом, прогрессирование заболевания произошло в 100 % случаев в течение периода

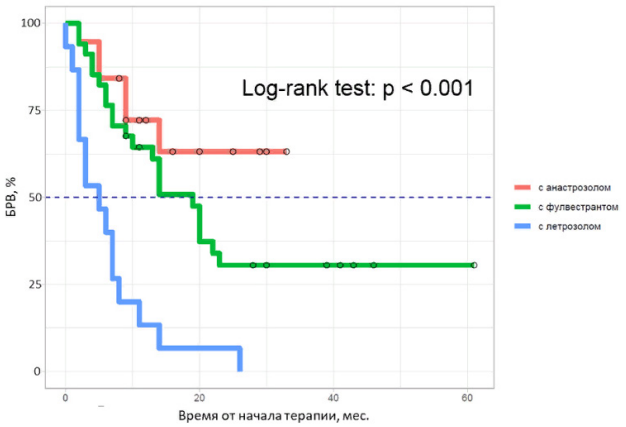


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов, принимавших ингибиторы CDK4/6 (рибоциклиб/палбоциклиб) с различными вариантами ЭТ (анастрозол, летрозол, фулвестрант). Кружками отмечены цензурированные данные о пациентах, у которых к отчетной дате (02.09.2024) прогрессирование еще не наступило. Для кривой с летрозолом цензурированные данные отсутствуют, поскольку в 100 % случаев произошло прогрессирование заболевания

Fig. 2. Relapse-Free Survival according to ET variant (anastrozole, letrozole, fulvestrant) in patients treated with CDK4/6 inhibitors (ribociclib or palbociclib). Circles indicate censored observations (patients without progression as of September 2, 2024). No censored data are shown for the letrozole group, as 100% of patients experienced disease progression

наблюдений, а медиана БРВ составила 5 мес. для рибоциклиба и 6 мес. для палбоциклиба (рис. 3, В).

Обсуждение

Результаты, полученные в данном исследовании, демонстрируют важность персонализации подходов к лечению пациентов с HR+ HER2– мРМЖ в условиях РКП. Эффективность различных вариантов ЭТ в сочетании с ингибиторами CDK4/6 показывает значительные вариации во времени до прогрессирования и БРВ. Это может быть связано с различиями в клинико-демографических характеристиках пациенток, включая возраст и наличие метастазов.

Необходимо дополнительное изучение вопроса о возможном превосходстве фулвестранта над НСИА в качестве эндокринного партнёра ингибиторов CDK4/6 в отношении времени до прогрессирования (рис. 1). В частности, фулвестрант, по сравнению с НСИА, показал лучшие результаты у пациенток с метастазами в легких и печени, а также в головном мозге, что указывает на его потенциально положительную роль в управлении сложными случаями.

Согласно литературным данным, при HR+ HER2– РМЖ частота метастазов в головном мозге составляет около 15 % [24], а пациентки с такими метастазами имеют наименее благоприятный прогноз: медиана общей выживаемости (ОВ) после выявления метастазов — в среднем 7,1 мес. [23]. Это объясняется агрессивностью та-

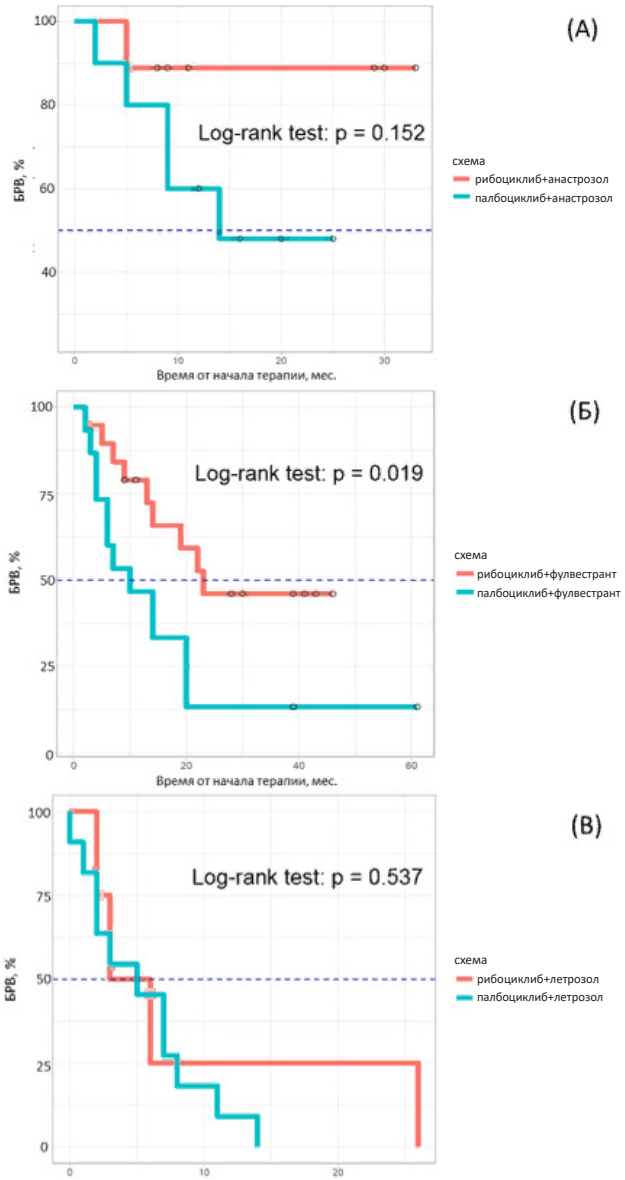


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость в подгруппах пациентов в зависимости от комбинации ингибиторов CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб) и ЭТ (анастрозол, летрозол, фулвестрант). БРВ у пациентов, получавших рибоциклиб с анастрозолом, по сравнению с палбоциклибом с анастрозолом (А), БРВ у пациентов, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, по сравнению с палбоциклибом с фулвестрантом (Б), БРВ у пациентов, получавших рибоциклиб с летрозолом, по сравнению с палбоциклибом с летрозолом (В). Кружками отмечены цензурированные данные о пациентах, у которых к отчетной дате (02.09.2024) прогрессирование еще не наступило. Для кривых с летрозолом цензурированные данные отсутствуют, поскольку в 100 % случаев произошло прогрессирование заболевания

Fig. 3. Relapse-Free Survival by of CDK4/6 inhibitors (ribociclib, palbociclib) and ET subgroups (anastrozole, letrozole, fulvestrant). (A) Ribociclib vs. Palbociclib, each with anastrozole. (Б) Ribociclib vs. Palbociclib, each with fulvestrant. (B) Ribociclib vs. Palbociclib, each with letrozole. Circles indicate censored observations (no progression as of September 2, 2024). The letrozole curves contain no censored data, as 100% of patients experienced progression

кого заболевания и трудностями терапии. В данном исследовании через пять лет наблюдений из шести пациенток с метастазами в головном мозге выжила всего одна (17 %). Тем не менее, время до прогрессирования у трех из шести пациенток составило 20 и более мес. (все три пациентки

принимали фулвестрант). Это является очень хорошим результатом, если сравнивать с немногочисленными данными клинических исследований. Так, в исследовании MONALEESA-3, было всего четыре такие пациентки: две получали рибоциклиб с фулвестрантом и ещё две — только фулвестрант. У пациенток, получавших рибоциклиб + фулвестрант, время до прогрессирования составило 10,8 и 26,8 мес., а у пациенток, получавших моноЭТ, — 1,9 и 1,7 мес. [25].

Прогноз для пациенток с метастазами в легких и печени в данном исследовании можно оценить как умеренно благоприятный. Выживаемость в этой группе через пять лет наблюдений составила 30 %, что сравнительно лучше, чем в группе с метастазами в головном мозге. Тем не менее выживаемость была ниже среднего уровня по общей популяции (42,2 %), что свидетельствует о сложности течения заболевания при таком виде метастазирования. Анализ времени до прогрессирования в этой подгруппе также показал, что применение ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом было ассоциировано с большим количеством пациентов с более длительным временем до прогрессирования.

Летрозол в данном исследовании показал самые плохие результаты, что может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, летрозол чаще назначался молодым (< 40 лет) и пожилым (≥ 70 лет) пациенткам, которые имели более высокий риск прогрессирования заболевания и худший прогноз. Во-вторых, у пациенток, принимавших летрозол, чаще встречались множественные метастазы, что негативно сказывалось на результатах лечения. Кроме того, летрозол может быть менее эффективным у некоторых пациенток в силу индивидуальных факторов, таких как генетические мутации или особенности метаболизма лекарств, о которых в данном исследовании неизвестно. Учитывая все эти причины, стоит с осторожностью относиться к интерпретации полученных данных. В РКИ летрозол в качестве эндокринного партнёра рибоциклиба и палбоциклиба проявил себя достаточно хорошо и в целом, сравнимо с фулвестрантом, назначаемым женщинам в постменопаузе. Однако для показателей выживаемости большое значение имела линия, в которой назначалась комбинированная терапия. Так, если провести непрямое сравнение результатов для 1 линии терапии в исследованиях MONALEESA-2 (рибоциклиб + летрозол) и MONALEESA-3 (рибоциклиб + фулвестрант), то оказывается, что летрозол уступил в эффективности фулвестранту: медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) у пациенток в постменопаузе составила 25,3 и 33,6 мес. соответственно [13, 17]. Но в общей популяции пациенток исследования MONALEESA-3 (рибоциклиб + фулвестрант, 1 + 2 линия) мВБП составила 20,5 мес. [17], что несколько уступает результатам летрозола в MONALEESA-2. В исследованиях PALOMA-2 (палбоциклиб + летрозол, 1 линия) и PALOMA-3 (палбоциклиб + фулвестрант, ≥ 2 линия) мВБП у пациенток в постменопаузе составила 27,6 и 11,2 мес. соответственно [21, 26], то есть фулвестрант уступил летрозолу. Учитывая, что данные сравнения носят непрямой характер, к их интерпретациям необходимо относиться с осторожностью. Прямое сравнение эффективности фулвестранта и летрозола в качестве эндокринного партнёра палбоциклиба было проведено в рамках РКИ 2 фазы PARSIFAL [27]. Медиана ВБП составила 27,9 мес. в группе пациенток, получавших палбоциклиб с фулвестрантом, и 32,8 мес. — в группе, получавшей палбоциклиб с летрозолом, однако разница не была статистически значимой [27]. Таким образом, результаты нескольких РКИ и данного исследования РКП противоречивы, что не позволяет делать однозначных выводов. Эффективность эндокринных препаратов в качестве партнёра ингибиторам CDK4/6 может зависеть от множества неизвестных факторов и подчёркивает необходимость более глубоких исследований, направленных на их понимание.

Анализ БРВ в данном исследовании показал, что использование различных комбинаций препаратов может оказывать влияние на продолжительность ремиссии. В частности, в группе анастрозола медиана БРВ не была достигнута за время наблюдения (рис. 2). Это результат был обеспечен, в первую очередь, за счёт пациентов, получавших анастрозол в комбинации с рибоциклибом, для которых медиана БРВ также не была достигнута, в то время как для комбинации анастрозола с палбоциклибом медиана БРВ составила 14 мес. (рис. 3, А).

До недавнего времени все ингибиторы CDK4/6 рассматривались врачами как полностью равнозначные варианты. Однако данные, полученные в последнее время, свидетельствуют о клинически значимых различиях между ними, в т. ч. в отношении влияния на общую выживаемость при мРМЖ [28]. Таким образом, в настоящее время необходимо персонализировать терапию ингибиторами CDK4/6, основываясь не только на профиле побочных эффектов, но и на новейших знаниях о различиях в эффективности препаратов, полученных как в РКИ, так и в РКП.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения, характерные для исследований РКП и связанные

с его ретроспективным характером и полнотой данных, которые можно было получить. Исследование проводилось на основании анализа данных, собранных ранее, что могло привести к неполному или некорректному учету некоторых параметров, особенно если они не были изначально предусмотрены для сбора. Хотя общее число пациентов в исследовании было достаточно велико (83 человека), оно все равно ограничено, что может снизить достоверность выводов и повлиять на интерпретацию результатов. Пациенты, принимавшие различные варианты ЭТ (фулвестрант и НСИА), могли иметь разные характеристики, что затрудняет прямое сравнение эффективности этих вариантов терапии. В частности, различия в количестве и локализации метастазов между группами могли повлиять на результаты. В исследовании отсутствует контрольная группа, которая бы принимала только моноЭТ без добавления ингибиторов CDK4/6, что ограничивает возможности прямого сравнения эффективности комбинированной терапии с традиционной моноЭТ.

Некоторые пациенты на момент завершения исследования не находились под наблюдением, и их конечный исход (прогрессирование или смерть) мог быть неизвестен. Это приводит к цензурированию данных, которое может исказить оценку медиан выживаемости. Различия в сопутствующих заболеваниях, предшествующем лечении и других факторах также могли оказать влияние на результаты, но не были учтены в полной мере. Эти ограничения следует учитывать при интерпретации результатов и принятии решений на основе данных этого исследования.

Заключение

Исследование подтверждает необходимость дальнейшего изучения и оптимизации подходов к лечению мРМЖ, учитывая разнообразие клинических сценариев и индивидуальные особенности пациентов. Персонализация терапии на основе молекулярных характеристик опухоли и состояния пациента остается ключевым направлением для улучшения исходов лечения.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of inform consent for the therapy. Personal patient's data were not used in study.

Участие авторов
Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.
Authors' contributions
All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического рака молочной железы. Российское общество онкомаммологов. 2014; 54. (19.03.2025).-URL: http://www.breastcancersociety.ru/media/ROOM_metast_rmg_17.10_10.file.pdf. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Manikhas A.G., et al. Clinical recommendations of Russian Society of Oncomammologists for the treatment of metastatic breast cancer. Russian Association of Oncological Mammology. 2014; 54. (19.03.2025).-URL: http://www.breastcancersociety.ru/media/ROOM_metast_rmg_17.10_10.file.pdf (In Rus)].
2. Brufsky AM. Delaying chemotherapy in the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Clin Med Insights Oncol*. 2015; 9: 137-47.-DOI: https://doi.org/10.4137/CMO.S31586.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4697769/.
3. Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Sem Oncol*. 2006; 33(2): 2-5.-DOI: https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.07.030.-URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775405003295?via%3Dihub.
4. Martin M., Zielinski C., Ruiz-Borrego M., et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomized controlled trial-PEARL. *Ann Oncol*. 2021; 32(4): P488-99.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.013.-URL: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43221-1/fulltext.
5. Park Y.H., Kim T.Y., Kim G.M., et al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(12): 1750-9.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30565-0.-URL: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30565-0/abstract.
6. Cardoso F., Harbeck N., Fallowfield L., et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23(Suppl 7): vii11-vii19.-DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mds232.-URL: https://www.annal-

sofoncology.org/article/S0923-7534(19)37662-8/fulltext.

7. Partridge A.H., Rumble R.B., Carey L.A., et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(29): 3307-29.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.7479.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6076042/.
8. Pritchard K.I., Gelmon K.A., Rayson D., et al. Endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer after progression or recurrence on nonsteroidal aromatase inhibitor therapy: a Canadian consensus statement. *Curr Oncol*. 2013; 20: 48-61.-DOI: https://doi.org/10.3747/co.20.1316.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3557331/.
9. Hartkopf A.D., Grischke E.M., Brucker S.Y. Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment. *Breast Care (Basel)*. 2020; 15(4): 347-354.-DOI: https://doi.org/10.1159/000508675.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7490658/.
10. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ 2025. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» (РООМ). 2014. (19.03.2025).-URL: http://www.breastcancersociety.ru/. [Gold standard for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of breast cancer patients 2025. Russian Society of Oncomammologists. 2014. (19.03.2025).-URL: http://www.breastcancersociety.ru/. (In Rus)].
11. Ассоциация онкологов России. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации. (22.02.2025).-URL: file:///C:/Users/tokareva_ay/Downloads/%D0%9A%D0%A0379_4.pdf. [Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Oncomammologists. Clinical guidelines. Breast cancer. 2021. In: Clinical recommendations rubricator. Ministry of Health of the Russian Federation. (2025 Feb 22).-URL: file:///C:/Users/tokareva_ay/Downloads/%D0%9A%D0%A0379_4.pdf (In Rus)].
12. Безопасность лекарственных препаратов. Государственный Реестр Лекарственных Средств (ГРЛС). (19.03.2025).-URL: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx. [Drug safety. State Register of Medicinal Products. Ministry of Health of the Russian Federation. (19.03.2025).-URL: https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx (In Rus)].
13. Slamon D.J., Neven P., Chia S.K.L., et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 514-524.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149.-URL: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911149?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed/.
14. Slamon D.J., Neven P., Chia S.K.L., et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 1001-1001.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.
15. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(7): 904-915.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4.-URL: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30292-4/abstract.
16. Tripathy D., Im S.-A., Colleoni M., et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Cancer Res*. 2021; 81(4 Suppl): Abstract PD2-04.-DOI: https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-04.-URL: https://www.researchgate.net/publication/349346310_Abstract_PD2-04_Updated_overall_survival_OS_results_from_the_phase_III_MONALEESA-7_trial_of_pre-_or_perimenopausal_patients_with_hormone_receptor_positivehuman_epidermal_growth_factor_receptor_2_negat.
17. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1541-1547.-DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155.-URL: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32105-2/fulltext.
18. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2−) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2021; 32(suppl_5): 1290-1291.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2090.-URL: https://www.researchgate.net/publication/354749901_LBA17_Overall_survival_OS_results_from_the_phase_III_MONALEESA-2_ML-2_trial_of_postmenopausal_patients_pts_with_hormone_receptor_positivehuman_epidermal_growth_factor_receptor_2_negative_HRHER2-_advan.
19. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(4): 425-439.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0.-URL: https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00613-0/abstract.
20. Cristofanilli M., Rugo H.S., Im S.-A., et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2–negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC): Updated analyses from PALOMA-3. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 1000-1000.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000.
21. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174(3): 719-729.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6438948/.

22. Finn R.S., Rugo H., Dieras V.C., et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2− ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol*. 2022; 40: LBA1003-LBA1003.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.-URL: https://www.researchgate.net/publication/367690468_Overall_survival_OS_with_first-line_palbociclib_plus_letrozole_PALLET_versus_placebo_plus_letrozole_PBOLET_in_women_with_estrogen_receptor-positivehuman_epidermal_growth_factor_receptor_2-negative_adv.
23. Darlix A., Louvel G., Fraisse J., et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer*. 2019; 121(12): 991-1000.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-019-0619-y.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6964671/.
24. Kuksis M., Gao Y., Tran W., et al. Incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology*. 2021; 23(6): 894-904.-DOI: https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa285.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8168821/.
25. Yardley D.A., Nusch A., Yap Y.S., et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 1054-1054.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.-URL: https://www.researchgate.net/publication/341630733_Overall_survival_OS_in_patients_pts_with_advanced_breast_cancer_ABC_with_visceral_metastases_mets_including_those_with_liver_mets_treated_with_ribociclib_RIB_plus_endocrine_therapy_ET_in_the_MONALEESA.
26. Rugo H.S., Cristofanilli M., Loibl S., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: Analyses from PALOMA-3. *The Oncologist*. 2021; 26(8): e1339-e1346.-DOI: https://doi.org/10.1002/onco.13833.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8342589/.
27. Llombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M., et al. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(12): 1791-1799.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4301.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8498933/.
28. O'Sullivan C.C., Clarke R., Goetz M.P., Robertson J. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors for treatment of hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer: A review. *JAMA Oncol*. 2023; 9(9): 1273-1282.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2000.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11385778/.

Поступила в редакцию / Received / 19.05.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 26.08.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Оксана Николаевна Шкоденко / Oksana N. Shkodenko / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-3722-1237; eLibrary SPIN: 5314-4080.

Валерия Олеговна Кубышкина / Valeria O. Kubyshkina / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0006-6547-2051; eLibrary SPIN: 9789-1400.

Ясийн Ахмедович Мухадинов / Yasiyn A. Mukhadinov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0008-7411-0620.

Константин Владимирович Хурцев / Konstantin V. Hurtsev / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0007-9921-4859; eLibrary SPIN: 3594-3543.

Арсен Аскерович Койчуев / Arsen A. Koichuev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2856-1056; eLibrary SPIN: 2196-6568.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.351-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2343

© *А.О. Расулов[1], Ю.М. Стойко[2], А.Э. Куликов[1], Ж.М. Мадьяров[1], З.Р. Расулов[1], А.В. Максименков[2], А.В. Ботов[2], Ш.А. Алишихов[3], Р.А. Расулов[4], А.В. Виноградов[2]*

Минимально инвазивные реконструктивно-восстановительные технологии в хирургическом лечении больных дистальным раком прямой кишки

[1]Онкологический центр «Лапино» группы компаний «Мать и дитя», Московская область, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация
[3]Больница Центросоюза Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[4]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», Москва, Российская Федерация

© *Arsen O. Rasulov[1], Iurii M. Stoyko[2], Artur E. Kulikov[1], Jasur M. Madyarov[1], Zaur R. Rasulov[1], Andrey V. Maksimenkov[2], Andrey V. Botov[2], Sherif A. Alishikhov[3], Ruslan A. Rasulov[4], Andrei V. Vinogradov[2]*

Minimally Invasive Restorative Surgery for Low-Lying Rectal Carcinoma Patients

[1]Cancer center “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies, Moscow region, the Russian Federation
[2]Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, the Russian Federation
[3]Tsentrosoyuz Hospital of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[4]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

Введение. С целью сохранения естественной дефекации и улучшения качества жизни пациентов с дистальным раком прямой кишки в хирургическую практику были внедрены сфинктеросохраняющие операции, такие как брюшно-анальная резекция (БАР) и интерсфинктерная резекция (ИСР) прямой кишки.

Цель. Оценить непосредственные результаты выполнения брюшно-анальной и интерсфинктерной резекции прямой кишки с формированием колоанального анастомоза без превентивной кишечной стомы.

Материалы и методы. С февраля 2023 по март 2025 г. проведен ретроспективный анализ девяти пациентов с дистальным раком прямой кишки (до 7 см от края анального канала), перенесших лапароскопическую брюшно-анальную/интерсфинктерную резекцию прямой кишки с формированием колоанального анастомоза без превентивной кишечной стомы.

Результаты. У всех девяти (100 %) пациентов вмешательство выполнено лапароскопическим доступом. В двух (22,2 %) наблюдениях операция сопровождалась лимфодиссекцией в объеме D2, а в семи (77,8 %) — в объеме D3. В пяти (55,6 %) случаях была выполнена резекция внутреннего сфинктера. При макроскопической оценке медиана дистального клиренса составила 2 (1; 2,5) см. У восьми (88,9 %) больных извлечение удаленной кишки осуществлялось трансанально (NOSES), а у одного (11,1 %) — через минилапаротомный доступ. Всем пациентам был сформирован ручной двухрядный колоанальный анастомоз: в шести (66,7 %) наблюдениях по типу «конец в конец», а в трех (33,3 %) — «бок в конец». Медиана длительности операции составила 240 (164; 428) мин, а медиана интраоперационной кровопотери — 100 (50; 200) мл. При патоморфологической оценке удаленного препарата

Introduction. To preserve natural defecation and improve quality of life in patients with distal rectal cancer, sphincter-preserving techniques including low anterior resection (LAR) and intersphincteric resection (ISR) have been developed and implemented in surgical practice.

Aim. To evaluate short-term outcomes and demonstrate the feasibility of laparoscopic LAR/ISR with natural orifice specimen extraction (NOSE) and double-layer hand-sewn coloanal anastomosis without diverting stoma.

Materials and Methods. From February 2023 to March 2025, we retrospectively analyzed nine patients with distal rectal cancer (≤ 7 cm from anal verge) who underwent laparoscopic LAR/ISR with coloanal anastomosis without protective stoma.

Results. All 9 (100 %) patients underwent laparoscopic surgery. D2 lymph node dissection was performed in 2 (22.2%) patients, and D3 in 7 (77,8 %) of cases. Internal sphincter resection was performed in 5 (55,6 %) of cases. According to macroscopic assessment, median distal clearance was 2 cm (IQR 1-2.5 cm). Specimen extraction was transanal (NOSE) in 8 (88.9 %) patients and via minilaparotomy in 1 (11.1 %) of cases. All patients received double-layer hand-sewn coloanal anastomosis (end-to-end: 6 (66.7 %); side-to-end: 3 (33.3 %)).

Median operative time was 240 minutes (IQR 164-428), with median blood loss of 100 mL (IQR 50-200). Pathological assessment showed complete mesorectal excision (Quirke G3) in all in all 9 (100 %) cases with negative lateral, distal and proximal resection margins. Early postoperative complications (Clavien-Dindo I-II) occurred in 2 (22.2 %) patients. Median hospital stay was 8 days (IQR 7-12).

по P. Quirke во всех девяти (100 %) случаях качество было хорошее (G3). Во всех случаях были отрицательными латеральная, дистальная и проксимальная границы резекции. В раннем послеоперационном периоде у двух (22,2 %) больных зарегистрированы осложнения, соответствовавшие I–II классу по Clavien-Dindo. Медиана послеоперационного пребывания в госпитале составила восемь (7; 12) койко-дней.

Заключение. Лапароскопическая брюшно-анальная резекция прямой кишки, в том числе с резекцией внутреннего сфинктера, удалением препарата через анальный канал и без формирования колостомы, является безопасной процедурой и позволяет сохранить пациенту естественную анатомию. Выполнение подобных операций с формированием двухрядного колоанального анастомоза является оправданным у отобранной группы больных дистальным раком прямой кишки, без выраженной коморбидной патологии, мотивированных на восстановление и поддержание функциональных возможностей.

Ключевые слова: низкий рак прямой кишки; брюшно-анальная резекция; интерсфинктерная резекция; колоанальный анастомоз; операция без стомы; восстановление функциональных возможностей; удаление препарата через естественные отверстия

Для цитирования: Расулов А.О., Стойко Ю.М., Куликов А.Э., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р., Максименков А.В., Ботов А.В., Алишихов Ш.А., Расулов Р.А., Виноградов А.В. Минимально инвазивные реконструктивно-восстановительные технологии в хирургическом лечении больных дистальным раком прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1403-1413.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2343

Conclusion. Laparoscopic LAR/ISR with NOSE and stoma-free coloanal anastomosis is safe and anatomically preserving. This approach is justified in selected, motivated patients without significant comorbidities who are committed to postoperative rehabilitation for functional recovery.

Keywords: distal rectal cancer; laparoscopic anterior resection; intersphincteric resection; coloanal anastomosis; natural orifice specimen extraction

For Citation: Arsen O. Rasulov, Iurii M. Stoyko, Artur E. Kulikov, Jasur M. Madyarov, Zaur R. Rasulov, Andrey V. Maksimenkov, Andrey V. Botov, Sherif A. Alishikhov, Ruslan A. Rasulov, Andrei V. Vinogradov. Minimally invasive restorative surgery for low-lying rectal carcinoma patients. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1403-1413.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2343

✉ Контакты: Артур Эдуардович Куликов, kulikov_a.e_md@mail.ru

Введение

По данным ВОЗ, в течение последних лет в мире отмечается непрерывное увеличение числа больных колоректальным раком (КРР), и в 2022 г. среди всех зарегистрированных онкологических заболеваний КРР занимает третье место в мире. А в России по заболеваемости КРР вышел на первое место. При этом отмечается ежегодный рост заболеваемости, в частности и раком прямой кишки (РПК), практически в 1,5 раза за последние 10 лет [1].

В течение последних десятилетий результаты лечения больных РПК значительно улучшились за счет развития химиолучевой терапии, противоопухолевой лекарственной терапии и, конечно же, хирургической техники. Хирургический метод является одним из основных в лечении РПК. Но, если для опухолей верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки выполнение радикальной операции сопровождалось сохранением анальной дефекации, то для «низких» локализаций РПК, как правило, выполнялась брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки с формированием перманентной колостомы. С целью сохранения естественной дефекации и улучшения качества жизни пациента в хирургическую практику были внедрены сфинктеросохраняющие операции, такие как брюшно-анальная резекция (БАР) и интерсфинктерная резекция (ИСР) прямой кишки [2, 3]. При этом данные методики демонстрируют удовлетворительные онкологические, непосредственные хирургические и функциональные результаты.

Внедрение лапароскопических технологий в хирургии рака прямой кишки значительно повысило качество жизни пациента и непосредственные хирургические результаты за счет отсутствия больших разрезов брюшной стенки и более качественной визуализации, в сравнении с открытыми операциями, что подтверждают результаты крупных исследований [4, 5].

Необходимый для извлечения удаленного препарата в лапароскопической хирургии доступ на передней брюшной стенке сопровождается не только болью, но и увеличивает послеоперационные осложнения, такие как кишечная непроходимость, послеоперационная грыжа и раневая инфекция. В этой связи особый интерес представляет методика по извлечению удаленного препарата через естественные отверстия (NOSE — natural orifice specimen extraction) как трансанальным, так и трансвагинальным доступом, что способствует улучшению непосредственных результатов и снижению числа послеоперационных осложнений [6–8]. Вместе с тем формирование «низкого» колоректального или колоанального анастомоза традиционно сопровождается превентивной илео- или колостомией,

что нивелирует преимущества трансанального/трансавагинального извлечения кишки с опухолью, и сопряжено с развитием парастомальных осложнений [9]. Нежелание пациента, а порой и категорический отказ даже от временной стомы, вынуждает искать альтернативные варианты завершения операции после резекции прямой кишки. Появляющиеся в последние годы сообщения о низведении ободочной кишки через анальный канал с избытком, чтобы избежать формирования стомы, существенно снижают функциональные результаты и увеличивают риск стриктуры колоанального анастомоза [10]. Именно по этой причине от этих операций отказались еще 30 лет назад. Нами накоплен небольшой опыт сфинктеросохраняющих операций при дистальном раке прямой кишки, методикой проведения и результатами которого мы решили поделиться. Цель исследования — оценить непосредственные хирургические результаты и продемонстрировать безопасность выполнения лапароскопической брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием двухрядного колоанального анастомоза без превентивной кишечной стомы.

Материалы и методы

В отделении колопроктологии КГ Лапино, ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и Больницы Центросоюза РФ с февраля 2023 г. по март 2025 г. проведен ретроспективный анализ, в который были включены пациенты с раком нижнеампулярного (включая среднеампулярный) отдела прямой кишки (до 7 см от края анального канала) mrT2-3bN0-2M0.

Параметры включения в исследование:

– гистологически верифицированная аденокарцинома кишечного типа;

– возраст старше 18 лет;

– пациенты, мотивированные на выполнение сфинктеросохранной операции, предупрежденные о риске развития синдрома низкой передней резекции (СНПР);

– отсутствие выраженной коморбидной патологии.

Параметры невключения в исследование:

– исходная анальная инконтиненция;

– статус ECOG >3;

– гистологически верифицированный плоскоклеточный рак.

Всем пациентам на амбулаторном этапе была выполнена лабораторная диагностика: общий и биохимический анализы крови, уровень опухолевых маркеров (РЭА, СА 19.9); физикальное обследование, включая пальцевое исследование прямой кишки; а также инструментальные методы исследования: колоноскопия с биопсией, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза (оценивались глубина инвазии опухоли, статус T и N, оценка циркулярной границы роста опухоли, экстра-/интрамуральная лимфоваскулярная инвазия), ЭКГ, ЭхоКГ. При ректальном осмотре обращали внимание на тонус и волевые усилия сфинктера, учитывали жалобы на анальное недержание. С учетом данных обследования определяли предстоящий объем резекции внутреннего сфинктера, учитывая высоту расположения дистального полюса опухоли и расположение по условному циферблату. Перед операцией с пациентами обсуждали ожидаемые функциональные результаты и необходимость в реабилитации, и возможного использования средств ухода, включая прокладки. Подробно информировали о комплексе адаптационных мероприятий, включая гимнастику тазового дна, биофидбэк терапию и тибиальную стимуляцию. При наличии признаков исходной анальной инконтиненции, а также необходимости удаления всего внутреннего сфинктера по онкологическим соображениям предупреждали о неудовлетворительных функциональных последствиях и предлагали формирование постоянной одноствольной стомы. Оставляли за собой право сформировать превентивную кишечную стому в случае необходимости. После обследования пациенты обсуждались на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

Послеоперационное патоморфологическое исследование проводилось согласно методике P. Quirke. Оценивали глубину инвазии, дистальную и циркулярную границы резекции, количество интактных и метастатически пораженных лимфатических узлов мезоректальной клетчатки. Степень патоморфологического ответа оценивалась по классификации A. Mandard.

Статистический анализ проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 22.

Описание хирургического вмешательства. После обработки операционного поля раствором антисептика производилась установка оптического троакара 10 мм параумбиликально, формировался карбоксиперитонеум (давление — 12 мм водного столба). После ревизии брюшной полости устанавливались дополнительные троакары: в правой мезогастральной области (5 мм), в правой подвздошной области (12 мм), в левой мезогастральной области (5 мм).

С помощью аппарата высокой энергии осуществлялась медио-латеральная мобилизация левых отделов ободочной кишки. Нижняя брыжеечная артерия выделялась у основания, клипировалась и пересекалась. При удлиненных левых отделах и высоком отхождении левой ободочной

артерии последняя сохранялась, и нижняя брыжеечная артерия клипировалась и пересекалась тотчас дистальнее. У связки Трейца лигировалась и пересекалась нижняя брыжеечная вена.

Выполнялась латеро-медиальная мобилизация левых отделов ободочной кишки. При недостаточной длине низводимого толстокишечного трансплантата выполнялась мобилизация селезеночного изгиба ободочной кишки. Затем вскрывалась тазовая брюшина и в пределах эмбрионального слоя осуществлялась циркулярная мобилизация прямой кишки до мышц тазового дна.

Промежностный этап осуществлялся после установки анального ретрактора (Lone Star Retractor; Lone Star Medical Products Inc., Хьюстон, Техас). На 1 см ниже визуальной границы опухоли накладывался кисетный шов, после чего на 1 см дистальнее выполнялось циркулярное пересечение кишки. Для определения объема резекции использовали классификацию E. Rullier и соавт. (рис. 1) [11].

При расстоянии от дистального края опухоли до зубчатой линии более 2 см выполнялась классическая брюшно-анальная резекция прямой кишки, а при расстоянии менее 2 см выполнялась парциальная интерсфинктерная резекция прямой кишки на стороне поражения с мобилизацией дистального отдела прямой кишки в межсфинктерном пространстве до соединения со свободной брюшной полостью. Тотальное удаление внутреннего сфинктера не производилось ни в одном случае (рис. 2).

После выполнения резекции принималось решение о способе извлечения препарата из брюшной полости. В случае широкого малого таза, небольшого размера мезоректума и опухоли, извлечение осуществлялось через анальный канал. Проксимально кишка пересекалась при помощи линейного сшивающе-режущего аппарата на уровне ректо-сигмоидного отдела с оценкой адекватности кровоснабжения культи (рис. 3).

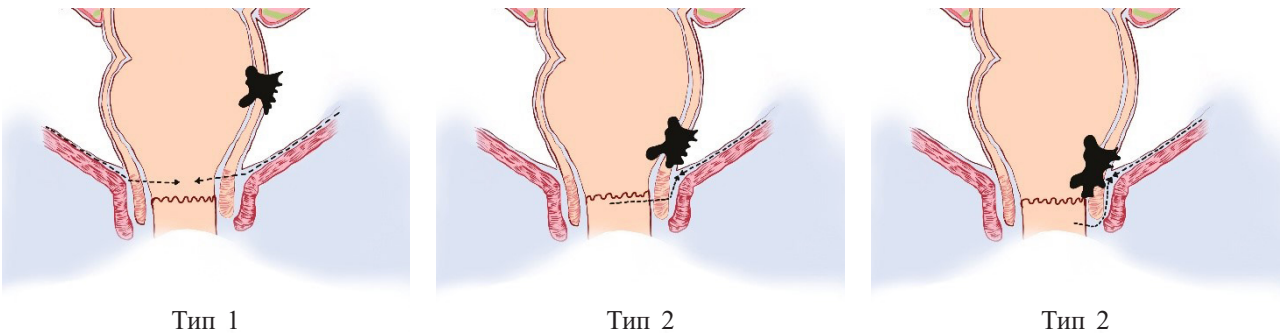


Рис. 1. Выбор типа операции в зависимости от локализации дистального края опухоли. Тип 1 — брюшно-анальная резекция прямой кишки; Тип 2 — парциальная интерсфинктерная резекция прямой кишки. Тип 3 — тотальная интерсфинктерная резекция прямой кишки

Fig. 1. Surgical approach selection based on distal tumor location. Type 1: Low anterior resection; Type 2: Partial intersphincteric resection; Type 3: Total intersphincteric resection

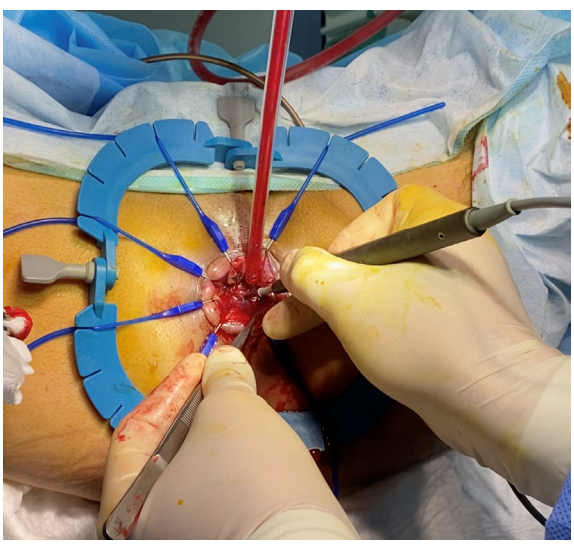


Рис. 2. Интраоперационная фотография. Этап мобилизациии дистального отдела прямой кишки в межсфинктерном пространстве из промежностного доступа

Fig. 2. Intraoperative photograph: distal rectal mobilization in the intersphincteric space via perineal approach

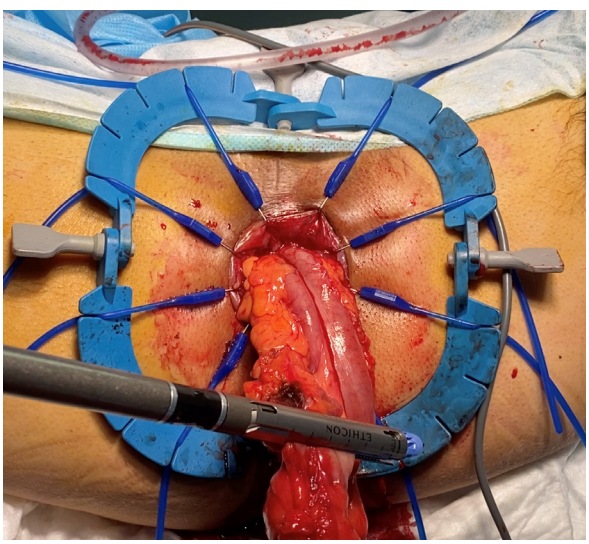


Рис. 3. Интраоперационная фотография. Этап пересечения кишки при помощи линейного сшивающе-режущего аппарата из промежностного доступа

Fig. 3. Intraoperative photograph: sigmoid transection using a linear stapler via perineal approach

Культя сигмовидной кишки низводилась в малый таз. Далее из промежностного доступа формировался ручной двухрядный сигмоанальный анастомоз, тип которого определялся с учетом длины анального канала и толщины брыжейки низведенной кишки. Формировали колоанальный анастомоз по типу «конец в конец» или «бок в конец». Проксимальный ряд формировался с помощью отдельных узловых швов между верхним краем анального канала и мышечным слоем низводимой кишки (4–8 швов) (рис. 4). После этого вскрывали просвет кишки и накладывали 12–16 сквозных швов через все слои кишечной стенки и толщу внутреннего сфинктера в области межсфинктерной борозды (рис. 5).

В анальный канал устанавливали газоотводную трубку на 1–2 дня до восстановления перистальтики.

Результаты

В исследование включено девять пациентов. Характеристика пациентов по возрастно-половым показателям и индексу массы тела (ИМТ) представлена в табл. 1.

Медиана возраста составила 66 лет. Среди оперированных было пять (55,6 %) женщин и четыре (44,4 %) мужчины. Медиана индекса массы тела (ИМТ) соответствовала нормальным значениям и составила 22,0 кг/м^2.

Медиана расстояния от края анального канала до дистального края опухоли равнялась 6 см, медиана расстояния от края зубчатой линии до дистального края опухоли составила 2 см. Одной пациентке с локализацией опухоли на 7 см от края анального канала и 3 см от зубчатой линии вместо низкой передней резекции с превентивной кишечной стомой выполнена БАР ввиду категорического отказа от временной стомы.

В предоперационном периоде семь (77,8 %) пациентов получили неоадъювантную химиолучевую терапию, из них шесть (66,7 %) — пролонгированную ХЛТ и один (11,1 %) — короткий курс ЛТ (СОД 25 Гр). При оценке размера опухоли накануне операции в трех (33,3 %) наблюдениях он составил более ½ окружности кишки, а в шести (66,7 %) наблюдениях — менее ½ (табл. 1).

Из семи пациентов, получивших ХЛТ, у одного (14,3 %) отмечена 1 степень регрессии опухоли (по Mandard), у четырех (57,1 %) — 2 степень, у одного (14,3 %) — 4 степень, у одного (14,3 %) — степень патоморфологического ответа не оценена.

У всех девяти (100 %) пациентов вмешательство выполнено лапароскопическим доступом. В двух (22,2 %) наблюдениях операция сопровождалась лимфодиссекцией в объеме D2, а в семи (77,8 %) — в объеме D3. В пяти (55,6 %) случаях была выполнена резекция внутреннего сфинктера. При макроскопической оценке медиана дистального клиренса составила 2 (1; 2,5) см. У восьми (88,9 %) больных извлечение удаленной кишки осуществлялось трансанально (NOSES), а у одного (11,1 %) — через минилапаротомный доступ по причине ожирения пациента и узкого таза. Всем пациентам был сформирован ручной колоанальный анастомоз: в шести (66,7 %) наблюдениях по типу «конец в конец», а в трех (33,3 %) — «бок в конец».

Медиана длительности операции составила 240 мин, а медиана интраоперационной кровопотери — 100 мл (табл. 1).

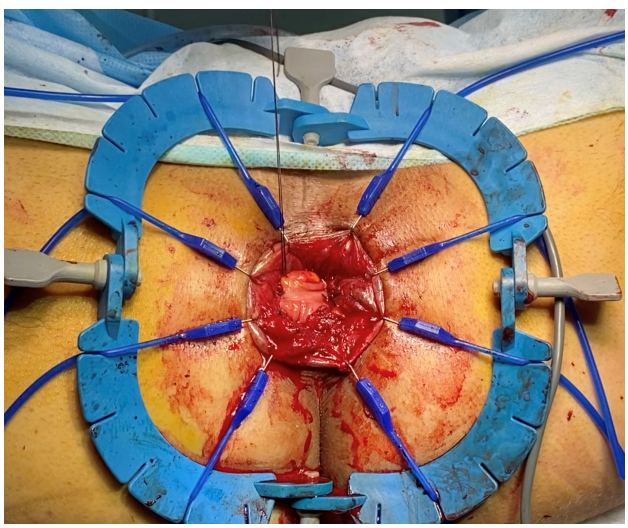


Рис. 4. Интраоперационная фотография. Этап наложения проксимального ряда швов при формировании ручного колоанального анастомоза «бок-в-конец» из промежностного доступа
Fig. 4. Intraoperative photograph: proximal suture row placement during hand-sewn side-to-end coloanal anastomosis via perineal approach

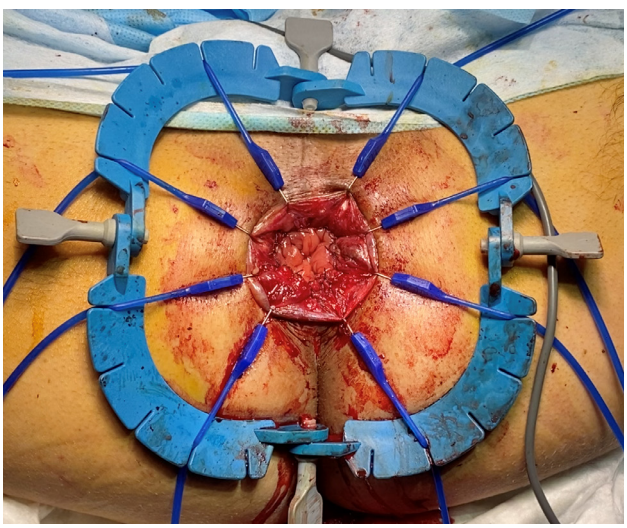


Рис. 5. Интраоперационная фотография. Окончательный вид ручного двухрядного колоанального анастомоза
Fig. 5. Intraoperative photograph: final appearance of hand-sewn two-layer coloanal anastomosis via perineal approach

Таблица 1. Характеристика пациентов

Признак	Количество	Min – Max
Пол, М/Ж	4 (44,4 %) /5 (55,6 %)	–
Возраст, Me (квартили), лет	66 (53; 72)	48 – 75
ИМТ, Me (квартили), кг/м^2	22 (20,0; 29,8)	19 – 35
Расстояние от края анального канала, Me (квартили), см	6 (4,5; 6,5)	3 – 7
Расстояние от зубчатой линии, Me (квартили), см	2 (1; 2,5)	0 – 3
Клиническая T-стадия: T2 T3 T4	 2 (22,2 %) 6 (66,7 %) 1 (11,1 %)	–
Клиническая N-стадия: N0 N1 N2	 3 (33,3 %) 3 (33,3 %) 3 (33,3 %)	–
Неоадъювантная ЛТ: ДА/НЕТ	7 (77,8 %) / 2 (22,2 %)	–
Размер опухоли: более ½ окружности менее ½ окружности	 3 (33,3 %) 6 (66,7 %)	–
Лапароскопический доступ Открытый доступ	9 (100 %) 0 (0 %)	–
Длительность операции, Me (квартили), мин.	240 (190; 258)	164 – 428
Объем интраоперационной кровопотери, Me (квартили), мл	100 (75; 200)	50 – 200
Интерсфинктерная резекция: ДА/НЕТ	5 (55,6 %) / 4 (44,4 %)	–
Тип лимфодиссекции: D2 D3	 2 (22,2 %) 7 (77,8%)	–
Способ извлечения удаленного препарата: NOSES минилапаротомия	 8 (88,9 %) 1 (11,1 %)	–
Тип ручного колоанального анастомоза: конец в конец бок в конец	 6 (66,7 %) 3 (33,3 %)	–
Качество ТМЭ по P. Quirke		
G1	0	
G2	0	
G3	9 (100 %)	
Край резекции (циркулярный, дистальный, проксимальный)		
R0	9 (100 %)	
R1	0	
R2	0	
Патоморфологическая T-стадия		
T0	1 (11,1 %)	
T1	2 (22,2 %)	
T2	3 (33,3 %)	
T3	3 (33,3 %)	
Патоморфологическая N-стадия		
N0	7 (77,8 %)	
N1	1 (11,1 %)	
N2	1 (11,1 %)	

Table 1. Patient characteristics

Variable	N	Min – Max
Gender, Male/Female	4 (44.4 %) /5 (55.5 %)	–
Age, Me (IQR), yrs	66 (53; 72)	48 – 75
BMI, Me (IQR), kg/m^2	22 (20.0; 29,8)	19 – 35
Tumor distance from anal verge, Me (IQR), cm	6 (4.5; 6.5)	3 – 7
Tumor distance from dentate line, Me (IQR), cm	2 (1; 2.5)	0 – 3
Clinical T-stage: T2 T3 T4	 2 (22.2 %) 6 (66.7 %) 1 (11.1 %)	–
Clinical N-stage: N0 N1 N2	 3 (33.3 %) 3 (33.3 %) 3 (33.3 %)	–
Neoadjuvant chemoradiation: YES/NO	7 (77.8 %) / 2 (22.2 %)	–
Tumor size: more than ½ circumference less than ½ circumference	 3 (33.3 %) 6 (66.7 %)	–
laparoscopic open	9 (100 %) 0 (0 %)	–
Surgery duration, Me (IQR), min.	240 (190; 258)	164 – 428
Intraoperative blood loss, Me (IQR), ml	100 (75; 200)	50 – 200
Intersphincteric resection: yes/no	5 (55.6 %) / 4 (44.4 %)	–
Extent of lymph node dissection: D2 D3	 2 (22.2 %) 7 (77.8 %)	–
Type of specimen extracting: NOSES minilaparotomy	 8 (88.9 %) 1 (11.1 %)	–
Type of colo-anal anastomosis: end to end side to end	 6 (66.7 %) 3 (33.3 %)	–
Quality of TME (P. Quirke)		
G1	0	
G2	0	
G3	9 (100 %)	
Resection margin		
R0	9 (100 %)	
R1	0	
R2	0	
pT-stage:		
T0	1 (11.1 %)	
T1	2 (22.2 %)	
T2	3 (33.3 %)	
T3	3 (33,3 %)	
pN- stage:		
N0	7 (77.8 %)	
N1	1 (11.1 %)	
N2	1 (11.1 %)	

При патоморфологической оценке удаленного препарата по P. Quirke во всех девяти (100 %) случаях качество было хорошее (G3). Также во всех случаях были отрицательными латеральная, дистальная и проксимальная границы резекции. При анализе глубины инвазии опухоли выявлено, что в одном (11,1 %) наблюдении выявлена стадия pT0 (полный патоморфологический ответ), в двух (22,2 %) — pT1, в трех (33,3 %) — pT2, и еще в трех (33,3 %) — pT3 (табл. 1).

В послеоперационном периоде у одного (11,1 %) пациента 66 лет выявлено осложнение, соответствовавшее I классу по Clavien-Dindo (отмечено повышение температуры тела до 38,0 °C и повышение уровня маркеров системной воспалительной реакции), и у одного (11,1 %) больного 70 лет после ХЛТ в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано осложнение, соответствовавшее II классу по Clavien-Dindo (отмечено повышение температуры тела до 38,0 °C, явления пареза ЖКТ). Проводилась консервативная терапия (антибактериальная и стимуляция моторики ЖКТ) с положительным эффектом, пациент выписан в удовлетворительном состоянии. В последующем через три мес. после выписки из стационара у пациента 70 лет зарегистрировано формирование патологической полости в пресакральной области, потребовавшее выполнение хирургического вмешательства в объеме вскрытия и дренирования затека из промежностного доступа. По всей видимости, повышение температуры в послеоперационном периоде у этого пациента было обусловлено микронесостоятельностью колоанального анастомоза, не диагностированной в стационаре.

Медиана послеоперационного пребывания в госпитале составила 8 (7; 12) койко-дней.

Обсуждение

Лечение рака прямой кишки до сих пор является достаточно непростой задачей. В современной клинической практике хирургия рака прямой кишки имеет два основных направления: достижение радикальных границ резекции (R0) и обеспечение хорошего качества жизни пациента. При использовании лапароскопических технологий достигается сокращение послеоперационного периода, ускоряется восстановление, уменьшается частота послеоперационных осложнений. Так, согласно результатам крупного исследования COLOR II (n — 1044), в группе лапароскопического доступа были меньше медиана кровопотери (200 мл [100–400] против 400 мл [200–700], $p < 0,0001$); функция кишечника восстановилась быстрее (2,0 дня [1,0–3,0] против 3,0 дня [2,0–4,0]; $p < 0,0001$), и более короткий период стационарного лечения (8,0 дней [6,0–13,0] против 9,0 дней [7,0–14,0]; $p = 0,036$). Однако длительность операции при лапароскопическом доступе была больше (240 мин [184–300] против 188 мин [150–240]; $p < 0,0001$). Онкологические результаты были сопоставимы в обеих группах [4]. Эти данные также были подтверждены рядом исследований и метаанализов [5, 12]. Учитывая данные мировой литературы и собственный опыт, все наши операции были выполнены из лапароскопического доступа, и в результате получены схожие результаты.

В начале 1990-х гг. J. Braun и соавт. и R. Schiessel и соавт. впервые опубликовали результаты применения интерсфинктерной резекции при лечении «низкого» рака прямой кишки, позволившей избежать брюшно-промежностной экстирпации (БПЭ) и формирования постоянной колостомы. Данный вид сфинктеросохраняющих операций обеспечивает пациентам высокий уровень качества жизни при удовлетворительных онкологических результатах [3, 13, 14]. Рядом авторов было продемонстрировано преимущество лапароскопической интерсфинктерной резекции по сравнению с открытой с точки зрения непосредственных хирургических результатов, без потери онкологической эффективности [15, 16]. Эти данные подтверждаются и результатами нашего исследования, где 55,6 % больным была выполнена интерсфинктерная резекция прямой кишки, при этом, согласно заключению патоморфологического исследования, все удаленные препараты были хорошего качества (G3) и с негативными краями резекции. Неудовлетворительные функциональные результаты наблюдаются преимущественно у пациентов, перенесших тотальное удаление внутреннего сфинктера [17], по этой причине мы отказались от подобного объема резекции.

Также значительно улучшились результаты лечения РПК за счет применения химиолучевой терапии. Согласно данным проспективного исследования GRECCAR 1, из 207 пациентов, которым изначально было показано выполнение БПЭ, после неоадъювантной терапии 85 % удалось в итоге выполнить сфинктеросохраняющие вмешательства, а частота осложнений составила 27 % [18]. В нашей группе пациентов 77,8 % подверглись неоадъювантной химиолучевой терапии, приведшей к регрессии опухоли, что позволило сохранить большую часть внутреннего сфинктера.

Традиционная лапароскопическая ТМЭ, как правило, требует удаления препарата через дополнительный разрез на передней брюшной стенке, в связи с чем могут развиться осложнения, связанные с разрезом, а также снижение удовлетворенности пациента образом своего тела. Во избежание дополнительного разреза

была предложена и внедрена методика экстракции препарата через естественные отверстия (NOSE). Также данная методика позволила ускорить восстановление функции желудочно-кишечного тракта (2,6 ± 1,0 дня *против* 3,4 ± 0,9 дня, p = 0,006), сократить пребывание в госпитале в послеоперационном периоде (7,1 ± 1,7 дня *против* 8,3 ± 1,1 дня, p = 0,003), снизить уровень боли (день 1: 2,7 ± 1,8 против 4,6 ± 1,9, день 3: 2,0 ± 1,1 против 4,1 ± 1,2, день 5: 1,7 ± 0,9 *против* 3,3 ± 1,0, p < 0,001), и повысить уровень удовлетворенности пациента внешним видом передней брюшной стенки (100 % *против* 23,1 %, p < 0,001) [8]. В нашем исследовании 88,9 % больным извлечение удаленной кишки осуществлялось трансанально, и лишь у 11,1 % — через минилапаротомный доступ по причине ожирения пациента и узкого мужского таза.

По результатам большого числа исследований, формирование «отключающих» кишечных стом не предотвращает развитие несостоятельности колоректального анастомоза, однако снижает ее частоту и тяжесть связанных с ней послеоперационных осложнений, а также частоту выполнения экстренных хирургических вмешательств [19–21]. Тем не менее, формирование последней является стандартом, учитывая риски несостоятельности «низких» колоректальных анастомозов. Однако в ситуации, когда невозможно сформировать аппаратный колоректальный анастомоз, альтернативой является ручной колоанальный анастомоз, надежность которого зависит, в том числе от техники формирования последнего. С целью избежать формирования кишечной стомы и снизить частоту несостоятельности анастомоза предлагается способ отсроченного формирования колоанального анастомоза путем низведения ободочной кишки через анальный канал с избытком и отсечением последнего через 10–14 сут [22, 23]. Однако подобные операции имеют достаточно широкий спектр последствий (стриктуры анастомоза, неудовлетворительные функциональные результаты и т. д.) [24], что ограничивает их применение в широкой клинической практике.

Несостоятельность «низкого» колоректального/колоанального анастомоза, помимо хирургических аспектов, ассоциирована с такими факторами, как возраст, мужской пол, ASA балл, ИМТ, сахарный диабет, курение, потребление алкоголя, применение глюкокортикостероидов, неоадьювантное лечение, расстояние от анального края и т. д. [25].

В нашу группу исследования вошли только пациенты, высокомотивированные на выполнение сфинктеросохранной операции, без выраженной коморбидной патологии, с нормальными/близкими к норме значениями лабораторных показателей. С целью снижения риска несостоятельности колоанального анастомоза последний формировался двумя отдельными узловыми рядами. Принимая во внимание вышеуказанные факторы, у всех больных хирургическое вмешательство завершались без формирования отключающей колостомы. При этом лишь у одного (11,1 %) пациента после химиолучевой терапии в отдаленном периоде (три мес. после операции) зарегистрировано осложнение — формирование патологической полости в пресакральной области, потребовавшее выполнение хирургического вмешательства в объеме вскрытия затека из промежностного доступа. Но данное осложнение не потребовало формирования отключающей кишечной стомы, и проблема была разрешена консервативно.

Заключение

Наличие в арсенале хирургов таких методик оперативного вмешательства, как брюшно-анальная резекция и интерсфинктерная резекция прямой кишки, позволяет выполнять органосохраняющие операции. А проведение их лапароскопическим доступом с удалением препарата через естественные отверстия и без формирования колостомы является безопасным и позволяет сохранить пациенту естественную анатомию. Выполнение подобных операций является оправданным у отобранной группы больных дистальным раком прямой кишки, с низким риском несостоятельности анастомоза, мотивированных на проведение реабилитационных мероприятий.

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

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
All patients received standard-of-care treatment in routine clinical practice after providing informed consent. No personally identifiable data were used in this study.

Участие авторов
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изу-

чение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Расулов А.О. — идея публикации, разработка дизайна исследования, внесение изменений и окончательное утверждение текста статьи, организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Стойко Ю.М. — организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных, редактирование статьи;

Куликов А.Э. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Мадьяров Ж.М. — обзор публикаций по теме статьи, создание иллюстративного материала, организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Расулов З.Р. — обзор публикаций по теме статьи, организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Алишихов Ш.А. — организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Максименков А.В. — организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Ботов А.В. — организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Расулов Р.А. — обзор публикаций по теме статьи;

Виноградов А.В. — организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных.

Authors' contributions

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.

Rasulov A.O.: Study conception and design, scientific editing, patient management and surgical treatment.

Stoyko Iu.M.: Patient management and surgical treatment, scientific editing.

Kulikov A.E.: Literature review, manuscript drafting, patient management and surgical treatment.

Madyarov J.M.: Literature review, figure preparation, patient management and surgical treatment.

Rasulov Z.R.: Literature review, patient management and surgical treatment.

Alishikhov Sh.A.: Patient management and surgical treatment.

Maksimenkov A.V.: Patient management and surgical treatment.

Botov A.V.: Patient management and surgical treatment.

Rasulov R.A.: Literature review.

Vinogradov A.V.: Patient management and surgical treatment.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74: 229-63.-DOI: https://doi.org/10.3322/CAAC.21834.
2. Denost Q., Rullier E. Intersphincteric Resection Pushing the Envelope for Sphincter Preservation. *Clin Colon Rectal Surg*. 2017; 30: 368-76. -DOI: https://doi.org/10.1055/S-0037-1606114.
3. Schiessel R., Karner-Hanusch J., Herbst F., et al. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg*. 1994; 81: 1376-8.-DOI: https://doi.org/10.1002/BJS.1800810944.
4. van der Pas M.H., Haglind E., Cuesta M.A., et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 210-8.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
5. Ma L., Yu H. jiao, Zhu Y. bing, et al. Laparoscopy is non-inferior to open surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2024; 13.-DOI: https://doi.org/10.1002/CAM4.7363.
6. Zhuang C.L., Zhang F.M., Wang Z., et al. Precision functional sphincter-preserving surgery (PPS) for ultralow rectal cancer: a natural orifice specimen extraction (NOSE) surgery technique. *Surg Endosc*. 2021; 35: 476-85.-DOI: https://doi.org/10.1007/S00464-020-07989-4.
7. Liu Z., Efetov S., Guan X., et al. A multicenter study evaluating natural orifice specimen extraction surgery for rectal cancer. *J Surg Res*. 2019; 243: 236-41.-DOI: https://doi.org/10.1016/J.JSS.2019.05.034.
8. Liu Z., Efetov S., Guan X., et al. A multicenter study evaluating natural orifice specimen extraction surgery for rectal cancer. *J Surg Res*. 2019; 243: 236-41.-DOI: https://doi.org/10.12998/WJCC.V7.I2.122.
9. Emmanuel A., Chohda E., Lapa C., et al. Defunctioning stomas result in significantly more short-term complications following low anterior resection for rectal cancer. *World J Surg*. 2018; 42: 3755-64.-DOI: https://doi.org/10.1007/S00268-018-4672-0.
10. Sage P.Y., Trilling B., Waroquet P.A., et al. Laparoscopic delayed coloanal anastomosis without diverting ileostomy for low rectal cancer surgery: 85 consecutive patients from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2018; 22: 511-8.-DOI: https://doi.org/10.1007/S10151-018-1813-2.
11. Rullier E., Denost Q., Vendrely V., et al. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56: 560-7.-DOI: https://doi.org/10.1097/DCR.0B013E31827C4A8C.
12. Kang S.B., Park J.W., Jeong S.Y., et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 637-45.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70131-5.
13. Ge W., Shao L.-H., Qiu Y.-D., et al. Robotic versus laparoscopic intersphincteric resection for patients with low rectal cancer: Short-term outcomes. *J Minim Access Surg*. 2025; 21: 60-5.-DOI: https://doi.org/10.4103/JMAS.JMAS_320_23.
14. Braun J., Treutner K.H., Winkeltau G., et al. Results of intersphincteric resection of the rectum with direct coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Am J Surg*. 1992; 163: 407-12.-DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9610(92)90042-P.
15. Laurent C., Paumet T., Leblanc F., et al. Intersphincteric resection for low rectal cancer: laparoscopic vs open surgery approach. *Colorectal Dis*. 2012; 14: 35-41.-DOI: https://doi.org/10.1111/J.1463-1318.2010.02528.X.
16. Kuo L.J., Hung C.S., Wang W., et al. Intersphincteric resection for very low rectal cancer: clinical outcomes of open versus laparoscopic approach and multidimensional analysis of the learning curve for laparoscopic surgery. *J Surg Res*. 2013; 183: 524-30.-DOI: https://doi.org/10.1016/J.JSS.2013.01.049.
17. Shiokawa H., Funahashi K., Kaneko H., et al. Long-term assessment of anorectal function after extensive resection of the internal anal sphincter for treatment of low-lying rectal cancer near the anus. *J Anus Rectum Colon*. 2018; 1: 29-34.-DOI: https://doi.org/10.23922/JARC.2016-002.

18. Rouanet P., Rivoire M., Gourgou S., et al. Sphincter-saving surgery for ultra-low rectal carcinoma initially indicated for abdominoperineal resection: Is it safe on a long-term follow-up? *J Surg Oncol*. 2021; 123: 299-310.-DOI: https://doi.org/10.1002/JSO.26249.
19. Половинкин В.В., Порханов В.А., Хмелик С.В., et al. Превентивная стома после низких передних резекций прямой кишки: улучшаем результаты или перестраховываемся? *Колопроктология*. 2016; 0: 16-21.-DOI: https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-1-16-21. [Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Khmelik S.V., et al. Prophylactic stoma after low anterior resection of the rectum: Improving outcomes or unnecessary precaution? *Coloproctology*. 2016; 0: 16-21.-DOI: https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-1-16-21 (In Rus)].
20. Gu W.L., Wu S.W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J Surg Oncol*. 2015; 13.-DOI: https://doi.org/10.1186/S12957-014-0417-1.
21. Matthiessen P., Hallböök O., Rutegård J., et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007; 246: 207-14.-DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0B013E3180603024.
22. Seow-En I., Ng Y.Y.R., Tan I.B.H., et al. Transanal total mesorectal excision and delayed coloanal anastomosis without stoma for low rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2023; 27: 75-81.-DOI: https://doi.org/10.1007/S10151-022-02677-Y.
23. La Raja C., Foppa C., Maroli A., et al. Surgical outcomes of Turnbull-Cutait delayed coloanal anastomosis with pull-through versus immediate coloanal anastomosis with diverting stoma after total mesorectal excision for low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2022; 26: 603-13.-DOI: https://doi.org/10.1007/S10151-022-02601-4.
24. Uchiyama S., Ikeda N., Oyama T., et al. A case of postoperative stenosis caused by colonic ischemia after low anterior resection for rectal cancer, followed by delayed coloanal anastomosis. *J Surg Case Reports*. 2022; 2022.-DOI: https://doi.org/10.1093/JSCR/RJAC236.
25. Litchinko A., Buchs N., Balaphas A., et al. Score prediction of anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review. *Surg Endosc*. 2024; 38: 1723-30.-DOI: https://doi.org/10.1007/S00464-024-10705-1.

Поступила в редакцию / Received / 04.04.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 02.06.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Арсен Османович Расулов / Arsen O. Rasulov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5565-615X; eLibrary SPIN: 8416-1162; ResearcherID: MIT-0243-2025.

Юрий Михайлович Стойко / Iurii M. Stoyko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3394-5858; eLibrary SPIN: 8835-0076; ResearcherID: P-4518-2016.

Артур Эдуардович Куликов / Artur E. Kulikov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3024-9283; eLibrary SPIN: 1786-6281; ResearcherID: MIQ-9223-2025.

Жасур Махирович Мадьяров / Jasur M. Madyarov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9992-3822; eLibrary SPIN: 9334-8284; ResearcherID: MIQ-9472-2025.

Заур Рабаданкадыевич Расулов / Zaur R. Rasulov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2306-407X; eLibrary SPIN: 4723-9010; ResearcherID: MIQ-8985-2025.

Шериф Алишихович Алишихов / Sherif A. Alishikhov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0985-7126; eLibrary SPIN: 3382-8043; ResearcherID: MIT-0005-2025.

Андрей Владимирович Максименков / Andrey V. Maksimenkov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0139-3988; eLibrary SPIN: 1559-1172; ResearcherID: MJS-6250-2025.

Андрей Владимирович Ботов / Andrey V. Botov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7946-7441; eLibrary SPIN: 5707-6742; ResearcherID: MJL-9960-2025.

Руслан Арсенович Расулов / Ruslan A. Rasulov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7804-5335; eLibrary SPIN: 5479-3332; ResearcherID: MIT-0262-2025.

Андрей Васильевич Виноградов / Andrei V. Vinogradov / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-2328-9300; eLibrary SPIN: 5708-1978; ResearcherID: MIT-5613-2025.

ДекомСист

ИЗОЛИРУЯ – СОЕДИНЯЕТ

Платформа для диагностики и лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта



ПАНДЭКС

инновации со смыслом

Разработчик:
Общество с ограниченной ответственностью «ПАНДЭКС» (ООО «ПАНДЭКС»)
Адрес разработчика: Россия, 194100, город Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.17А, литер А, помещ. 36Н.
Электронная почта: info@pandx.ru

Sk Участник

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2340

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.37-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2340

© А.А. Кашинцев[1,2], Н.Ю. Коханенко[1], К.В. Павелец[1,3], И.А. Соловьев[3], Д.С. Русанов[1], О.Г. Вавилова[1], Ю.В. Радионов[1], М.С. Диникин[4], М.Ю. Агапов[4], Ю.В. Пелипась[4], Ю.А. Гуляев[4], Т.Ш. Моргошия[1], Ф.А. Магомедова[1], Л.А. Соловьева[1], А.А. Надеева[2], А.В. Боровикова[1,3], К.В. Лаптев[3], А.В. Лемешев[1], В.Ю. Пруцкий[2]

Опыт применения дуоденальной активной аспирационной жидкостной биопсии в практике онкологических учреждений при диагностике новообразований поджелудочной железы

[1]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Общество с ограниченной ответственностью «Пандэкс», резидент «Сколково», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация
[4]Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Aleksei A. Kashintcev[1,2], Nikolay Yu. Kokhanenko[1], Konstantin V. Pavelets[1], Ivan A. Soloviev[3], Dmitriy S. Rusanov[1], Olga G. Vavilova[1], Yuriy V. Radionov[1], Mikhail S. Dinikin[4], Mikhail Yu. Agapov[4], Yury V. Pelipas[4], Yuriy A. Gulyaev[4], Temuri Sh. Morgoshiia[1], Farida A. Magomedova[1], Lyudmila A. Solovyova[1], Anastasya A. Nadeeva[2], Anna V. Borovikova[3], Kirill V. Laptev[3], Alexander V. Lemeshev[1], Vitaliy Yu. Proutski[2]

Clinical Application of Active Aspiration Fluid Biopsy for Pancreatic Neoplasia Diagnosis in Oncology Practice

[1]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Pandx LLC, Skolkovo Resident, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]SPb SBIH “Mariinskyi hospital”, St. Petersburg, the Russian Federation
[4]SPb SBIH “City Clinical Oncology Dispensary”, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Дифференциальная диагностика кистозных неоплазий поджелудочной железы (ПЖ) является сложной задачей в связи с особенностями их строения. Панкреатический сок вызывает большой интерес как высокоспецифичная среда, которая содержит как клеточный компонент, так и потенциальные молекулярные маркеры. Представлена новая методика активной дуоденальной аспирационной жидкостной биопсии (ДАБ), позволяющая выполнять забор смеси панкреатического сока с желчью.

Цель. Продемонстрировать эффективность оригинальной методики в комбинации со стандартными методами обследования в онкологических учреждениях разного уровня.

Материалы и методы. Пациентам после выполнения ряда стандартных методов обследования, которые не смогли окончательно верифицировать заболевания, была проведена ДАБ с последующим цитологическим анализом аспирата и определением уровня раково-эмбрионального антигена (РЭА).

Результаты. На примере шести пациентов с различными кистозными неоплазиями ПЖ продемонстрирована возможность нового метода диагностики в комбинации со стандартными процедурами верификации. Полученные в результате применения ДАБ данные уровня РЭА, цитологического исследования позволили установить диагноз и скорректировать тактику лечения.

Introduction. Differential diagnosis of pancreatic cystic neoplasms (PCNs) presents a significant clinical challenge due to their structural heterogeneity. Pancreatic juice represents a highly specific biological medium of particular interest, containing both cellular components and potential molecular biomarkers. We present a novel technique — Active Duodenal Aspiration Biopsy (DAB) — enabling collection of pancreatic juice-bile mixtures for diagnostic analysis.

Aim. To evaluate the efficacy of this original DAB technique when integrated with standard diagnostic modalities across different levels of oncology care institutions.

Materials and Methods. Patients with inconclusive standard diagnostic workups underwent DAB procedures. Aspirates were analyzed cytologically and through carcinoembryonic antigen (CEA) level quantification.

Results. In a case series of six patients with various pancreatic cystic neoplasms, DAB demonstrated feasibility and diagnostic utility when combined with conventional verification methods. CEA levels and cytological findings from DAB aspirates enabled precise diagnosis and informed treatment strategy modifications.

Заключение. Продемонстрированный опыт показал свою безопасность и эффективность. Он может применяться на разных уровнях оказания онкологической помощи (амбулаторной и/или стационарной), а в перспективе способен улучшить раннюю диагностику рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; киста; острый панкреатит; панкреатический сок

Для цитирования: Кашинцев А.А., Коханенко Н.Ю., Павелец К.В., Соловьев И.А., Русанов Д.С., Вавилова О.Г., Радионов Ю.В., Диникин М.С., Агапов М.Ю., Пелипась Ю.В., Гуляев Ю.А., Моргошия Т.Ш., Магомедова Ф.А., Соловьева Л.А., Надеева А.А., Боровикова А.В., Лаптев К.В., Лемешев А.В., Пруцкий В.Ю. Опыт применения дуоденальной активной аспирационной жидкостной биопсии в практике онкологических учреждений при диагностике новообразований поджелудочной железы. *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1414-1422.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2340

Conclusion. This preliminary experience indicates DAB is both safe and effective. The technique is applicable across outpatient and inpatient oncology settings and shows potential for improving early pancreatic cancer detection.

Keywords: pancreatic cancer; cystic lesion; acute pancreatitis; pancreatic juice

For Citation: Aleksei A. Kashintcev, Nikolay Yu. Kokhanenko, Konstantin V. Pavelets, Ivan A. Soloviev, Dmitriy S. Rusanov, Olga G. Vavilova, Yuriy V. Radionov, Mikhail S. Dinikin, Mikhail Yu. Agapov, Yury V. Pelipas, Yuriy A. Gulyaev, Temuri Sh. Morgoshiia, Farida A. Magomedova, Lyudmila A. Solovyova, Anastasya A. Nadeeva, Anna V. Borovikova, Kirill V. Laptev, Alexander V. Lemeshev, Vitaliy Yu. Proutski. Clinical application of active aspiration fluid biopsy for pancreatic neoplasia diagnosis in oncology practice. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1414-1422.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2340

✉ Контакты: Кашинцев Алексей Ариевич, alexey.kashintsev@pandx.ru

Введение

Заболеваемость раком поджелудочной железы (РПЖ) ежегодно увеличивается, в среднем, на 1 %, а смертность растет на 0,2–2 % [1]. Изменение тактики лечения данного заболевания имеет положительную тенденцию, при этом пятилетняя выживаемость при РПЖ не превышает уровня 10–12 % [2, 3]. В связи с этим диагностика на ранних стадиях рака поджелудочной железы (ПЖ) и разработка программы скрининга имеют огромное значение. Среди групп риска выделяют пациентов с панкреатитом, особенно с наличием кистозных неоплазий (КН) и внутрипротоковых муцинозных неоплазий (ВПМН) [4]. Считается, что основным методом диагностики этих новообразований ПЖ является эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной биопсией (ЭУС-ТАБ). Тем не менее, сложность процедуры, особенность гистологического строения, анатомические вариации приводят к тому, что уровень чувствительности и специфичности методов верификации имеет значительный разброс и это приводит к тому, что применение подобного подхода практически в половине случаев не дает возможности верно установить диагноз, из-за чего пациенты повторно обследуются, или имеет место расхождение в гистологическом диагнозе после проведенного хирургического лечения [4–6]. Риск осложнений при проведении ЭУС-ТАБ, таких как нагноение кистозного новообразования, кровотечение в его полость, диссеминация опухолевых клеток по пункционному каналу могут достигать 3 %, что также негативно сказывается на широком применении данного метода [7].

Панкреатический сок многими признан уникальным специфическим материалом, который подходит для всех видов анализа. Выявление в собранном образце атипичных клеток, повышение РЭА более 192 нг/мл, а также наличие дефектов в генах *KRAS*, *GNAS*, *TP53*, *SMAD4*, *CDKN2A* указывают на злокачественность процесса и позволяют выполнить хирургическое лечение на ранней стадии заболевания [5, 8]. При этом способ его получения, объем и качество остаются нерешенной проблемой и непосредственно влияют на результаты получаемых данных. В частности, наиболее важным многие авторы отмечают объем и разведение сока, из-за чего получается низкая концентрация тестируемых маркеров [6, 8, 9].

Материалы и методы

Разработан метод дуоденальной активной аспирационной жидкостной биопсии (ДАБ), позволяющий осуществлять активный забор смеси панкреатического сока с желчью. Для проведения данной манипуляции была создана система «ДекомСист» (рис. 1), с помощью инновационного зонда которой отключается участок двенадцатиперстной кишки вокруг дуоденальной папиллы с помощью раздуваемых баллонов таким образом, чтобы предотвратить попадание как желудочного, так и тонкокишечного содержимого [10]. В созданное изолированное пространство двенадцатиперстной кишки открывается канал, который подключается к насосу контролируемого отрицательного давления, в результате чего содержимое активно аспирируется и собирается в стерильную емкость. Процесс постановки системы «ДекомСист» осуществляется эндоскопически [11], после чего за счет расправления баллонов зонд фиксируется в луковице двенадцатиперстной кишки и изолирует участок двенадцатиперстной кишки. Один из каналов зонда имеет отверстия выше и ниже баллонов, обеспечивая сообщение — шунтирование, между проксимальными и дистальными

отделами желудочно-кишечного тракта, минуя изолированную область. Этот компонент предотвращает, с одной стороны, застой в желудке, а с другой, время забора материала занимает до трех часов, что позволяет пациенту принимать жидкую пищу. За счет возможности питания также происходит нейрогуморальная стимуляция выработки панкреатического сока, он выделяется в своем физиологическом состоянии, в отличие от применяемого сейчас секретин-стимулированного способа, при котором он значительно разбавляется эпителиальным бикарбонатным секретом, что негативно сказывается на выявлении диагностических маркеров [9]. После сбора с помощью разработанного метода ДАБ достаточного объема 100–200 мл зонд удаляется, а образцы отправляются на цитологическое и молекулярно-генетическое исследование.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Пациент	Возраст (лет)	Первичное выявление (МСКТ или МРТ)	ЭУС-ТАБ	ДАБ	Диагноз	Лечебная тактика
В	57	РПЖ	Аденокарцинома поджелудочной железы (клетки аденокарциномы)	Аденокарцинома поджелудочной железы (клетки аденокарциномы в материале ДАБ)	Рак поджелудочной железы	Выполнена ПДР. Гистологически подтверждено
М	52	ВПМН-ГП	ВПМН/МКН (не выявлено клеточной атипии)	МКН, низкий злокачественный потенциал (атипичных клеток нет, РЭА — 113,35 нг/мл)	МКН низкой степени	Рекомендовано наблюдение. Через три года нет отрицательной динамики
Б	63	РПЖ	ЭУС: ВПМН/РПЖ (биопсия и ТАБ невозможно)	ВПМН, низкий потенциал (атипичных клеток нет, РЭА — 123,94 нг/мл)	ВПМН, тип I	Рекомендовано наблюдение. Контроль через один год без отрицательной динамики
В	60	Кистозное образование головки	ВПМН-ГП (1-е ТАБ — без атипии; 2-е ТАБ — атипия высокой степени). Чрезкожная бипосия — атипичных клеток не выявлено	ВПМН, высокая степени дисплазии (атипичные клетки, РЭА — 303 нг/мл)	ВПМН-ГП, тип IIIc	ПДР.pTis
П	60	РПЖ	ВПМН/ постнекротическая киста (не выполнена ТАБ)	Постнекротическая киста (РЭА — 52,73 нг/мл)	Постнекротическая инфицированная псевдокиста	Эндоскопическое трансгастральное дренирование кисты
М	75	ВПМН	Множественные ВПМН	ВПМН с высоким потенциалом (> 1000 нг/мл)	ВПМН тип III	Выполнена тотальная панкреатэктомия. Мультифокальная ВПМН с высокой степенью дисплазией. pTis

Примечание: ДАБ — активная дуоденальная аспирационная биопсия, ПДР — панкреатодуоденальная резекция, ВПМН-ГП — внутрипротоковая муцинозная неоплазия главного панкреатического протока.

Table 1. Clinical characteristics of patients

Pt	Age (years)	Initial Imaging (CT, MRI)	EUS FNA	DAB Findings	Final Diagnosis	Management
V	57	PC	Adenocarcinoma cells	Pancreatic adenocarcinoma (cells of pancreatic adenocarcinoma in DAB sample)	PC	Pancreatoduodenectomy. Histological confirmation
M	52	IPMN- MD	IPMN/MCN (no atypical cells)	MCN, low-grade, no atypical cells (CEA 113.35 ng/mL)	Low-grade MCN	Surveillance; no progression at 3 years
B	63	PC	IPMN/PC (FNA not feasible)	IPMN, low-grade, no atipical cells (CEA 123.94 ng/mL)	Type I IPMN	Surveillance; no progression at 1 year
V	60	Cystic head lesion	IPMN MD (Trucut biopsy without atypical cells, 1st FNA: no atypia 2nd FNA: high-grade dysplasia)	IPMN, high-grade with atipical cells (CEA 303 ng/mL)	Type IIIc IPMN-MD	Pancreaticoduodenectomy (pTis). Histological confirmation.
P	60	PC	IPMN/post-necrotic cyst (FNA not performed)	Post-necrotic cyst (CEA 52.73 ng/mL)	Postnecrotic infected pseudocyst	Endoscopic transgastric drainage
M	75	IPMN	Multiple IPMN (FNA not performed)	IPMN, high-grade (CEA >1000 ng/mL)	Type III IPMN	Total pancreatectomy (multifocal high-grade dysplasia, pTis)

Note: CT — computed tomography, MRI — Magnetic Resonance Imaging, EUS FNA — Endoscopic Ultrasound Fine-Needle Aspiration, DAB — Active Duodenal Aspiration Biopsy, PC — pancreatic cancer, IPMN-MD — Intraductal papillary mucinous neoplasms main pancreatic duct, MCN — mucinous cystic neoplasm.

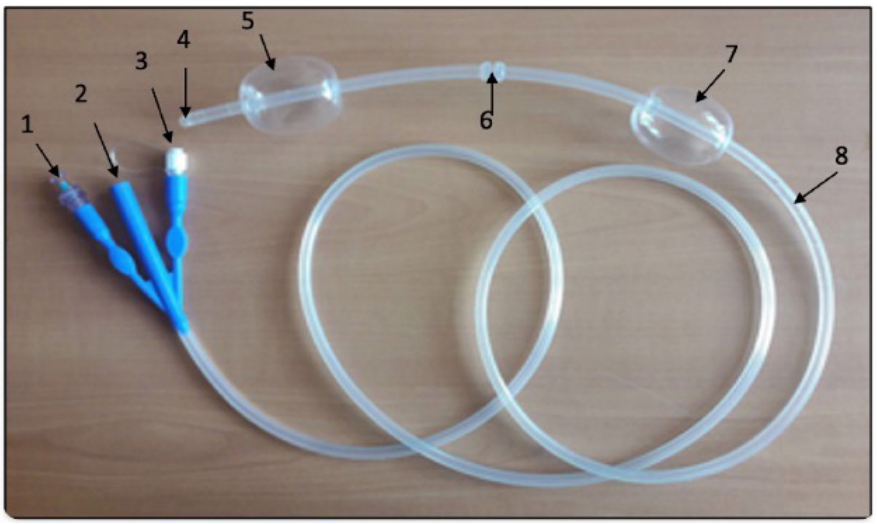


Рис. 1. «Декомсист». 1 — канал для расправления баллонов 7 и 5; 2 — основной канал для введения жидкости и пассивного дренирования желудка и тощей кишки; 3 — манипуляционный канал, подключающийся к насосу контролируемого отрицательного давления и обеспечивающий отток из изолированной области; 4 — дистальный конец зонда расположен в начальных отделах тощей кишки; 5, 7 — изолирующие расправляющиеся баллоны, располагающиеся в луковице двенадцатиперстной кишки и рядом со связкой Трейца; 6 — отверстие манипуляционного канала 3, открывающееся между баллонами около большого дуоденального сосочка и обеспечивающее забор биологического материала, 8 — отверстия в основном канале 2, дренирующие желудок для предотвращения застоя в нем

Fig. 1. "Decomsyst" Device Schematic. 1 — Balloon inflation channel (balloons 5, 7); 2 — Main channel for fluid administration and passive gastric/jejunal drainage; 3 — Manipulation channel connected to controlled negative-pressure pump for aspiration from the isolated zone; 4 — Distal catheter tip positioned in the proximal jejunum; 5, 7 — Occlusive balloons isolating the periampullary duodenum; 6 — Manipulation channel orifice between balloons for biological sample collection; 8 — Drainage ports in main channel preventing gastric stasis

В нашей работе мы применяли ДАБ параллельно со стандартными методами и в силу того, что преимуществом метода является его малая травматичность, осуществляли забор биологического материала не только в стационарах, но и в амбулаторном звене. Выявление атипичных клеток при цитологическом исследовании, определение уровня РЭА является наиболее отработанной и принятой методикой, а главное — сбор, подготовку и анализ этих двух параметров легко осуществить в любом медицинском учреждении. В данной статье обобщили и представили шесть случаев, наиболее ярко демонстрирующих преимущества применения дуоденальной аспирационной жидкостной биопсии при диагностике новообразований поджелудочной железы. Первым шагом их выявления было выполнение магнитно-резонансной (МРТ) и/или мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием (МСКТ). Для более точной верификации опухоли применяли ДАБ, а затем для подтверждения диагноза — ЭУС-ТАБ. Данные пациентов обобщены в табл. 1.

Результаты

Клинический случай № 1. Больной В., 57 лет, поступил в стационар в апреле 2023 г. с клиникой острого панкреатита: боли в эпигастральной области, повышение уровня амилазы до 360 Ед/л. При МСКТ, выполненной с внутривенным усилением, в области головки поджелудочной железы выявлено новообразование 2,2 × 2,5 см и регионарная лимфаденопатия. Отдаленных метастазов не обнаружено и для исключения прорастания в сосуды, а также цитологической верификации проведена ЭУС-ТАБ. Размеры новообразования соответствовали предыдущим исследованиям, выявлена лимфаденопатия, при этом инвазия в регионарные сосуды была исключена, атипичного клеточного компонента выявлено не было. На следующий день пациенту была установлена система «ДекомСист» и произведен забор 150 мл смеси желчи и панкреатического сока, из которого выделен клеточный компонент, направленный на исследование. В результате цитологического исследования обоих способов биопсии были выявлены клетки и солидные комплексы опухоли, соответствовавшие карциноме. Через две недели больному выполнена радикальная панкреатодуоденэктомия, в результате гистологического исследования выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Клинический случай № 2. Пациент М., 52 лет, предъявлял жалобы на боли в животе. При МРТ (июнь 2021 г.) с динамическим контрастированием выявлено кистозное новообразование в теле поджелудочной железы ближе к хвосту размерами 21 × 19 мм с множественными перегородками. При этом невозможно было оценить ее отношение к главному панкреатическому протоку. По сравнению с МРТ от 2018 г., отмечалось увеличение опухоли более чем на 5 мм.

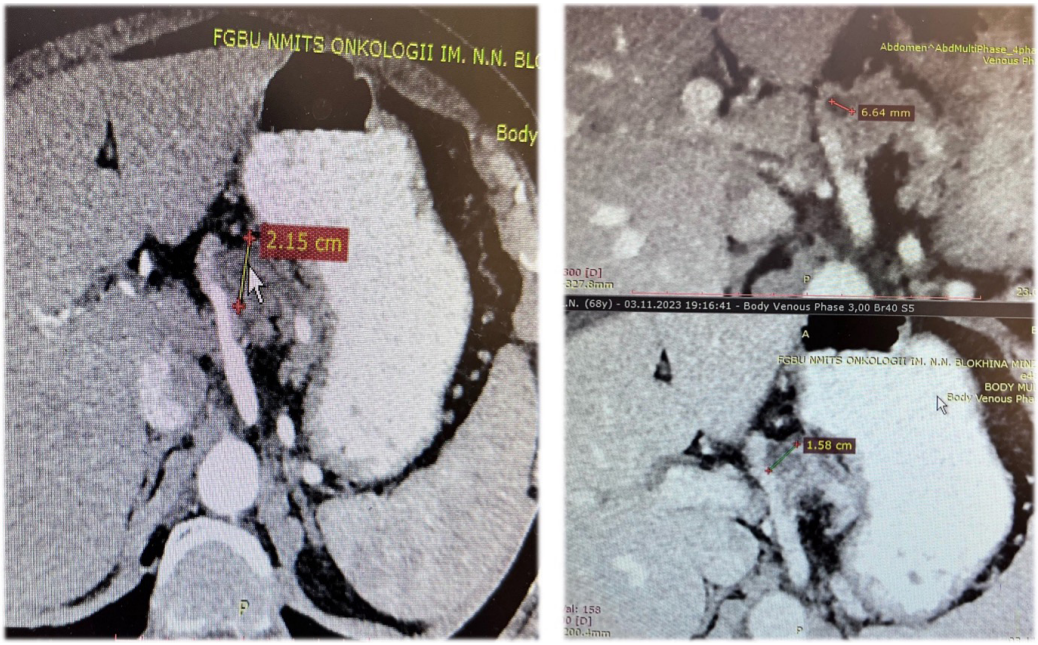


Рис. 2. МСКТ пациента Б. Указаны размеры новообразования с кистозным компонентом, прилежащего к верхней брыжеечной артерии

Fig. 2. Contrast-enhanced CT of patient B. Demonstrates cystic neoplasia dimensions and relationship to superior mesenteric artery

При ЭУС выявлено кистозное новообразование с перифокальным усилением кровоснабжения, наличием множественных перегородок, размерами 24 × 26 мм; образование было связано с главным панкреатическим протоком, лимфатические узлы не были увеличены. Выполнена тонкоигольная биопсия с забором клеточного компонента и анализом РЭА. Результат цитологического исследования: выявлен фрагмент неэпителиальной опухолевой ткани с неопределенным злокачественным потенциалом. Уровень РЭА — 24 нг/мл. В связи с этим решено выполнить жидкостную аспирационную биопсию. Собранный секрет был отправлен на цитологическое исследование, а также анализ РЭА. В результате выявлены эпителиальные клетки с умеренной атипией неустановленного характера, уровень РЭА — 113,35 нг/мл. Так как не получено убедительных данных за наличие злокачественного процесса, пациент оставлен под наблюдение и спустя три года (ноябрь 2024 г.) не обнаружено данных за трансформацию новообразования.

Клинический случай № 3. Пациентка Б., 63 лет, в 2018 г. прошла лечение по поводу рака ободочной кишки, в связи с чем была выполнена радикальная операция с несколькими циклами адъювантной химиотерапии. При МСКТ в теле поджелудочной железы в июне 2020 г. было выявлено образование размерами 15 × 16 мм (рис. 2). При плановом обследовании в ноябре 2023 г. установлено, что имеется увеличение образования на 5 мм, и оно достигло 21 × 20 мм. Ввиду топографического расположения вблизи верхней брыжеечной артерии нельзя было выполнить биопсию под УЗИ-контролем. Выполнена ЭУС, при которой биопсию данного образования выполнить не удалось ввиду риска травматизации сосудов и развития кровотечения. Предыдущий этап обследования пациента занял 3 мес., и было решено назначить ДАБ. В результате анализа полученного образца не выявлено атипичных клеток, а уровень РЭА в панкреатическом соке составил 123,94 нг/мл. Обобщив все полученные данные, онкологическая комиссия сделала заключение о крайне низкой потенциальной злокачественности новообразования, и решено продолжить наблюдение за пациенткой. Через год, после повторного обследования, не было выявлено отрицательной динамики (увеличения размеров опухоли, протока ПЖ, РЭА аспирата — 128 нг/мл, отсутствие лимфаденопатии), принято решение о первом типе внутрипротоковой папилярной неоплазии, что не требует хирургического лечения, а подлежит наблюдению.

Клинический случай № 4. Пациент В., 60 лет, отмечал боли в животе с осени 2023 г., в связи с чем выполнил МСКТ органов брюшной полости (рис. 3). Было выявлено кистозное новообразование в области головки поджелудочной железы. Чрескожная биопсия от ноября 2023 г. не обнаружила атипичных клеток. Рекомендовано выполнить ЭУС-ТАБ. Данная манипуляция была проведена дважды. При этом сонографически выявлено гипоанэхогенное образование 4 × 5 см с гиперэхогенными стенками и солидными включениями в центре, расшире-

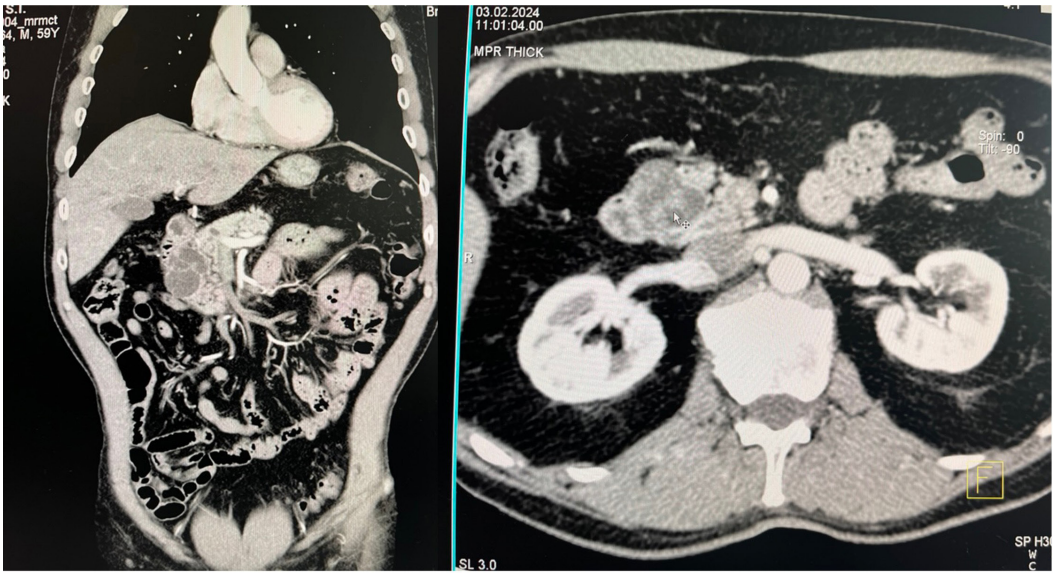


Рис. 3. МСКТ пациента В. Отмечается кистозная трансформация головки поджелудочной железы
Fig. 3. Contrast-enhanced CT of patient V. Cystic transformation of pancreatic head

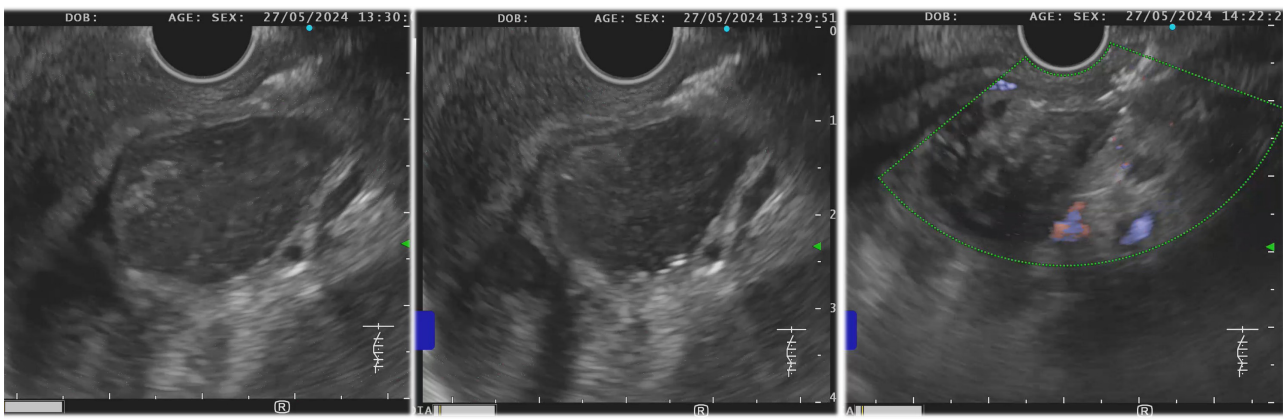


Рис. 4. ЭУС-картина инфицированной постнекротической псевдокисты пациента П.
Fig. 4. Endoscopic ultrasound of patient P. Infected post-necrotic pseudocyst with intracavitary debris

ние главного панкреатического протока — 4 мм. Цитологическое исследование в первом случае не выявило опухолевые клетки, во втором обнаружены клетки муцинозной неоплазии высокой степени дисплазии. После проведена ДАБ. В результате установлен уровень РЭА — 303 нг/мл, и выявлены клетки с низкой степенью атипии. По совокупности данных (наличие атипичных клеток и РЭА — более 192 нг/мл) принято решение выполнить панкреатодуоденальную резекцию (рис. 3). При гистологическом исследовании удаленного препарата — ВПМН, связанная с главным панкреатическим протоком (III тип) и мультифокальной дисплазией — выявлены локусы низкой и высокой степени (кишечный тип) дифференцировки опухоли, а также очаги инвазивной карциномы.

Клинический случай № 5. Пациентка П., 60 лет, в течение 2023 г. испытывала более трех приступов болей в эпигастральной области, обследована, установлен диагноз «хронический панкреатит», при МСКТ и ПЭТ-КТ заподозрена внутрипротоковая муцинозная неоплазия, а также обнаружен участок в области перешейка поджелудочной железы, подозрительный на рак, рекомендовано выполнить панкреатодуоденальную резекцию. Больному для уточнения диагноза проведена ЭУС в апреле 2024 г., при этом картина напоминала постнекротическую псевдокисту — 3 × 4 см (рис. 4). Так как у пациентки имелась коагулопатия (МНО-3,4), от пункции решено воздержаться в связи с риском кровотечения, и в качестве первого этапа решено выполнить цитологическое исследование и определить уровень РЭА в панкреатическом соке с помощью ДАБ. Уровень РЭА составил 52,73 нг/мл, что говорило о доброкачественном генезе кистозного образования, атипичных клеток не было выявлено. После дополнительной подготовки пациентки и коррекции гипокоагуляции выполнено чрезжелудочное стентирование постнекротической кисты поджелудочной

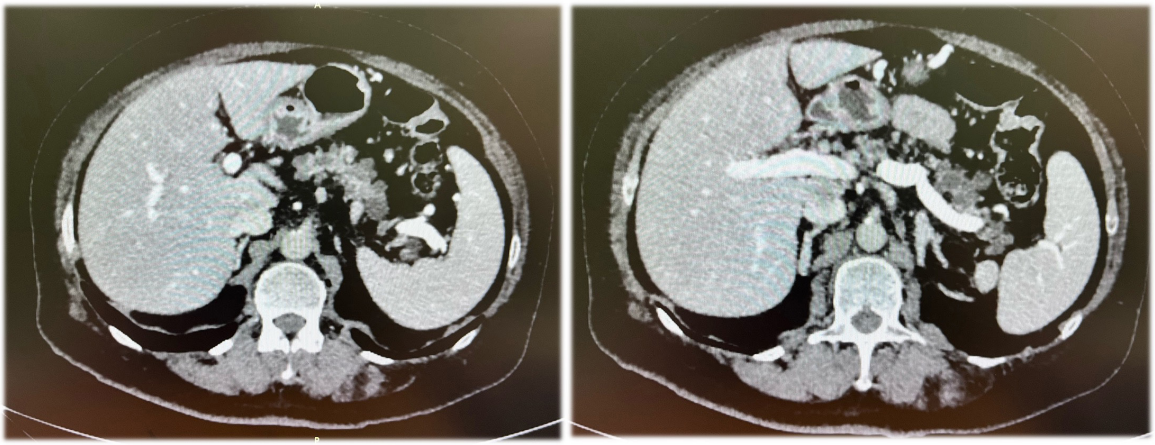


Рис. 5. МСКТ пациента М. Видна тотальная кистозная трансформация поджелудочной железы
Fig. 5. Contrast-enhanced CT of patient M. Diffuse cystic transformation throughout pancreas

железы. При этом получены детрит и гнойное содержимое.

Клинический случай № 6. Пациент М., 75 лет, при МСКТ и ЭУС в апреле 2024 г. выявлены множественные ВПМН с тотальным поражением поджелудочной железы. Дополнительно была проведена ДАБ в мае 2024 г. При цитологическом исследовании дуоденального содержимого патологического клеточного компонента не выявлено, но РЭА составила более 1000 нг/мл. Учитывая наличие связи с главным панкреатическим протоком (III тип), решено выполнить тотальную панкреатэктомию. В результате установлена многофокусная ВПМН с высокой степенью дисплазии (рис. 5).

Обсуждение

Дифференциальная диагностика неоплазий поджелудочной железы зачастую представляет собой непростую задачу ввиду анатомического расположения органа. Она проводится в специализированных центрах с наличием специалистов и соответствующего оборудования. Отдельно стоящей проблемой является структура опухолей, содержащих до 80 % объема стромального компонента, что приводит как к ложноположительным, так и ложноотрицательным заключениям [2]. В общей медицинской практике при выявлении кистозного новообразования поджелудочной железы перед доктором стоит проблема, куда направить пациента для верификации диагноза, особенно если размер образования менее 1 см [4, 5]. Целью статьи является показать, что результаты предложенного метода дуоденальной активной аспирационной жидкостной биопсии сопоставимы со стандартными, а в ряде случаев полученные данные дополнили имеющиеся и позволили принять решение о выборе лечебной тактики. Отдельно стоит указать, что в некоторых случаях ДАБ проводили не в стационаре, а амбулаторно. Минимальная инвазивность делает этот метод привлекательным и легко реализуемым на практике. Панкреатический сок представляет огромный диагностический интерес, проблемой остается способ его получения. Предложенный подход позволяет получать его в любом количестве и использовать для различных типов анализа.

Заключение

Проводимое нами исследование показывает, что кистозные неоплазии поджелудочной железы представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Современные методы верификации сложны и результаты зачастую неубедительны. Метод дуоденальной аспирационной жидкостной биопсии показал свою безопасность, а его проведение возможно как в условиях амбулаторной, так и стационарной помощи. Потенциально этот метод позволяет применять различные маркеры для верификации; мы использовали наиболее известные, анализ которых можно легко выполнить в любом медицинском учреждении. Так как хирургическое лечение неоплазий поджелудочной железы ассоциируется с высокой частотой осложнений, перед его выполнением хирурги отмечают высокую значимость всех возможных данных, которые можно получить малоинвазивно.

Конфликт интересов
Авторы заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest
Authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of inform consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

Финансирование
Исследование не имело спонсорской поддержки.
Funding
The work was performed without external funding.

Участие авторов
Соловьев И.А, Павелец К.В., Диникин М.С., Агапов М.Ю., Пелипась Ю.В., Гуляев Ю.А., Моргошия Т.Ш. — выполнение диагностических процедур, оперативных вмешательств.
Кашинцев А.А., Соловьева Л.А., Магомедова Ф.А., Вавилова О.Г., Боровикова А.В. — разработка дизайна исследования; обзор публикаций по теме статьи, коррекция рукописи.
Моргошия Т.Ш., Надеева А.А., Пруцкий В.Ю., Соловьева Л.А., Радионов Ю.В., Лаптев К.В., Лемешев А.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
Soloviev I.A., Pavelets K.V., Dinikin M.S., Agapov M.Yu., Pelipas Yu.V., Gulyaev Yu.A., Morgoshiia T.S.: Diagnostic procedures, surgical interventions.
Kashintcev A.A., Solovyova L.A., Magomedova F.A., Vavilova O. G., Borovikova A.V.: Study design, literature review, manuscript revision.
Morgoshiya T.S., Nadeeva A.A., Prutsky V.Y., Solovyova L.A., Radionov Yu.V., Laptev K.V., Lemeshev A.V.: Data acquisition, data analysis, manuscript drafting.
All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to assume responsibility for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cho J., Petrov M.S. Pancreatitis, pancreatic cancer, and their metabolic sequelae: Projected burden to 2050. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2020; 11(11): e00251.-DOI: https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000251.
2. Cronin K.A., Scott S., Firth A.U., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022; 128(24): 4251-4284.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.34479.
3. NCCN guidelines ver.1.2024. Pancreatic adenocarcinoma.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
4. Goggins M., Overbeek K.A., Brand R., et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020; 69(1): 7-17.-DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352.
5. Ohtsuka T., Fernandez-Del Castillo C., Furukawa T., et al. International evidence-based Kyotoguidelines for the management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology*. 2024; 24(2): 255-270.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.pan.2023.12.009.
6. Zerboni G., Signoretti M., Crippa S., et al. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatology*. 2019; 19(1): 2-9.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.11.014.
7. Terasawa H., Matsumoto K., Tanaka T., et al. Cysts or necrotic components in pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with the risk of EUS-FNA/B complications including needle tract seeding. *Pancreatology*. 2023; 23(8): 988-995.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.pan.2023.10.018.
8. Levink I.J.M., Visser I.J., Koopmann B.D.M., et al. Protein biomarkers in pancreatic juice and serum for identification of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc*. 2022; 96(5): 801-813.e2.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.gie.2022.04.1342.
9. Sadakari Y., Kanda M., Maitani K., et al. Mutant KRAS and GNAS DNA concentrations in secretin-stimulated pancreatic fluid collected from the pancreatic duct and the duodenal lumen. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014; 5: e62.-DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2463.
10. Kashintsev A.A. inventor; PANDX LTD., assignee. Catheter and method for isolating a region in a hollow organ of a mammal, and system based on the catheter, and use of the catheter. Patent WO2021137739. 2021; Oct 28.-URL: https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2021137739&_cid=P10-LRRSSJ-50103-1.
11. Заитова Я.О., Кашинцев А.А., Коханенко Н.Ю., et al. Энтеральное питание в лечении острого панкреатита. Медицина: теория и практика. 2023; 8(4): 97-107.-DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2023.41.16.013. [Zaitov Ya.O., Kashintsev A.A., Kokhanenko N.Yu., et al. Enteral feeding in treatment of acute pancreatitis. *Medicine: theory and practice*. 2023; 8(4): 97-107.-DOI: https://doi.org/10.56871/MTP.2023.41.16.013 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 01.04.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 09.04.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Authors information / ORCID

Алексей Ариевич Кашинцев / Aleksei A. Kashintcev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3708-1129; eLibrary SPIN: 2585-1162; Researcher ID (WOS): AAZ-4123–2021; Author ID (Scopus): 56352374500.

Николай Юрьевич Коханенко / Nikolay Yu. Kokhanenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8214-5312; eLibrary SPIN: 5383-3214; Researcher ID (WOS): A-9031-2014; Author ID (Scopus): 42661448700.

Константин Вадимович Павелец / Konstantin V. Pavelets / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1921-8427; eLibrary SPIN: 402534; Researcher ID (WOS): HPE-6537-2023; Author ID (Scopus): 6506476558.

Иван Анатольевич Соловьев / Ivan A. Soloviev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9646-9775; eLibrary SPIN: 6703-4852; Researcher ID (WOS): O-5941-2017; Author ID (Scopus): 57190217419.

Дмитрий Сергеевич Русанов / Dmitriy S. Rusanov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9101-7673; eLibrary SPIN: 1193-4108; Researcher ID (WOS): GVU-6362-2022; Author ID (Scopus): 57199159392.

Юрий Васильевич Пелипась / Yury V. Pelipas / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3647-0445; eLibrary SPIN: 3549-5476; Researcher ID (WOS): HDN-9156-2022; Author ID (Scopus): 55907546800.

Михаил Сергеевич Диникин / Mikhail S. Dinikin / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0272-4240; eLibrary SPIN: 1371-1548; Researcher ID (WOS): JJF-8869-2023; Author ID (Scopus): 51161103900.

Михаил Юрьевич Агапов / Mikhail Yu. Agapov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6322-6782; eLibrary SPIN: 9360-2486; Researcher ID (WOS): ABN-8737-2022; Author ID (Scopus): 56563922600.

Юрий Алексеевич Гуляев / Yuriy A. Gulyaev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8053-3952; eLibrary SPIN: 7033-0629; Researcher ID (WOS): HPE-6841-2023; Author ID (Scopus): 7102364193.

Ольга Григорьевна Вавилова / Olga G. Vavilova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4298-8171; eLibrary SPIN: 2620-7115; Researcher ID (WOS): H-2074-2015; Author ID (Scopus): 37001441600.

Юрий Васильевич Радионов / Yuri V. Radionov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3556-4247; eLibrary SPIN: 1532-8871; Researcher ID (WOS): AAV-3875-2020; Author ID (Scopus): 56352567400.

Темури Шакроевич Моргошия / Temuri Sh. Morgoshiia / ORCID ID: http://orcid.org/0000-0003-3838-177X; eLibrary SPIN: 5560-2570; Researcher ID (WOS): ACM-4211-2022; Author ID (Scopus): 57202005502.

Фарида Абдурахмановна Магомедова / Farida A. Magomedova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-8514-3859; eLibrary SPIN: 3216-3619; Author ID (Scopus): 57217624428.

Людмила Александровна Соловьева / Lyudmila A. Solovyova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7435-8326; SPIN: 3851-3715; eLibrary SPIN: 3216-3619; Researcher ID (WOS): E-6675-2014; Author ID (Scopus): 57216509402.

Анастасия Андреевна Надеева / Anastsya A. Nadeeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0872-9157; eLibrary SPIN: 3816-3617; Researcher ID (WOS): LZI-2019-2025; Author ID (Scopus): 59391178700.

Анна Вячеславовна Боровикова / Anna V. Borovikova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0001-1706-2676; eLibrary SPIN: 2959-1232; Researcher ID (WOS): IDOEP:-0866-2025; Author ID (Scopus): 57189374258.

Кирилл Владимирович Лаптев / Kirill V. Laptev / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0001-2225-5894; eLibrary SPIN: 598809; Researcher ID (WOS): I-8159-2016; Author ID (Scopus): 7006160613.

Александр Васильевич Лемешев / Alexander V. Lemeshev / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-5567-3851; eLibrary SPIN: 7635-4548; Author ID (Scopus): 6506457693.

Виталий Юрьевич Пруцкий / Vitali Yu. Proutski / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2432-8698; eLibrary SPIN: 168494; Author ID (Scopus): 6603244592.

CC BY NC ND

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.216-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2333

© *А.М. Конова[1], Е.Ю. Зорина[1], С.С. Скляр[2], И.Н. Данилов[1], Е.А. Ульрих[1,3]*

Успешное лечение нейроэндокринного рака полости носа и придаточных пазух с обструкцией верхних дыхательных путей на фоне беременности: описание клинического случая

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова» Министерства здравоохранения Российской Федерации — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Alexandra M. Konova[1], Ekaterina Yu. Zorina[1], Sofia S. Sklyar[2], Ivan N. Danilov[1], Elena A. Ulrikh[1,3]*

Successful Management of Nasal Cavity and Paranasal Sinus Neuroendocrine Carcinoma with Upper Airway Obstruction During Pregnancy: A Case Report

[1]Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]Polenov Neurosurgical Institute — a branch of the Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation
[3]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Синоназальный нейроэндокринный рак представляет собой редкое новообразование с частотой встречаемости 0,2–0,8 %, имеющее агрессивное течение. Сочетание данного заболевания с беременностью в настоящий момент описано лишь в единичных клинических ситуациях.

Описание случая. В данной статье приведено описание клинического случая нейроэндокринного рака решетчатой кости cT4aN3M0 IV стадии у беременной пациентки 26 лет с полным объективным ответом после химиотерапии по схеме EP.

Заключение. Лечение злокачественных новообразований на фоне беременности является актуальной проблемой современной онкологии в связи с возрастающим количеством их диагностики на фоне беременности, в том числе редких морфологических форм.

Ключевые слова: беременность; злокачественные новообразования на фоне беременности; нейроэндокринный рак; опухоли головы и шеи; химиотерапия на фоне беременности; синоназальная карцинома

Для цитирования: Конова А.М., Зорина Е.Ю., Скляр С.С., Данилов И.Н., Ульрих Е.А. Успешное лечение нейроэндокринного рака полости носа и придаточных пазух с обструкцией верхних дыхательных путей на фоне беременности: описание клинического случая. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1423-1427.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2333

Introduction. Sinonasal neuroendocrine carcinoma is a rare neoplasm with an incidence of 0.2–0.8 %, characterized by an aggressive clinical course. The co-occurrence of this malignancy with pregnancy has been reported only in isolated clinical cases to date.

Case Description. We present a case of stage IV (cT4aN3M0) neuroendocrine carcinoma of the ethmoid bone in a 26-year-old pregnant patient who achieved a complete objective response following EP chemotherapy.

Conclusion. The management of malignant neoplasms during pregnancy represents a significant challenge in contemporary oncology, particularly given the increasing incidence of cancer diagnoses during gestation, including rare morphological subtypes.

Keywords: pregnancy; cancer during pregnancy; neuroendocrine cancer; head and neck tumors; chemotherapy during pregnancy; sinonasal carcinoma

For Citation: Alexandra M. Konova, Ekaterina Yu. Zorina, Sofia S. Sklyar, Ivan N. Danilov, Elena A. Ulrikh. Successful management of nasal cavity and paranasal sinus neuroendocrine carcinoma with upper airway obstruction during pregnancy: A case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1423-1427.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2333

✉ Контакты: Конова Александра Михайловна, konovaamix@gmail.com

Введение

Лечение злокачественных новообразований (ЗНО) на фоне беременности перестает быть эксклюзивной проблемой, в настоящий момент частота встречаемости составляет, в среднем 1,6 на 1000 беременностей [1]. Наиболее часто на фоне беременности встречается возникновение

злокачественных новообразований (ЗНО) гинекологического профиля, карцином молочной железы, лимфопролиферативных заболеваний [2], на долю других солидных опухолей на фоне беременности приходится < 0,5 на 1000. В данном клиническом случае отражено течение синоназальной нейроэндокринной карциномы, которая встречается в 0,2–0,8 % случаев всех ЗНО в популяции [4], на фоне беременности в настоящий момент описаны лишь единичные клинические случаи. Синоназальный нейроэндокринный рак представляет собой редкую злокачественную опухоль эпителиальной природы, имеющую свои клинические особенности: возникает в широком возрастном диапазоне, становятся симптомными на поздних стадиях (около 70 % пациентов имеют IV стадию в момент первичного обращения), тактика в отношении лечения этих редких нейроэдокринных образований аналогична нейроэндокринному раку других анатомических зон.

Одним из направлений деятельности центра ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России является лечение ЗНО на фоне беременности.

Описание клинического случая

Пациентка Т., 26 лет, обратилась в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в сроке 26 нед. с повторной беременностью и направлением на искусственное прерывание беременности из региона РФ.

В сроке 22–23 нед. у пациентки по месту жительства была выполнена эксцизионная биопсия шейного лимфатического узла (ЛУ). По данным гистологического заключения, был диагностирован нейроэндокринный рак с метастатическим поражением шейных ЛУ, индекс пролиферативной активности Ki67 — 80 %, клиническая стадия cT4aN3M0, IV стадия.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса пациентке в сроке 22 нед. была выполнена компьютерная томография головы, грудной полости, по результатам которой выявлена опухоль решетчатых лабиринтов. Правый и левый решетчатые лабиринты тотально разрушены мягкотканной массой с распространением в полость носа, больше справа, с деструкцией верхних и правой средней носовых раковин, врастанием в медиальный отдел просвета правой верхнечелюстной пазухи, а также в медиальный отдел правой орбиты на 0,7 см в контакте с медиальной мышцей глаза без инвазии. Отмечалось пролабирование опухоли в просвет свода носоглотки. Визуализированы множественные двухсторонние шейные и надключичные ЛУ (разрозненные и конгломератами), а также заглоточные ЛУ справа, не менее 3,3 см с деформацией просвета глотки.

Клинически распространенность опухолевого процесса проявлялась экзофтальмом, компрессионно-ишемической невропатией лицевого нерва справа, полным нарушением носового дыхания. Визуально область шеи преимущественно справа деформирована за счет лимфаденопатии (рис. 1).



Рис. 1. Фото пациентки Т. до начала лечения
Fig. 1. Photo of patient T. pre-treatment

Пациентке в условиях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России выполнено обследование в объеме:

– МРТ органов малого таза — МР-картина правосторонней внутренней подвздошной лимфаденопатии.

– МРТ брюшной полости — достоверных данных за онкопатологию на исследуемом уровне не выявлено.

– Пересмотра гистологических препаратов — совпадение диагнозов.

Была проведена оценка антенатального состояния плода, врожденных пороков развития не выявлено, высокие риски задержки развития плода, по данным ультразвукового исследования, объем околоплодных вод в норме. Показаний для экстренного досрочного родоразрешения не выявлено.

Учитывая данные клинико-лабораторных обследований, гистологический тип опухоли, степень распространенности опухолевого процесса, заинтересованность пациентки в сохранении беременности, сроки гестации, в ходе обсуждения на мультидисциплинарной комиссии было принято решение о проведении химиотерапии по схеме ЕР (этопозид 100 мг/м^2 в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м^2 в/в в первый день один раз в три нед., шесть циклов), с оценкой эффективности лечения каждые два цикла.

Перед каждым циклом химиотерапии проводился мониторинг состояния плода, из осложнений терапии отмечалась гематологическая токсичность — нейтропения 3–4 ст., которая купировалась на фоне терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ).

Нарушения цикличности химиотерапии на этапе до родоразрешения не было, было проведено четыре цикла полихимиотерапии, эффект проводимого лечения — полный клинический ответ.

С целью оценки эффективности лечения пациентке после двух, четырех циклов химиотерапии было проведено обследование в объеме МРТ головного мозга, мягких тканей, по результатам которого зарегистрирована выраженная положительная динамика. По данным МРТ, после четырех циклов лекарственной противоопухолевой терапии: небольшая деформация ротовой части глотки справа, образования в этой области не выявлено. Единичный увеличенный яремно-двубрюшный ЛУ шеи справа до 20 × 9 × 22 мм. Скопление неоднородного высокобелкового содержимого в правой лобной пазухе, небольшой отек слизистой в деформированных и, вероятно, частично разрушенных клетках решетчатого лабиринта, небольшой отек слизистой правой верхнечелюстной пазухи. Нечеткий и неровный контур медиальной стенки правой орбиты, при этом ткани солидного компонента образования не выявлено. Деструкция верхней 1/3 носовой перегородки. Деформация правых средней и верхней носовых раковин (рис. 2).

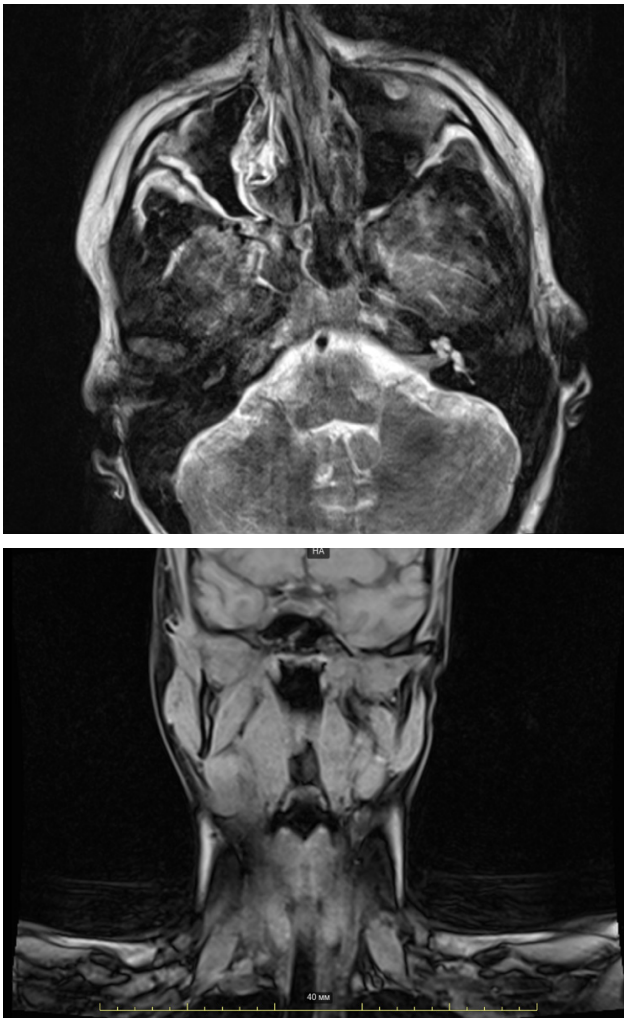


Рис. 2. Снимки МРТ после 4 циклов химиотерапии
Fig. 2. Post-chemotherapy MRI following 4 cycles of treatment

Через две нед. после проведения четвертого цикла химиотерапии, для исключения вероятности рождения ребенка с супрессией гемопоэтических клеток [2], в доношенном сроке (38 нед.) выполнено родоразрешение путем кесарева сечения, в связи с отсутствием биологической готовности к родам у беременной с рубцом на матке после кесарева сечения в 2017 г. Родилась здоровая девочка: рост — 47 см, масса при рождении — 2 660 гр, оценка по Апгар на первой мин — 8, оценка по Апгар на пятой мин — 9 баллов.

На 13 сут. после кесарева сечения пациентке продолжено химиотерапевтическое лечение, проведено два цикла по прежней схеме, осложнений не было, клинически отмечался полный регресс (рис. 3).



Рис. 3. Фото пациентки Т. после завершения химиотерапевтического лечения
Fig. 3. Photo of patient T. following completion of chemotherapy

В дальнейшем через два мес. пациентка получила лучевую терапию на область первичной опухоли, шейных ЛУ. Методом выбора стала протонная терапия для снижения риска постлучевых осложнений на зрительные нервы (полная слепота). На момент написания статьи лучевая терапия окончена, эффект комплексного лечения — полный регресс.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует возможность полноценного противоопухолевого лечения на фоне беременности [1–3, 5], в соответствии с клиническими рекомендациями лекарственного лечения нейроэндокринного рака полости носа и придаточных пазух, однако существует ряд особенностей:

1. Обследование на фоне беременности заключается в использовании методов низкодозной компьютерной томографии с/без внутривенным контрастированием. Применение пероральных контрастных веществ не рекомендовано в связи с повышенными рисками воздействия на плод. МРТ без контрастирования выполняется без ограничений, так как не несет отрицательного влияния на здоровье плода [6–7].
2. Для купирования гематологических нежелательных явлений (нейтропения 3–4 степени) применяются стандартные подходы к лечению, с целью сохранения цикличности противоопухолевой терапии.
3. Родоразрешение с интервалом в две недели после очередного курса химиотерапии обеспечивает возможность возобновить химиотерапию в кратчайшие сроки после родов, с минимальными рисками гемопоэтической супрессии как у матери, так и у новорожденного.
4. Необходимым условием для продолжения лечения является купирование лактации, так как грудное вскармливание на фоне системной химиотерапии противопоказано.
5. Тщательный мониторинг за состоянием плода необходим в условиях перинатального центра с использованием допплерометрии маточно-плацентарного кровотока (до начала курса химиотерапии и через 2 дня после него), кардиотокографии [1, 5].
6. Борьба за сохранение трофологического статуса является наиболее трудоемкой задачей, недостаточность питания в третьем триместре приводит к рождению маловесных детей, повышает риск неонатальной смертности, необходимость в долгосрочной терапии недоношенного новорожденного [8], развития нежелательных явлений на фоне полихимиотерапии. Возрастающие потребности в питании связаны также с массивным опухолевым процессом, описанным у данной пациентки. Необходимым является применение адекватной антиэметической терапии, консультирование пациентки по аспектам полноценного, рационального питания.
7. Для ведения беременных пациенток со злокачественными новообразованиями необходима мультидисциплинарная команда врачей-специалистов, включающая врача-онколога, врача акушера-гинеколога, врача-перинатолога, врача-радиолога и врачей лучевой диагностики.

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

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов
Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights
The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Участие авторов
Конова А.М. — идея публикации, написание текста клинического случая, анализ и интерпретация данных;
Ульрих Е.А., Зорина Е.Ю., Данилов И.Н. — научное редактирование, научное консультирование;
Скляр С.С. — обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.
Authors' contributions
Konova A.M. — study conception, manuscript drafting, data analysis and interpretation.
Ulrikh E.A., Zorina E.Yu., Danilov I.N. — critical revision of the manuscript, scientific supervision.
Sklyar S.S. — literature review, technical editing, reference formatting.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ulrikh E., Kalinina E., Dikareva E., et al. Personalized treatment of malignant tumors during pregnancy. *Medicine* (Baltimore). 2022; 101(26): e29803.-DOI: 10.1097/MD.0000000000029803.
2. Azim H.A. Jr., ed. Managing cancer during pregnancy. Cham: Springer. 2016; 191.
3. Кедрова А.Г., Леваков С.А. Онкологические заболевания у беременных. Современная тактика и основные трудности. *Клиническая практика*. 2014; 3(10): 43-50.-EDN TABXIN. [Kedrova A.G., Levakov S.A. Modern policy of cancer in pregnancy to overcome a hardship. *Journal of Clinical Practice*. 2014; 3(10): 43-50.-EDN TABXIN (In Rus)].
4. Spirin D.S., Chernov I.V., Cherekaev V.A., et al. Treatment of primary craniofacial (sinonasal) malignant tumors affecting the anterior and middle skull base. *Burdenko's Journal of Neurosurgery=Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2020; 84(1): 101-108.-DOI: https://doi.org/10.17116/neiro202084011101.-EDN: XAHKEM.
5. van Gerwen M., Maggen C., Cardonick E., et al. Association of chemotherapy timing in pregnancy with congenital malformation. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(6): e2113180.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13180.
6. Kok R.D., de Vries M.M., Heerschap A., van den Berg P.P. Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magn Reson Imaging*. 2004; 22(6): 851-4.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.01.047.
7. Reeves M.J., Brandreth M., Whitby E.H., et al. Neonatal cochlear function: measurement after exposure to acoustic noise during in utero MR imaging. *Radiology*. 2010; 257(3): 802-9.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.10092366.

Поступила в редакцию / Received / 27.03.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 10.04.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Александра Михайловна Конова / Alexandra M. Konova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0004-7104-8447, SPIN-code: 6768-5550.

Екатерина Юрьевна Зорина / Ekaterina Yu. Zorina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5928-9625, SPIN-code: 3132-7676.

Софья Сергеевна Скляр / Sofia S. Sklyar / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3284-9688, SPIN-code: 4679-3548.

Иван Николаевич Данилов / Ivan N. Danilov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9540-7812, SPIN-code: 3267-5056.

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

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2288

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616-006.48
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2288

© *Е.О. Родионов[1,2], Н.В. Васильев[1], С.В. Миллер[1], В.М. Колмакова[2]*

Первично-множественная злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов с гематогенным и лимфогенным метастазированием на фоне нейрофиброматоза I типа (клиническое наблюдение)

[1]Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

© *Evgeniy O. Rodionov[1,2], Nikolay V. Vasiliev[1], Sergey V. Miller[1], Vera M. Kolmakova[2]*

Primary Multiple Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors with Hematogenous and Lymphatic Metastases in Neurofibromatosis Type 1: A Case Report

[1]Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation
[2]Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН) — саркома нейроэктодермального происхождения с частотой встречаемости 5–9 %. ЗООПН ассоциирована с нейрофиброматозом I типа (НФ1) в 25–50 % случаев.

Описание клинического случая. Пациент обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2009 г. с жалобами на объемное безболезненное образование задней поверхности правого бедра. Установлен диагноз: ЗООПН G2 мягких тканей задней поверхности правого бедра. Выполнена операция «широкое иссечение опухоли» с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) 12 Гр. С учетом выявленных данных (множественные нейрофибромы по ходу седалищного нерва, типичные плоские пигментные пятна цвета «кофе с молоком») установлен диагноз «нейрофиброматоз I типа». Через три года выявлен местный рецидив. Выполнена операция «широкое иссечение рецидивной опухоли», ИОЛТ 15,0 Гр. В 2014 г. выявлено солитарное метастатическое поражение нижней доли левого легкого, проведена операция — атипичная резекция нижней доли легкого и курсы адъювантной химиотерапии. Спустя один год диагностирована опухоль желудка, осложненная кровотечением. Пациенту выполнена операция — гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. Опухоль представляла многоузловой конгломерат, который тотально поражал желудок, выходил за пределы серозной оболочки без инфильтрации соседних органов. Также визуализировались увеличенные и плотные перигастральные лимфатические узлы. По данным морфологического исследования, установлен диагноз метахронной ЗООПН G3 желудка с метастатическим поражением одного лимфатического узла. В январе 2016 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения брюшины и асцита. Спустя два месяца пациент умер от прогрессирования заболевания.

Заключение. ЗООПН на фоне НФ1 представляет собой редкое, но крайне агрессивное заболевание, характеризующееся неблагоприятным прогнозом. Ключевыми особен-

Introduction. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is a neuroectodermal sarcoma with an incidence of 5–9 %. Approximately 25–50 % of MPNST cases are associated with neurofibromatosis type 1 (NF1).

Case Description. A patient presented to the Oncology Research Institute at the Tomsk National Medical Research Center in 2009 with a painless mass on the posterior right thigh. Diagnostic evaluation confirmed a grade 2 MPNST of the soft tissues. The patient underwent wide local excision with intraoperative radiation therapy (12 Gy). Clinical findings — including multiple neurofibromas along the sciatic nerve and café-au-lait spots — established a diagnosis of NF1. Local recurrence occurred three years postoperatively, requiring re-excision with IORT (15 Gy). In 2014, a solitary lung metastasis was resected via atypical lower lobectomy, followed by adjuvant chemotherapy. One year later, the patient presented with gastric bleeding secondary to a new tumor, requiring gastrectomy with D2 lymphadenectomy. Histopathological examination revealed a multinodular conglomerate extensively involving the gastric wall with serosal extension (without adjacent organ invasion) and metastatic perigastric lymph node involvement, consistent with metachronous grade 3 MPNST with metastatic involvement of one lymph node. Disease progression manifested as peritoneal metastases and ascites in January 2016, leading to patient mortality two months later.

Conclusion. MPNST associated with NF1 represents a rare, highly aggressive malignancy with poor prognosis. Key characteristics include high local recurrence rates and

ностями ЗООПН на фоне НФ1 являются высокая частота рецидивов, значительный риск метастазирования, включая сочетание лимфогенного и гематогенного путей.

Ключевые слова: злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов; ЗООПН; нейрофиброматоз I типа; НФ1; болезнь фон Реклингхаузена; лимфогенное метастазирование

Для цитирования: Родионов Е.О., Васильев Н.В., Миллер С.В., Колмакова В.М. Первично-множественная злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов с гематогенным и лимфогенным метастазированием на фоне нейрофиброматоза I типа (клиническое наблюдение). *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1428-1434.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2288

metastatic potential via both hematogenous and lymphatic pathways.

Keywords: malignant peripheral nerve sheath tumor; MPNST; neurofibromatosis type 1; NF1; von Recklinghausen's disease; lymphatic metastasis

For Citation: Evgenii O. Rodionov, Nikolai V. Vasiliev, Sergei V. Miller, Vera M. Kolmakova. Primary multiple malignant peripheral nerve sheath tumors with hematogenous and lymphatic metastases in neurofibromatosis type 1: A case report. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1428-1434.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2288

✉ Контакты: Родионов Евгений Олегович, rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Введение

Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН) — саркома нейроэктодермального происхождения и наряду с лейомиосаркомой, липосаркомой и недифференцированной саркомой является наиболее распространенной саркомой мягких тканей, частота ее встречаемости составляет около 5–9 % [1, 2]. Распространенность ЗООПН в общей популяции составляет один случай на 100 000 [3]. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов может быть самостоятельной или ассоциированной с нейрофиброматозом I типа (НФ1) в 25–50 % случаев [4, 5].

Нейрофиброматоз фон Реклингхаузена представляет собой одно из наиболее распространенных генетических заболеваний, встречающееся с частотой примерно один случай на 3 000 независимо от пола и расы [6]. Заболевание обусловлено мутациями гена NeuroFibromin 1 (NF1), которые передаются по аутосомно-доминантному типу наследования либо возникают de novo, что наблюдается почти в половине случаев NF1 [6, 7]. Основные клинические проявления НФ1 включают пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», веснушки в кожных складках, узелки Лиша (пигментированная гамартома радужной оболочки глаза), нейрофибромы кожи и опухоли периферических нервов [7, 8].

Морфогенетически ЗООПН можно разделить на первичную, возникающую de novo и вторичную ЗООПН, развивающуюся в абсолютном большинстве случаев из нейрофибромы [4, 5].

После постановки диагноза ЗООПН единственным радикальным методом лечения является хирургическая резекция. Для достижения успешного результата операции опухоль должна быть полностью удалена с обеспечением достаточного отступа от её краев (не менее 2 см), при этом по линии резекции не должны определяться злокачественные клетки (отрицательный край резекции) [3].

Описание клинического случая

Пациент И., 27 лет, обратился в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2009 г. с жалобами на объемное безболезненное образование задней поверхности правого бедра. При объективном

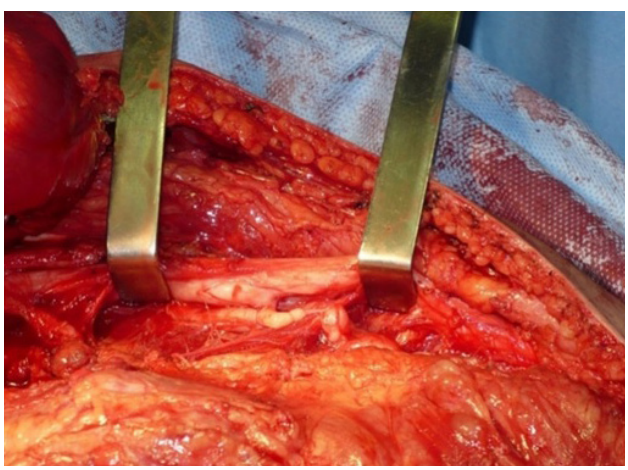


Рис. 1. По ходу седалищного нерва на всем протяжении определяются узловые образования фиброматозного типа 4–7 мм в диаметре
Fig. 1. Multiple fibromatous nodules (4–7 mm diameter) distributed along the sciatic nerve

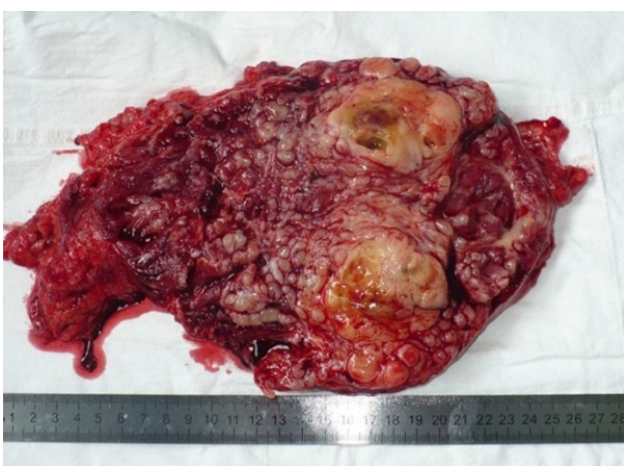


Рис. 2. Макропрепарат удаленной опухоли мягких тканей бедра. Многоузловая опухоль неоднородной консистенции и цвета
Fig. 2. Gross specimen of the resected thigh soft tissue tumor showing multinodular architecture with heterogeneous consistency and coloration

осмотре на коже туловища определялись более восьми пигментных пятен цвета «кофе с молоком» размером до 4–5 см в наибольшем измерении, не возвышающиеся над поверхностью кожи; на задней поверхности правого бедра пальпировалось слабоподвижное опухолевое образование до 12 см по длиннику с нечеткими контурами. При комплексном обследовании установлен диагноз: ЗООПН мягких тканей задней поверхности правого бедра T2bN0M0 G2, стадия III.

После предоперационного курса дистанционной гамма-терапии (ДГТ) на область патологического очага с суммарной очаговой дозой (СОД) 44 Гр, выполнена операция широкое иссечение опухоли с сеансом интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) 12 Гр. Опухоль была представлена несколькими солидными узлами, наибольший из которых размером 8 × 12 см локализовался в толще латеральной головки бицепса бедра. При ревизии также было выявлено, что по ходу седалищного нерва на всем протяжении определялись узловые образования фиброматозного типа 4–7 мм в диаметре (рис. 1, 2).

При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании получены данные за плеоморфный вариант ЗООПН G2; узловые образования по ходу седалищного нерва морфологически представляли собой нейрофибромы (рис. 3).

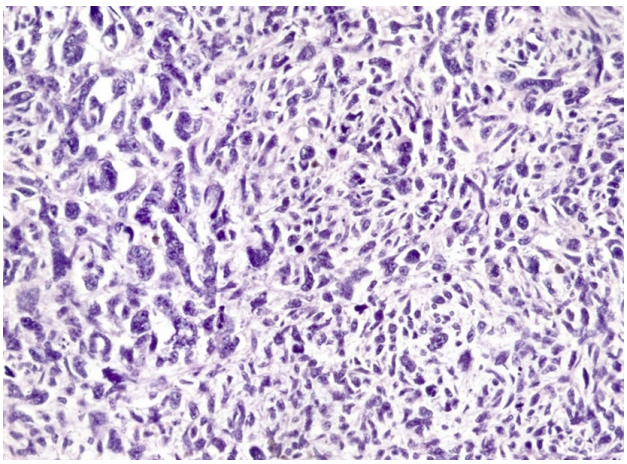


Рис. 3. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН), плеоморфный вариант. Умеренно и выраженно полиморфные клетки плеоморфного типа образуют вихревые и солидные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40

Fig. 3. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), Pleomorphic variant. Moderately to severely pleomorphic tumor cells arranged in whorled and solid architectural patterns. Hematoxylin and eosin stain. Magnification: × 40

С учетом выявленных данных (множественные нейрофибромы по ходу седалищного нерва, типичные плоские пигментные пятна цвета «кофе с молоком») установлен диагноз НФ1 на основании диагностических критериев Legius и соавт. (2021 г.) [8].

В послеоперационном периоде проведено четыре курса адъювантной химиотерапии по схеме MAID (уромитексан, доксорубицин, ифосфамид и дакарбазин) с интервалом три недели.

В конце 2012 г. при контрольном обследовании выявлен местный рецидив опухоли. Выполнена операция: широкое иссечение рецидивной опухоли с ИОЛТ 15 Гр. При ревизии опухоль располагалась в толще латеральной головки бицепса бедра, размером 3 × 4 см, также определялось множество нейрофиброматозных узлов по ходу мышечной ветви нерва. По данным морфологического исследования, рецидив ЗООПН G2.

В послеоперационном периоде проведена ДГТ на «ложе» удаленной опухоли, изоэффективная СОД составила 74 Гр.

В апреле 2014 г. при очередном контрольном обследовании, по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной полости, в шестом сегменте левого легкого выявлено очаговое образование округлой формы с волнистыми контурами, мягкотканной плотности, размером 16 × 14 мм. Пациенту выполнена операция видеоторакоскопия, атипичная резекция нижней доли левого легкого. При морфологическом исследовании — веретеноклеточная саркома G2, может соответствовать метастазу ЗООПН. В адъювантном режиме проведено шесть курсов химиотерапии по схеме MAID.

С начала июня 2015 г. пациент отметил резкое ухудшение состояния, когда появилась выраженная слабость, утомляемость, тошнота, одышка при минимальной физической нагрузке, тахикардия, появился черный стул.

При поступлении в клинику состояние пациента оценено как средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые бледные, сухие. Язык сухой, обложен желтым налетом. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах слева, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений — до 100 ударов в мин, артериальное давление — 90/60 мм рт. ст. Живот участвует в акте дыхания, симметричный. При пальпации живота отмечался дискомфорт в эпигастрии, там же определялось опухолевидное образование до 10–12 см, неподвижное. Ректально: объемных образований не определялось, на перчатке кал черного цвета. Послеоперационный рубец задней поверхности правого бедра состоятелен, объемных образований не выявлено.

В общеклинических анализах — анемия тяжелой степени (уровень гемоглобина составил 47 г\л), гипопротеинемия (общий белок — 50 г\л).

По данным видеогастроскопии, выявлено экзофитное образование, начинающееся от проксимального края желудочных складок по передней стенке, распространяющееся до границы

средней и нижней трети; поверхность опухоли с налетом фибрина с выступающими расширенными сосудами и фиксированными тромбами, основание опухоли не визуализировалось. Заключение: Опухоль желудка. Желудочное кровотечение Forrest IIB. По результатам гистологического исследования биопсийного материала, недифференцированная саркома желудка.

При СКТ органов брюшной полости выявлено, что желудок увеличен в объеме и полностью выполнен опухолью, причем опухолевая инфильтрация распространялась на пищевод, печеночную артерию и паренхиму поджелудочной железы; также визуализировался конгломерат увеличенных регионарных лимфатических узлов (ЛУ) (рис. 4).



Рис. 4. СКТ органов брюшной полости пациента. А — аксиальная проекция; Б — коронарная проекция. Желудок увеличен в объеме, субтотально выполнен опухолью. Опухолевая инфильтрация распространяется на пищевод, печеночную артерию, которая тесно прилежит к конгломерату увеличенных лимфатических узлов

Fig. 4. Abdominal CT imaging of the patient. А — Axial view; Б — Coronal view. The stomach is markedly distended and subtotally replaced by tumor. Tumor infiltration extends into the distal esophagus and involves the hepatic artery, which is closely associated with a conglomerate of enlarged lymph nodes



Рис. 5. Макропрепарат удаленной опухоли желудка. Опухоль тотально поражает желудок от кардии до пилороантрального отдела, многоузловая форма, с изъязвлением, прорастает все слои. А — вид снаружи; Б — вид со стороны слизистой; В — на разрезе опухоль белесоватой солидной структуры саркоматозного типа

Fig. 5. Gross specimen of the resected gastric tumor. The tumor extensively involves the entire stomach from the cardia to the pyloroantral region, demonstrating a multinodular configuration with ulceration and transmural invasion. A — External surface view; Б — Mucosal surface view; B — Cross-section showing whitish, solid sarcomatous tissue

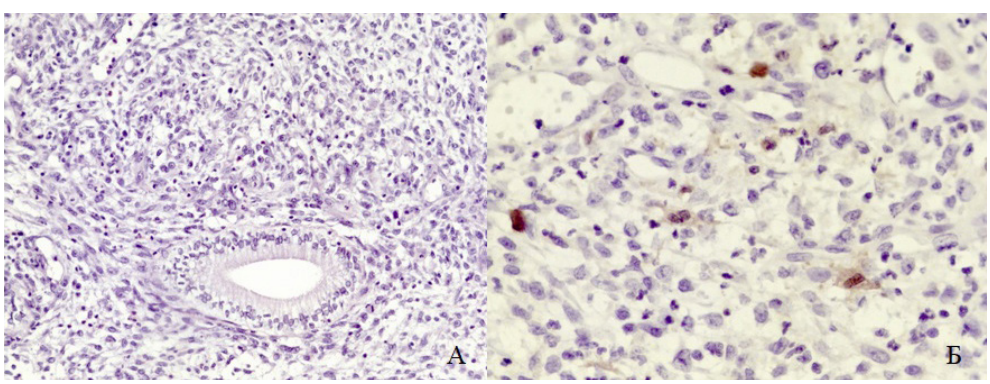


Рис. 6. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов (ЗООПН) желудка, плеоморфный вариант. А — Умеренно полиморфные клетки образуют солидные и альвеолярные структуры в рыхлом умеренном матриксе собственной пластинки слизистой оболочки желудка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 20; Б — Ядра части опухолевых клеток экспрессируют маркер S100. Иммуногистохимическая реакция опухолевых клеток с моноклональным антителом. Ув. 40

Fig. 6. Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) of the stomach, pleomorphic variant. A — Moderately pleomorphic tumor cells arranged in solid and alveolar patterns within a loose, moderately dense matrix of the gastric lamina propria. Hematoxylin and eosin stain. Original magnification: × 20; Б — Immunohistochemical staining demonstrating S100 protein expression in tumor cell nuclei. Original magnification: × 40

По данным комплексного обследования, признаков рецидива саркомы мягких тканей бедра и метастатического поражения не получено.

После предоперационной подготовки выполнена операция — гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. При ревизии опухоль представляла собой многоузловой конгломерат, тотально поражающий желудок от кардиального до пилоро-антрального отдела, который распространялся за пределы серозной оболочки без инфильтрации соседних органов. Также визуализировались увеличенные и плотные перигастральные ЛУ до 1 см (рис. 5).

По данным морфологического исследования удаленной опухоли: ЗООПН G3 с метастатическим поражением одного ЛУ (рис. 6).

Таким образом, установлен диагноз метахронная ЗООПН тела желудка pT2bN1M0 G3, стадия III.

Послеоперационной период осложнился развитием некроза селезенки (без признаков инфицирования), экссудативным плевритом слева, нижнедолевой пневмонией слева, формированием инфицированного затека в области стояния дренажа в правом подреберье. Выполнялось пункционное дренирование затека и консервативная терапия, которые позволили купировать возникшие осложнения.

В адъювантном режиме пациенту проведено четыре курса ПХТ по схеме гемцитабин/доцетаксел, лечение перенес удовлетворительно.

В ноябре 2015 г. было проведено контрольное обследование, при котором признаков прогрессирования не было выявлено.

В январе 2016 г. выявлено прогрессирование процесса в виде метастатического поражения брюшины с развитием асцита, по поводу которого неоднократно выполнялся лапароцентез. С учетом тяжести состояния, проведение специального лечения показано не было, и спустя два месяца пациент умер от прогрессирования злокачественного процесса.

Обсуждение

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) составляют 5–10 % всех сарком мягких тканей [1, 3]. ЗООПН чаще встречается у мужчин, с преобладанием случаев в возрастной группе от 20 до 50 лет [4, 5, 9]. Опухоль характеризуется глубокой локализацией и преимущественно поражает конечности. Реже встречаются поражения туловища, головы и шеи [4, 5, 9].

Клинические и морфологические особенности ЗООПН включают преобладание классического варианта опухоли (80–85 % случаев), наряду с эпителиоидным (5–17 %), мелкокруглоклеточным, плеоморфным (анапластическим) и миксоидным вариантами [1, 2, 4, 10].

ЗООПН характеризуется агрессивным течением, что отражается на показателях пятилетней выживаемости, варьирующих от 26 до 60 %, частота рецидивов достигает 40–65 % [4, 5].

ЗООПН может возникать как спорадически в общей популяции, так и в ассоциации с НФ1 (до 50 % случаев). У пациентов с НФ1 значительно выше риск развития ЗООПН в течение жизни, а прогноз у данной группы пациентов, как правило, менее благоприятный. Согласно данным многочисленных исследований, пятилетняя выживаемость в случае с ассоциацией с НФ1 составляет 16–38 % по сравнению с 42–57 % при спорадическом варианте течения [3, 6, 7, 11].

Диагностика ЗООПН остается сложной задачей, поскольку эта опухоль внешне похожа как на нейрофибромы, так и на саркомы мягких тканей. Для определения размера опухоли и степени ее инвазии обычно используются такие методы визуализации, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, а позитронно-эмиссионная томография показала более высокую эффективность в различении доброкачественных и злокачественных образований.

В данном клиническом случае после комплексного обследования пациента установлен диагноз: ЗООПН мягких тканей задней поверхности правого бедра T2bN0M0 G2, стадия III. У пациента с учетом критериев диагностики, рекомендованных Международным комитетом экспертов установлен диагноз нейрофиброматоз I типа: на коже туловища определялись пигментные пятна до 4−5 см в наибольшем измерении цвета «кофе с молоком», не возвышающиеся над поверхностью кожи (более 8); множественные нейрофибромы по ходу седалищного нерва [8].

ЗООПН крайне редко встречается в желудочно-кишечном тракте. Клиническая картина ЗООПН в этой области может включать кровотечение или обструкцию, однако чаще заболевание протекает бессимптомно, в отличие от других опухолей, сопровождающихся болевым синдромом [12].

В мировой литературе встречаются лишь единичные клинические наблюдения ЗООПН с поражением желудка. Например, H.S. Hwang и соавт. опубликовали в 2022 г. клинический случай [13] 47-летнего мужчины с НФ I типа, у которого произошло кровотечение из субэпителиального образования в желудке. Пациент был взят в операционную с подозрением на ГИСО (гастроинтестинальная стромальная опухоль). При ревизии были обнаружены крупные субэпителиальные опухолевые узлы размером 5 и 4,2 см с инвазией в селезенку и диафрагму. Пациенту была выполнена радикальная гастрэкто-

мия, спленэктомия, резекция диафрагмы и атипичная резекция нижней доли левого легкого. В представленном случае, несмотря на полное хирургическое удаление опухоли, достаточно быстро были диагностированы метастазы в печень и имплантационное поражение брюшины. Пациент умер от системной инфекции, несмотря на проведение химиотерапии и второй линии иммунотерапии, что подчеркивает неблагоприятный прогноз при данном заболевании.

W. Cui и соавт. в 2023 г. представили клинический случай 58-летнего пациента с злокачественной опухолью из оболочки периферического нерва желудка [14]. Пациент был госпитализирован с жалобами на дискомфорт в верхней части живота. При гастроскопии выявлено крупное язвенное поражение желудка, по результатам биопсии получены данные за злокачественную веретеноклеточную опухоль. При проведении полного обследования с использованием методов визуализации специфических патологических изменений в других органах не выявлено. Пациенту была выполнена субтотальная гастрэктомия, установлен диагноз первичной ЗООПН желудка. В течение 2,5 лет наблюдения после операции признаков рецидива заболевания не выявлено.

Частота метастазирования злокачественной опухоли оболочки периферического нерва (ЗООПН) в ЛУ, по данным различных авторов, колеблется от 0,6 до 10 % [1, 3]. G.J. Godfrey и соавт. (2010) подчеркивают важный факт: поражение лимфатической системы при ЗООПН практически всегда сопровождается гематогенным метастазированием [15]. В литературе имеются лишь единичные описания изолированных метастазов в ЛУ при ЗООПН.

Таким образом, описанный клинический случай ЗООПН желудка представляет собой крайне редкое новообразование, которое чаще всего развивается в мягких тканях. Исключительно редким является сочетание с лимфогенными метастазами и поражением мягких тканей, что требует дифференциации с мультифокальным процессом и метастазированием. В данном клиническом случае особый интерес представляет факт изолированного лимфогенного метастазирования ЗООПН желудка, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания и быстром прогрессировании злокачественного процесса у пациента.

Заключение

Злокачественная опухоль из оболочки периферического нерва на фоне нейрофиброматоза I типа представляет собой редкое, крайне агрессивное заболевание, характеризующееся неблагоприятным прогнозом. Пациенты с НФ1 имеют повышенный риск развития ЗООПН, при этом опухоли, возникающие у этой категории больных, зачастую имеют более агрессивное течение и худшие показатели выживаемости по сравнению со спорадическими случаями.

Ключевыми особенностями ЗООПН на фоне НФ1 являются высокая частота рецидивов, значительный риск метастазирования, включая сочетание лимфогенного и гематогенного путей, и сложность ранней диагностики злокачественной трансформации нейрофибром.

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

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.
Compliance with patient rights
This study was conducted in accordance with the ethical principles of the WMA Declaration of Helsinki (2013 version). Written informed consent for publication of clinical data was obtained from all participants.

Участие авторов
Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contribution
All authors made a substantial contribution to this publication through the following activities: study conception and design, data acquisition and analysis, manuscript drafting and critical 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. Васильев Н.В. Лимфогенное метастазирование сарком мягких тканей: частота метастазирования, факторы риска, механизмы возникновения. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 1(3): 68-75.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/217/219. [Vasilyev N.V. Lymph node metastasis from soft tissue sarcomas: incidence of metastatic spread, risk factors, mechanisms of occurrence. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1(3): 68-75.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/217/219 (In Rus)].

2. Васильев Н.В., Коцюрбий Е.А., Санникова А.В., et al. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов: феномен дивергентной дифференцировки. Обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 45-53.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2244. [Nikolay V. Vasilyev, Evgeniy A. Kotsyur-biy, Aleksandra V. Sannikova, et al. A malignant peripheral nerve sheath tumor: the phenomenon of divergent differentiation. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 45-53. (In Rus).-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2244 (In Rus)].
3. Yao C., Zhou H., Dong Y., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: latest concepts in disease pathogenesis and clinical management. *Cancers* (Basel). 2023; 15(4): 1077.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15041077. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831419/.
4. Goldblum J.R., Folpe A.L., Weiss S.W. Enzinger & Weiss's Soft Tissue Tumors. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. 2020: 1294.
5. Thway K., Fisher C. Malignant peripheral nerve sheath tumor: pathology and genetics. *Ann Diagn Pathol*. 2014; 18(2): 109-116.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2013.10.007.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418643/.
6. Jiang C., McKay R.M., Le L.Q. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of the microenvironment. *Oncogene*. 2021; 40(39): 5781-5787.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41388-021-01979-z.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34345017/.
7. Lee T.S.J., Chopra M., Kim R.H., et al. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18(1): 292.-DOI: https://doi.org/10.1186/s13023-023-02911-2.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37710322/.
8. Legius E., Messiaen L., Wolkenstein P., et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021; 19: 1-8.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34012067/.
9. Somatilaka B.N., Sadek A., McKay R.M., Le L.Q. Malignant peripheral nerve sheath tumor: models, biology, and translation. *Oncogene*. 2022; 41(17): 2405-2421.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41388-022-02290-1. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35393544/.
10. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. 5th ed. Vol. 3. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
11. Stucky C.C., Johnson K.N., Gray R.J., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(3): 878-885.-DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-011-1978-7.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21861229/.
12. Kim E.Y., Lee S.H., Yoo H.M., et al. Gastric malignant peripheral nerve sheath tumor: a case report. *Int J Surg Pathol*. 2015; 23(6): 505-508.-DOI: https://doi.org/10.1177/1066896915573570. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796444/.
13. Hwang H.S., Jeong Y.J., Nam K.H., et al. Gastric malignant peripheral nerve sheath tumor in type 1 neurofibromatosis. *Korean J Gastroenterol*. 2022; 79(6): 265-269.-DOI: https://doi.org/10.4166/kjg.2022.022. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35746841/.
14. Cui W., Xing L., Fu L., et al. Primary malignant peripheral nerve sheath tumor of the stomach: a rare case report and review of literature. *Int J Surg Pathol*. 2023; 31(2): 221-226.-DOI: https://doi.org/10.1177/10668969221098094.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491655/.
15. Godfrey G.J., Farghaly H. Lymph node metastasis of malignant peripheral nerve sheath tumor in the absence of widespread disease five years after diagnosis: a rare finding. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010; 3(8): 812-4.-URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21151396/.

Поступила в редакцию / Received / 03.03.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 16.04.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Евгений Олегович Родионов / Evgeniy O. Rodionov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4980-8986; SPIN-code: 7650-2129; Researcher ID (WOS): B-7280-2017; Author ID (Scopus): 57189622130.

Николай Вольтович Васильев / Nicolay V. Vasiliev / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4066-2688; Researcher ID (WOS): D-1144-2012; Author ID (Scopus): 57192110276.

Сергей Викторович Миллер / Sergey V. Miller / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5365-9840; SPIN-code: 6510-9849; Researcher ID (WOS): C-8970-2012; Author-ID (Scopus): 56525429400.

Вера Михайловна Колмакова / Vera M. Kolmakova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0000-0159-3432; Researcher ID (WOS): MGW-5351-2025.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.65-002-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2326

© *А.Г. Иевлева[1], С.Н. Алексахина[1], А.П. Соколенко[1], Е.А. Отраднова[1], Е.Ш. Кулигина[1], Е.Н. Имянитов[1,2]*

Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке предстательной железы: предиктивная значимость и роль в наследственной предрасположенности

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© *Aglaya G. Iyevleva[1], Svetlana N. Aleksakhina[1], Anna P. Sokolenko[1], Ekaterina A. Otradnova[1], Ekaterina Sh. Kuligina[1], Evgeny N. Imyanitov[1,2]*

DNA Homologous Recombination Repair Gene Mutations in Prostate Cancer: Predictive Significance and Role in Hereditary Predisposition

[1]N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Внедрение технологии секвенирования нового поколения позволило охарактеризовать молекулярный портрет рака предстательной железы (РПЖ) и обнаружить высокую частоту нарушений в генах репарации ДНК, в том числе участниках гомологичной рекомбинации (Homologous Recombination Repair, HRR), при опухолях этой локализации. Анализ статуса генов HRR приобрел особую актуальность после внедрения в практику терапии метастатического кастрационно-резистентного РПЖ ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторов). Эти препараты одобрены к применению при наличии мутаций в генах *BRCA1/2* и ряде других компонентов системы репарации ДНК. В то время как предиктивное значение повреждений *BRCA1* и *BRCA2* не вызывает сомнений, клиническая польза PARP-ингибиторов в присутствии других нарушений HRR является более спорной. Помимо персонализации терапии, генетический анализ HRR позволяет выявить наследственные формы РПЖ. Настоящий обзор посвящен характеристике и клинической значимости мутаций в различных генах HRR.

Ключевые слова: рак предстательной железы; репарация по механизму гомологичной рекомбинации; PARP-ингибиторы; наследственная предрасположенность; предиктивные факторы

Для цитирования: Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., Отраднова Е.А., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК при раке предстательной железы: предиктивная значимость и роль в наследственной предрасположенности. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1435-1444.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2326

The advent of next-generation sequencing has enabled comprehensive molecular profiling of prostate cancer (PC), revealing a high prevalence of DNA repair gene deficiencies—particularly in homologous recombination repair (HRR) pathway components in tumors of this localization. HRR gene analysis has gained critical importance following the clinical introduction of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARP inhibitors) for metastatic castration-resistant prostate cancer. These agents are approved for tumors with *BRCA1/2* mutations and other HRR gene alterations. While the predictive significance of *BRCA1/2* defects is well-established, the clinical benefit of PARP inhibition in cases with other HRR abnormalities remains controversial. Beyond therapy personalization, HRR genetic testing facilitates identification of hereditary PC syndromes. This review characterizes the clinical implications of mutations across the HRR pathway.

Keywords: prostate cancer; homologous recombination DNA repair; PARP-inhibitors; hereditary predisposition; predictive factors

For Citation: Aglaya G. Iyevleva, Svetlana N. Aleksakhina, Anna P. Sokolenko, Ekaterina A. Otradnova, Ekaterina Sh. Kuligina, Evgeny N. Imyanitov. DNA homologous recombination repair gene mutations in prostate cancer: Predictive significance and role in hereditary predisposition. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1435-1444.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2326

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

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает третье место по частоте среди всех злокачественных опухолей человека, и второе место после рака легких — у мужчин [1]. В России ежегодно регистрируется более 40 000 новых случаев заболевания, при этом РПЖ становится

причиной смерти примерно 13 000 человек [2]. Клиническая картина РПЖ может варьировать от индолентных локализованных форм до агрессивного быстро прогрессирующего метастатического заболевания. Подавляющее большинство РПЖ диагностируется на ранних стадиях, однако у 20–30 % пациентов в дальнейшем наблюдается прогрессирование процесса. Ключевой элемент в патогенезе РПЖ — зависимость опухоли от стимуляции андрогенами и активации AR-зависимой онкогенной транскрипционной программы, поэтому ведущее место в лечении диссеминированного РПЖ принадлежит антиандрогенной терапии. Несмотря на её высокую эффективность, практически неизбежно со временем опухоли утрачивают чувствительность к андрогенной депривации. Для лечения метастатического кастрационно-резистентного РПЖ (мкрРПЖ), помимо гормональной терапии нового поколения и химиопрепаратов из группы таксанов, в настоящее время могут быть использованы также ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP-ингибиторы) и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа. Для применения этих новых лечебных опций необходимо предварительное выполнение молекулярно-генетического исследования мутаций в генах системы репарации гомологичной рекомбинации ДНК (Homologous Recombination Repair, HRR) и феномена микросателлитной нестабильности (MSI). Наследственные и соматические мутации в генах HRR встречаются с частотой около 5 % при локализованных и до 20–25 % при метастатических РПЖ, ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и служат показанием для использования ингибиторов PARP [3]. Микросателлитная нестабильность и/или потеря экспрессии белков системы репарации неспаренных оснований ДНК (dMMR) обнаруживаются в 2–3 % РПЖ и сопряжены с высокой вероятностью ответа на иммунотерапию [4]. Помимо расширения спектра терапевтических опций, генетическое тестирование при РПЖ может подтвердить наследственную природу заболевания. До 10–15 % РПЖ обусловлены носительством мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК, системы MMR или в гене *HOXB13* [5].

В настоящем обзоре представлены общая характеристика нарушений гомологичной рекомбинации при РПЖ и анализ значимости диагностики мутаций в отдельных генах HRR.

Мутации в генах гомологичной рекомбинации ДНК: общие сведения

Гомологичная рекомбинация ДНК — единственный из механизмов репарации, позволяющий безошибочно восстанавливать структуру ДНК после двуцепочечных разрывов. При инактивации HRR коррекция двунитевых разрывов осуществляется альтернативными, менее точными способами (негомологичное соединение концов — non-homologous end joining (NHEJ), соединение концов на основе микрогомологии — microhomology-mediated end joining (MMEJ), отжиг одиночной цепи — single strand annealing (SSA)), сопряжёнными с генерацией большого числа определённых типов хромосомных аберраций и микромутаций. Лучше всего изученные причины дефицита гомологичной рекомбинации ДНК (homologous recombination repair deficiency, HRD) в разных типах опухолей, включая РПЖ — мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Для возникновения HRD необходима полная потеря функции BRCA1 или BRCA2, которая обычно является результатом «выключения» обоих аллелей гена за счет сочетания наследственной мутации и делеции нормальной копии гена в опухоли (потеря гетерозиготности), сочетания наследственной и соматической мутаций, двух соматических повреждений, эпигенетической инактивации (гиперметилирования). Высокопроизводительное секвенирование *BRCA1/2*-опосредованных опухолей позволило охарактеризовать геномные признаки HRD. К ним относятся общее повышение хромосомной нестабильности, присутствие значительного числа микроделеций ≥ 2 п.о. с гомологичными фланкирующими областями, профиля однонуклеотидных замен 3 типа (COSMIC mutational signature 3), особого паттерна потерь гетерозиготности, преобладание делеций над инсерциями, повышенная частота делеций размером более 10 п.о., и др. [6–8]. Дефицит гомологичной рекомбинации, вызванный мутациями *BRCA1/2* или иными причинами, связан с повышенной уязвимостью опухолевых клеток к ДНК-повреждающим видам терапии (препаратам платины, антрациклинам, митомицину С), а также к PARP-ингибиторам. Эффект последних реализуется по механизму синтетической летальности. Ферменты PARP задействованы в репарации одноцепочечных разрывов ДНК; при ингибировании их функции одноцепочечные разрывы могут трансформироваться в двуцепочечные, в норме репарируемые системой HRR. Сочетание HRD и инактивации PARP приводит к гибели клетки [9].

Серия исследований, установивших высокую частоту мутаций в генах репарации при РПЖ, стала одним из стимулов для клинических испытаний PARP-ингибиторов при этом типе опухолей. Так, полноэкзомный анализ 333 РПЖ в рамках проекта The Cancer Genome Atlas показал, что 19 % опухолей содержат мутации в генах репарации ДНК [10]. Частота нарушений в генах HRR оказалась наиболее высокой в метастатических кастрационно-резистентных РПЖ

(23–25 %) [11, 12]. Эти и последующие работы показали, что в отличие от рака молочной железы и яичника, для опухолей простаты характерно большее разнообразие мутаций в генах, имеющих отношение к HRR, а также значимый вклад соматических нарушений. Наиболее часто обнаруживаются повреждения *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *CDK12*, реже встречаются мутации *BARD1*, *ATR*, *MRE11*, *NBN*, семейства *RAD51*, генов анемии Фанкони (*PALB2*, *FANCC*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*), и др. (рисунок). Вместе с тем, по данным полногеномного секвенирования, частота феномена HRD при метастатическом РПЖ составляет 13 % [8]. Это наблюдение позволяет предположить, что только около половины обнаруживаемых при мкрРПЖ повреждений в генах HRR действительно сопровождаются дефицитом гомологичной рекомбинации ДНК.

На основании успешных клинических испытаний в 2020 г. были одобрены к применению при мкрРПЖ два PARP-ингибитора, олапариб и рукапариб [13, 14]. Олапариб получил одобрение Агентства по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве монотерапии при мкрРПЖ с мутациями в любом из 14 генов HRR (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*), и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) — для пациентов с мутациями *BRCA1/2*. Рукапариб рекомендован к использованию у пациентов, имеющих наследственные или соматические мутации в генах *BRCA1/2.* Впоследствии были одобрены к применению комбинации олапариба и нирапариба с абиратероном для BRCA1/2-ассоциированного мкрРПЖ, и талазопариба и энзалутамида — для мкрРПЖ с мутациями в любом из 12 генов (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*) [15].

Помимо PARP-ингибиторов, опухолевые клетки с дефицитом гомологичной рекомбинации характеризуются чувствительностью к производным платины. Препараты платины не входят в современные стандарты лечения рака предстательной железы. Тем не менее уже существуют примеры успешного применения карбоплатина и цисплатина при метастатическом РПЖ, в особенности у пациентов с мутациями HRR [16–18]. Также описаны единичные случаи исключительно хорошего ответа на терапию производными платины при наследственных мутациях *BRCA2*, *ATM* и при наличии геномных признаков HRD [19, 20].

Несмотря на возрастающую актуальность молекулярно-генетического тестирования при РПЖ, отдельные его аспекты пока что остаются не стандартизированными [21]. Можно отметить, что рекомендации разных профессиональных сообществ едины в том, что всем больным с метастатическими опухолями необходимо исследовать статус соматических и наследственных мутаций HRR. Анализ наследственных мутаций HRR необходим в наибольшей степени пациентам с отягощённым личным или семейным онкологическим анамнезом (опухоли предстательной железы в возрасте до 60 лет, рак молочной железы, поджелудочной железы, яичников у кровных родственников), а также больным с локализованным РПЖ высокого риска вне зависимости от анамнеза. В соответствии с рекомендациями NCCN, список генов HRR, тестируемых на наследственные мутации, включает *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, а при метастатических опухолях рекомендовано анализировать статус генов *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *CHEK2*, *FANCA*, *RAD51D*, *CDK12* [22]. Наиболее широко применяемым подходом для молекулярно-генетической диагностики при РПЖ является таргетное высокопроизводительное секвенирование.

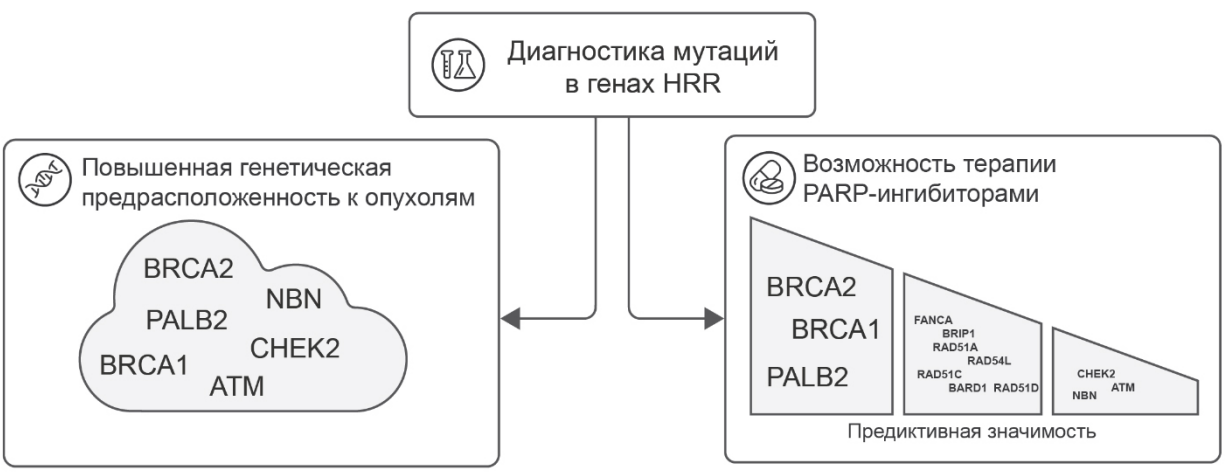


Рис. Диагностика мутаций в генах системы HRR при раке предстательной железы
Fig. Genetic testing for mutations in HRR genes in prostate cancer

Гены *BRCA1* и *BRCA2*

Гены *BRCA1* и *BRCA2*, задействованные в гомологичной рекомбинации ДНК, широко известны в контексте предрасположенности к раку молочной железы и яичника. У мужчин-носителей наследственных патогенных вариантов в этих генах существенно повышен риск развития опухолей простаты. Герминальные мутации *BRCA2* — самая частая причина наследственного РПЖ, они обнаруживаются примерно в 2 % неселектированных случаев и в 5 % РПЖ с выраженной семейной историей карцином предстательной железы, и связаны с более чем двукратным повышением риска этого заболевания [23, 24]. Патогенные варианты *BRCA1* при РПЖ встречаются реже (≈ 1 %) и ассоциированы с двухкратным увеличением риска [24] (табл.). Наследственные мутации *BRCA2* обуславливают развитие более агрессивных форм опухолей и худшие показатели выживаемости пациентов; их присутствие связано с повышенной геномной нестабильностью, более высокими значениями индекса Глисона, большей распространённостью процесса на момент диагноза [26, 41, 42]. Локализованные *BRCA2*-ассоциированные РПЖ по биологическим свойствам напоминают устойчивые к лечению метастатические неоплазмы [42]. Здоровым носителям наследственных повреждений *BRCA1/2* рекомендовано раннее начало ежегодного скрининга при помощи теста на уровень ПСА в крови — с 40 лет [22].

Спектр дефектов *BRCA2* при опухолях предстательной железы включает не только наследственные, но и соматические мутации, их частота наиболее высока в мкрРПЖ (10–13 %) [11, 25, 27]. Один из самых частых типов соматических

Таблица. Характеристика мутаций в основных задействованных в патогенезе РПЖ генах HRR

Ген	Частота мутаций в мкрРПЖ	Риск РПЖ у носителей наследственных мутаций	Предиктивная значимость в отношении PARP-ингибиторов	Ссылки
BRCA2	соматические: 10–13 % наследственные: 3–5 %	неселектированный РПЖ: OR* 2,64	высокая	[11, 12, 15, 24–27]
BRCA1	соматические: ≈ 1 % наследственные: ≈ 1 %	неселектированный РПЖ: OR 1,35	высокая	[11, 12, 15, 24–27]
ATM	соматические: 6–7 % наследственные: 1,5–2 %	неселектированный РПЖ: OR 1,7–4,4	нет	[11, 12, 25–32]
CHEK2	соматические: < 1 % наследственные «транкирующие»: 2–3 %	семейный РПЖ: OR 3,5; неселектированный РПЖ: OR 1,8–2,7	нет	[12, 25, 26, 28, 30, 31, 33, 34]
PALB2	соматические: < 1 % наследственные: < 1 %	высокозлокачественный РПЖ: OR 8,05; неселектированный РПЖ: ns	высокая	[12, 13, 25, 30, 35–37]
NBN	соматические: < 1 % наследственные (c.657del5): ≈ 1 % (2,6 % при семейном РПЖ)	семейный РПЖ: OR 4,6; неселектированный РПЖ: OR 4,3	нет (?)	[30, 32–34, 38]
CDK12	соматические: 3–7 %	-	нет (?)	[13, 30, 39, 40]

*OR: odds ratio, отношение шансов

Table 1. Mutations in HRR genes in prostate cancer (PC)

Gene	Mutation Frequency in mCRPC* (%)	Prostate Cancer Risk in Mutation Carriers (OR†)	Predictive Significance for PARP Inhibitors	References
BRCA2	Somatic: 10–13 Germline: 3–5	Consecutive PC: 2.64	High	[11, 12, 15, 24–27]
BRCA1	Somatic: ~1 Germline: ~1	Consecutive PC: 1.35	High	[11, 12, 15, 24–27]
ATM	Somatic: 6–7 Germline: 1.5–2	Consecutive PC: 1.7–4.4	No	[11, 12, 25–32]
CHEK2	Somatic: < 1 Germline (truncating): 2–3	Familial PC: 3.5 Consecutive PC: 1.8–2.7	No	[12, 25, 26, 28, 30, 31, 33, 34]
PALB2	Somatic: < 1 Germline: < 1	High-grade PC: 8.05 Consecutive PC: NS‡	High	[12, 13, 25, 30, 35–37]
NBN	Somatic: < 1 Germline (c.657del5): ~1 (2.6 in hereditary PC)	Familial PC: 4.6 Consecutive PC: 4.3	No (?)	[30, 32–34, 38]
CDK12	Somatic: 3–7	-	No (?)	[13, 30, 39, 40]

*mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer
†OR: odds ratio
‡NS: non-significant

повреждений BRCA2 — биаллельные делеции. При метастатических кастрационно-резистентных РПЖ они могут составлять до 25 % всех нарушений *BRCA2* [8, 43–45]. Гомозиготные делеции *BRCA2* представляют собой более сложный объект для молекулярной диагностики, чем точечные мутации, и могут не обнаруживаться при стандартном таргетном секвенировании; для их детекции необходимы специальные методы анализа и/или недоступное в обычной практике полногеномное секвенирование.

Преимущество монотерапии PARP-ингибиторами в сравнении со стандартным лечением при *BRCA1/2*-ассоциированных мкрРПЖ было показано в серии клинических испытаний (TOPARP, PROfound, TRITON, TALAPRO, GALAHAD) [15]. Объективный ответ на лечение при наличии мутаций *BRCA1/2* достигал 41–50 %, а более чем 50 % снижение уровня ПСА наблюдалось у ≈ 60 % пациентов [13, 30, 32]. Важно отметить, что РПЖ с повреждениями *BRCA1* и *BRCA2* отличаются по чувствительности к PARP-ингибиторам: эффект лечения выше в случае мутаций *BRCA2* [46, 47]. Вероятными объяснениями этого факта могут быть, во-первых, меньшая частота биаллельных мутаций в гене *BRCA1*, по сравнению с *BRCA2*, и, во-вторых, частое сочетание повреждений *BRCA1* с соматическими мутациями *TP53*, которые считаются маркерами наиболее агрессивных опухолей [46]. В этой связи интересны также результаты исследования Triner и соавт., посвященного анализу лечения 445 пациентов PARP-ингибиторами: авторы установили, что среди всех типов мутаций *BRCA1/2* наиболее продолжительным ответом на терапию характеризуются РПЖ с гомозиготными делециями *BRCA2* и *BRCA1* [48].

Гены *ATM* и *CHEK2*

Следующие по частоте мутаций при РПЖ после *BRCA2* гены репарации ДНК — это *ATM* и *CHEK2*. Оба гена задействованы в осуществлении клеточного ответа на повреждение ДНК. *ATM* кодирует серин-треониновую протеинкиназу, которая активируется после распознавания двуцепочечных разрывов ДНК комплексом MRN, а *CHEK2* представляет собой одну из мишеней ATM и инициирует репарацию ДНК или остановку клеточного цикла/апоптоз. Гомозиготные наследственные мутации *ATM* являются причиной атаксии-телеангиэктазии, заболевания, сопровождающегося повышенной предрасположенностью к некоторым типам новообразований (раку молочной железы, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы). У носителей гетерозиготных мутаций *ATM* повышен риск возникновения опухолей простаты: кумулятивный риск РПЖ достигает 31 % к 80 годам [28]. Как и в случае мутаций *BRCA1/2*, патогенные варианты *ATM* и *CHEK2* связаны с развитием более агрессивных опухолей [12, 49]. При мкрРПЖ наследственные и соматические мутации *ATM* обнаруживаются с частотой 1,5–2 % и 5–7 % соответственно [11, 12, 25, 27, 50]. В отличие от *BRCA1/2*-ассоциированных РПЖ, подавляющее большинство опухолей с мутациями *ATM*, по всей видимости, не обладает чувствительностью к PARP-ингибиторам (таблица). Объективный ответ на терапию рукапарибом не наблюдался у больных с мутациями *ATM* (n = 49) в исследовании TRITON2 [30], был зафиксирован только у 1 из 12 (8,3 %) пациентов при терапии олапарибом (TOPARP-B) [31] и у 2/17 (11,8 %) пациентов, получавших талазопариб (TALAPRO-1) [32].

У носителей «транкирующих» (т. е. приводящих к укорочению белка) вариантов в гене *CHEK2* кумулятивный риск РПЖ составляет 25 % к 80 годам [28]. Распространенность вариантов *CHEK2* существенно варьирует в разных популяциях и этнических группах. Для стран Северной Европы и славянских народностей описаны несколько «фаундер» (founder)-мутаций: *CHEK2 c.1100delC*, *c.444+1G>A* и *del5395* [51]. По нашим собственным данным, на эти три наследственных варианта пришлось абсолютное большинство мутаций *CHEK2* в выборке пациентов РПЖ, обогащённой метастатическими случаями. Суммарная частота герминальных мутаций *CHEK2* составила 2,6 % [38]. Информация о чувствительности *CHEK2*-ассоциированных опухолей к PARP-ингибиторам представлена малым числом наблюдений, в большинстве из которых лечение не имело объективного эффекта [30, 31].

Минимальный эффект PARP-ингибиторов в случае мутаций *ATM* и *CHEK2*, по всей видимости, объясняется отсутствием в таких опухолях выраженного дефицита гомологичной рекомбинации. Для *ATM*- и *CHEK2*-ассоциированных РПЖ не характерно преобладание мутационного профиля 3 (Cosmic Mutational Signature 3), специфичного для инактивации *BRCA1/2* [43], или высокого индекса HRD [52]. В соответствии с этими данными, полногеномный анализ более чем 5 000 опухолей разных локализаций, включая РПЖ, продемонстрировал, что в подавляющем большинстве случаев (94 %) причинами дефицита гомологичной рекомбинации являются повреждения генов *BRCA1/2*, *PALB2* и *RAD51C*; при этом *ATM* и *CHEK2* не попали в число связанных с HRD локусов [8]. Отсутствие признаков HRD при инактивации *ATM* и *CHEK2* также было зафиксировано в опухолях молочной железы и поджелудочной железы [6, 7, 53–55]. Интересно, что одним из механизмов

резистентности *CHEK2*-ассоциированных РПЖ к PARP-ингибиторам может быть повышение экспрессии *BRCA2*, вызванное угнетением CHEK2-TP53-E2F7-зависимой транскрипционной репрессии [56]. В вышеупомянутой работе *CHEK2*-дефицитные клетки РПЖ оказались чувствительны к сочетанию ингибиторов PARP и ATR.

Ген *NBN*

Ген *NBN* (*NBS1*) кодирует белок нибрин, один из компонентов комплекса MRE11/RAD50/NBS1 (MRN), распознающего двунитевые разрывы ДНК и привлекающего необходимые для репарации факторы. Гомозиготные мутации *NBN* вызывают редкое аутосомно-рецессивное заболевание — синдром Ниймеген, в проявления которого входят микроцефалия, иммунодефицит и повышенная частота неходжкинских лимфом, опухолей мозга и других типов злокачественных новообразований [57]. Синдром Ниймеген встречается с наибольшей частотой в славянских популяциях из-за распространённой «фаундер»-мутации *c.657del5*, обуславливающей до 90 % всех описанных случаев заболевания [58–60]. Вариант *NBN c.657del5* в гетерозиготном состоянии примерно в три раза увеличивает риск РПЖ у мужчин до 60 лет и связан с менее благоприятным течением и прогнозом заболевания [33, 34, 61] (таблица). Интересно, что по данным польских исследователей, патогенность этой мутации в отношении риска рака простаты может модифицироваться миссенс-вариантом в том же гене — *p.E185Q* [61]. У российских пациентов с РПЖ мутация *c.657del5* обнаруживается с частотой примерно 1,3 % [38]. Опубликованы единичные случаи лечения пациентов с мутациями *NBN* PARP-ингибиторами, которые свидетельствуют скорее об отсутствии выраженной пользы этих препаратов [30, 32].

Ген *PALB2*

Ген *PALB2*, наряду с *BRCA1* и *BRCA2*, является одним из основных участников HRR. Он кодирует белок, необходимый для образования комплекса BRCA (BRCA1-PALB2-BRCA2-RAD51) и реализации функции RAD51. Гомозиготные наследственные мутации *PALB2* — причина анемии Фанкони типа N, в то время как гетерозиготные повреждения предрасполагают к развитию рака молочной железы, поджелудочной железы и рака яичника [62]. Выполненное в Польше эпидемиологическое исследование, включившее выборку из более чем 5400 пациентов с РПЖ, не обнаружило повышенной частоты мутаций *PALB2* во всей когорте, однако выявило обогащение патогенными вариантами *PALB2* среди агрессивных низкодифференцированных опухолей [36]. Наследственные и соматические мутации PALB2 обнаруживаются суммарно в менее, чем 1 % РПЖ [12, 25, 35] (таблица). Несмотря на невысокую частоту, идентификация повреждений *PALB2* имеет очевидное практическое значение, т. к. аналогично *BRCA1/2* они связаны с HRD и чувствительностью к PARP-ингибиторам и препаратам платины. В частности, для ассоциированных с биаллельными мутациями *PALB2* опухолей молочной железы и РПЖ свойственны высокая представленность мутационного профиля 3, типичные для HRD профили хромосомных нарушений и сниженная способность формировать фокусы Rad51 после воздействия радиоактивного излучения [7, 8, 43, 63, 64]. Количество описанных случаев лечения РПЖ с мутациями *PALB2* PARP-ингибиторами пока невелико, но позволяет предположить, что их эффективность сопоставима с результатами терапии *BRCA1/2*-опосредованных опухолей [13, 30, 37].

Ген *CDK12*

Соматические мутации в гене *CDK12*, часто затрагивающие оба аллеля гена, встречаются в 3–7 % метастатических РПЖ, ассоциированы с низкой степенью дифференцировки и более поздними стадиями заболевания, резистентностью к стандартным способам терапии и плохим прогнозом [39, 40, 65] (таблица). Ген *CDK12* кодирует циклин-зависимую киназу 12, выполняющую различные связанные с репарацией ДНК функции. Инактивация *CDK12* оказалась связанной с чувствительностью к PARP- ингибиторам в клетках рака яичника [66], что послужило основанием для включения этого гена в панели для анализа статуса генов HRR. Вместе с тем изучение данных геномного и экзомного секвенирования *CDK12*-ассоциированных РПЖ показало, что хотя для них характерен высокий уровень хромосомной нестабильности, наблюдаемый паттерн хромосомных нарушений не соответствуют таковому при дефиците гомологичной рекомбинации. При инактивации *CDK12* возникает особый тип хромосомной нестабильности, специфичной чертой которого является большое число фокальных тандемных дупликаций > 100 Kb [39, 43, 67]. Клинические данные относительно эффекта PARP-ингибиторов при *CDK12*-мутированном РПЖ неоднозначны: в ряде работ объективный ответ не наблюдался [13, 30, 40], хотя в объединённом анализе клинических исследований удалось показать пользу лечения на уровне выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [68]. На основании особенностей мутационных профилей

CDK12-ассоциированных РПЖ (большого числа химерных транскриптов, образующихся в результате тандемных дупликаций) было сделано предположение об их потенциально высокой иммуногенности [39]. Результаты клинического испытания ипилимумаба и ниволумаба при *CDK12*-позитивном РПЖ, однако, не оправдали ожиданий и показали минимальный эффект иммунотерапии [69].

Другие гены HRR

При проведении клинических испытаний PARP-ингибиторов критерием для назначения лечения было присутствие мутации в каком-либо из генов, имеющих отношение к репарации по механизму гомологичной рекомбинации. Например, в исследовании нирапариба (GALAHAD) оценивались восемь генов (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCA*, *HDAC2*, *PALB2*) [70], в исследовании талазопариба (TALAPRO) — 11 (*ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *FANCA*, *MLH1*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*) [32], в исследованиях олапариба (PROfound) и рукапариба (TRITON), послуживших основанием для их одобрения FDA, — 15 генов, входящих в коммерческую панель Foundation One Cdx (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*) [13, 14]. Наследственные или соматические дефекты во многих из перечисленных локусов (помимо описанных в предыдущих разделах) встречаются при РПЖ крайне редко, и поэтому полноценно охарактеризовать их причастность к формированию HRD и клиническую значимость пока не удалось. В клиническом испытании олапариба у пациентов с мутациями в гене *PPP2R2A* наблюдалась тенденция к худшему ответу на лечение, чем в контрольной группе, поэтому данный ген не был включен в число показаний для этого препарата [71]. Отмечались единичные случаи позитивного эффекта PARP-ингибиторов или препаратов платины у пациентов с мутациями *FANCA*, *BRIP1*, *RAD51B*, *RAD54L* [13, 30, 70, 72]. По данным исследований с применением высокопроизводительного секвенирования и функциональных тестов, дефицит гомологичной рекомбинации встречается при опухолях молочной железы или раке простаты в случае мутаций *RAD51C* [7, 8], *BARD1* [64], *RAD51D* [73].

Влияние герминальных вариантов во многих из упомянутых генов HRR на риск развития РПЖ до сих пор не доказано или мало изучено. Так, пока не имеется убедительных данных о повышенной предрасположенности к РПЖ у носителей мутаций в генах *FANCA*, *FANCC*, *BRIP1*, *BARD1*, *RAD51C*, *MRE11A*, *RAD50* [5, 74–78].

Заключение

Молекулярно-генетическое исследование генов HRR при раке предстательной железы направлено на персонализированный подбор лекарственной терапии и выявление наследственных случаев заболевания. Наибольшей актуальностью в контексте подбора терапии анализ генов HRR обладает для метастатических опухолей, для которых характерна высокая частота как наследственных, так и соматических нарушений HRR. К числу генов с наиболее очевидной предиктивной ролью в отношении PARP-ингибиторов относятся *BRCA1*, *BRCA2* и *PALB2*, в то время как *CHEK2* и *ATM* не связаны с эффективностью этих препаратов. Увеличение риска РПЖ ассоциировано с носительством патогенных вариантов *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*. Уточнение значимости мутаций в других генах HRR требует дальнейшего накопления клинических и эпидемиологических данных.

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

Финансирование
Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-15-00262.
Funding
The study was supported by Russian Science Foundation (grant No 23-15-00262).

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции обзора, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.
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, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249.-DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21660.
2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; 252.- ISBN: 978-5-85502-280-3. [Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology — branch of FSBI «NMRC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2022; 252.- ISBN: 978-5-85502-280-3 (In Rus)].

3. Taylor A.K., Kosoff D., Emamekhoo H., et al. PARP inhibitors in metastatic prostate cancer. *Front Oncol*. 2023; 13: 1159557.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1159557.
4. Abida W., Cheng M.L., Armenia J., et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4): 471-478.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5801.
5. Finch A., Clark R., Vesprini D., et al. An appraisal of genetic testing for prostate cancer susceptibility. *NPJ Precis Oncol*. 2022; 6(1): 43.-DOI: https://doi.org/doi:10.1038/s41698-022-00282-8.
6. Davies H., Glodzik D., Morganella S., et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat Med*. 2017; 23(4): 517-525.-DOI: https://doi.org/10.1038/nm.4292.
7. Polak P., Kim J., Braunstein L.Z., et al. A mutational signature reveals alterations underlying deficient homologous recombination repair in breast cancer. *Nat Genet*. 2017; 49(10): 1476-1486.-DOI: https://doi.org/10.1038/ng.3934.
8. Nguyen L., W.M. Martens J., Van Hoeck A., Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 5584.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-020-19406-4.
9. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017; 355(6330): 1152-1158.-DOI: https://doi.org/10.1126/science.aam7344.
10. Cancer genome atlas research network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell*. 2015; 163(4): 1011-25.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.025.
11. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M., et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015; 161(5): 1215-1228.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001.
12. 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: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144.
13. 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: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440.
14. 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: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0394.
15. Longoria O., Beije N., de Bono J.S. PARP inhibitors for prostate cancer. *Semin Oncol*. 2024; 51(1-2): 25-35.-DOI: https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2023.09.003.
16. Pomerantz M.M., Spisák S., Jia L., et al. The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer.* 2017; 123(18): 3532-3539.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.30808.
17. Mota J.M., Barnett E., Nauseef J.T., et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with DNA repair gene alterations. *JCO Precis Oncol*. 2020; 4: 355-366.-DOI: https://doi.org/10.1200/po.19.00346.
18. Schmid S., Omlin A., Higano C., et al. Activity of platinum-based chemotherapy in patients with advanced prostate cancer with and without DNA repair gene aberrations. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(10): e2021692.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21692.
19. Cheng H.H., Pritchard C.C., Boyd T., et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2016; 69(6): 992-5.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.022.
20. Zafeiriou Z., Bianchini D., Chandler R., et al. Genomic analysis of three metastatic prostate cancer patients with exceptional responses to carboplatin indicating different types of DNA repair deficiency. *Eur Urol*. 2019; 75(1): 184-192.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.09.048.
21. Tuffaha H., Edmunds K., Fairbairn D., et al. Guidelines for genetic testing in prostate cancer: a scoping review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2024; 27(4): 594-603.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41391-023-00676-0.
22. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Prostate cancer. Version 4.2024.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
23. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E., et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer*. 2011; 105(8): 1230-4.-DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.2011.383.
24. Oh M., Alkhushaym N., Fallatah S., et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate*. 2019; 79(8): 880-895.-DOI: https://doi.org/10.1002/pros.23795.
25. Abida W., Cyrta J., Heller G., et al. Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(23): 11428-11436.-DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1902651116.
26. Castro E., Goh C., Olmos D., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(14): 1748-57.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882.
27. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell*. 2018; 174(3): 758-769.e9.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.039.
28. Mukhtar T.K., Wilcox N., Dennis J., et al. Protein-truncating and rare missense variants in ATM and CHEK2 and associations with cancer in UK Biobank whole-exome sequence data. *J Med Genet*. 2024; 61(11): 1016-1022.-DOI: https://doi.org/10.1136/jmg-2024-110127.
29. Karlsson Q., Brook M.N., Dadaev T., et al. Rare germline variants in ATM predispose to prostate cancer: A PRACTICAL consortium study. *Eur Urol Oncol*. 2021; 4(4): 570-579.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.12.001.
30. Abida W., Campbell D., Patnaik A., et al. Rucaparib for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer associated with a DNA damage repair gene alteration: Final results from the phase 2 TRITON2 study. *Eur Urol*. 2023; 84(3): 321-330.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.05.021.
31. 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: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30684-9.
32. 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: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00376-4.

33. Wokołorczyk D., Kluźniak W., Huzarski T., et al. Mutations in ATM, NBN and BRCA2 predispose to aggressive prostate cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2020; 147(10): 2793-2800.-DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.33272.
34. Cybulski C., Wokołorczyk D., Kluźniak W., et al. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer*. 2013; 108(2): 461-8.-DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.2012.486.
35. Nicolosi P., Ledet E., Yang S., et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol*. 2019; 5(4): 523-528.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760.
36. Wokołorczyk D., Kluźniak W., Stempa K., et al. PALB2 mutations and prostate cancer risk and survival. *Br J Cancer*. 2021; 125(4): 569-575.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-021-01410-0.
37. Horak P., Weischenfeldt J., von Amsberg G., et al. Response to olaparib in a PALB2 germline mutated prostate cancer and genetic events associated with resistance. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019; 5(2): a003657.-DOI: https://doi.org/10.1101/mcs.a003657.
38. Иевлева А.Г., Алексахина С.Н., Соколенко А.П., et al. 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: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180. [Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., et al. 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.-DOI: https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2180 (In Rus)].
39. Wu Y.M., Cieślik M., Lonigro R.J., et al. Inactivation of CDK12 delineates a distinct immunogenic class of advanced prostate cancer. *Cell*. 2018; 173(7): 1770-1782.e14.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.034.
40. Antonarakis E.S., Isaacsson Velho P., Fu W., et al. CDK12-altered prostate cancer: Clinical features and therapeutic outcomes to standard systemic therapies, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors, and PD-1 inhibitors. *JCO Precis Oncol*. 2020; 4: 370-381.-DOI: https://doi.org/10.1200/po.19.00399.
41. Castro E., Goh C., Leongamornlert D., et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2015; 68(2): 186-93.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.022.
42. Taylor R.A., Fraser M., Livingstone J., et al. Germline BRCA2 mutations drive prostate cancers with distinct evolutionary trajectories. *Nat Commun*. 2017; 8: 13671.-DOI: https://doi.org/10.1038/ncomms13671.
43. 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: https://doi.org/10.1172/jci.insight.152789.
44. Decker B., Karyadi D.M., Davis B.W., et al. Biallelic BRCA2 mutations shape the somatic mutational landscape of aggressive prostate tumors. *Am J Hum Genet*. 2016; 98(5): 818-829.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.003.
45. Barnett E.S., Schultz N., Stopsack K.H., et al. Analysis of BRCA2 copy number loss and genomic instability in circulating tumor cells from patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2023; 83(2): 112-120.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.010.
46. Markowski M.C., Antonarakis E.S. BRCA1 versus BRCA2 and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer: More different than alike? *J Clin Oncol*. 2020; 38(32): 3735-3739.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.02246.
47. Taza F., Holler A.E., Fu W., et al. Differential activity of PARP inhibitors in BRCA1- versus BRCA2-altered metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO Precis Oncol*. 2021; 5: PO.21.00070.-DOI: https://doi.org/10.1200/PO.21.00070.
48. Triner D., Graf R.P., Madison R.W., et al. Durable benefit from poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in metastatic prostate cancer in routine practice: biomarker associations and implications for optimal clinical next-generation sequencing testing. *ESMO Open*. 2024; 9(9): 103684.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103684.
49. Rantapero T., Wahlfors T., Kähler A., et al. Inherited DNA repair gene mutations in men with lethal prostate cancer. *Genes* (Basel). 2020; 11(3): 314.-DOI: https://doi.org/10.3390/genes11030314.
50. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A., et al. PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(6): 490-503.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.00358.
51. Stolarova L., Kleiblova P., Janatova M., et al. CHEK2 Germline variants in cancer predisposition: Stalemate rather than checkmate. *Cells*. 2020; 9(12): 2675.-DOI: https://doi.org/10.3390/cells9122675.
52. Lotan T.L., Kaur H.B., Salles D.C., et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score in germline BRCA2- versus ATM-altered prostate cancer. *Mod Pathol*. 2021; 34(6): 1185-1193.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41379-020-00731-4.
53. Mandelker D., Kumar R., Pei X., et al. The landscape of somatic genetic alterations in breast cancers from CHEK2 germline mutation carriers. *JNCI Cancer Spectr*. 2019; 3(2): pkz027.-DOI: https://doi.org/10.1093/jncics/pkz027.
54. Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N., Sokolenko A.P., et al. Somatic loss of the remaining allele occurs approximately in half of CHEK2-driven breast cancers and is accompanied by a border-line increase of chromosomal instability. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 192(2): 283-291.-DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-022-06517-3.
55. Golan T., O'Kane G.M., Denroche R.E., et al. Genomic features and classification of homologous recombination deficient pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2021; 160(6): 2119-2132.e9.-DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.01.220.
56. Tsujino T., Takai T., Hinohara K., et al. CRISPR screens reveal genetic determinants of PARP inhibitor sensitivity and resistance in prostate cancer. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 252.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-023-35880-y.
57. Chrzanowska K.H., Gregorek H., Dembowska-Bagińska B., et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 13.-DOI: https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-13.
58. Varon R., Seemanova E., Chrzanowska K., et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet*. 2000; 8(11): 900-2.-DOI: https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200554.
59. Seemanova E., Varon R., Vejvalka J., et al. The slavic NBN founder mutation: A role for reproductive fitness? *PLoS One*. 2016; 11(12): e0167984.-DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167984.

60. Yanus G.A., Suspitsin E.N., Imyanitov E.N. The Spectrum of disease-associated alleles in countries with a predominantly slavic population. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9335.-DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25179335.
61. Rusak B., Kluźniak W., Wokołorczykv D., et al. Inherited NBN mutations and prostate cancer risk and survival. *Cancer Res Treat*. 2019; 51(3): 1180-1187.-DOI: https://doi.org/10.4143/crt.2018.532.
62. Yang X., Leslie G., Doroszuk A., et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: An international study of 524 families. *J Clin Oncol*. 2020; 38(7): 674-685.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907.
63. Li A., Geyer F.C., Blecua P., et al. Homologous recombination DNA repair defects in PALB2-associated breast cancers. *NPJ Breast Cancer*. 2019; 5: 23.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41523-019-0115-9. Erratum in: *NPJ Breast Cancer*. 2019; 5: 44.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41523-019-0140-8.
64. Dillon K.M., Bekele R.T., Sztupinszki Z., et al. PALB2 or BARD1 loss confers homologous recombination deficiency and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2022; 6(1): 49.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41698-022-00291-7.
65. Nguyen B., Mota J.M., Nandakumar S., et al. Pan-cancer analysis of CDK12 alterations identifies a subset of prostate cancers with distinct genomic and clinical characteristics. *Eur Urol*. 2020; 78(5): 671-679.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.024.
66. Bajrami I., Frankum J.R., Konde A., et al. Genome-wide profiling of genetic synthetic lethality identifies CDK12 as a novel determinant of PARP1/2 inhibitor sensitivity. *Cancer Res*. 2014; 74(1): 287-97.-DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2541.
67. van Dessel L.F., van Riet J., Smits M., et al. The genomic landscape of metastatic castration-resistant prostate cancers reveals multiple distinct genotypes with potential clinical impact. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 5251.-DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-019-13084-7.
68. 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: https://doi.org/10.1200/JCO.23.02105.
69. Nguyen C.B., Reimers M.A., Perera C., et al. Evaluating immune checkpoint blockade in metastatic castration-resistant prostate cancers with deleterious CDK12 alterations in the phase 2 IMPACT trial. *Clin Cancer Res*. 2024; 30(15): 3200-3210.-DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-24-0400.
70. 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: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00757-9.
71. Hussain M., Mateo J., Fizazi K., et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(24): 2345-2357.-DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485.
72. Wilkes D.C., Sailer V., Xue H., et al. A germline FANCA alteration that is associated with increased sensitivity to DNA damaging agents. *Cold Spring Harb Mol Case Stu*d. 2017; 3(5): a001487.-DOI: https://doi.org/10.1101/mcs.a001487.
73. Torres-Esquius S., Llop-Guevara A., Gutiérrez-Enríquez S., et al. Prevalence of homologous recombination deficiency among patients with germline RAD51C/D breast or ovarian cancer. *JAMA Netw Open*. 2024; 7(4): e247811.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7811.
74. Deng J., Altintas B., Haley J.S., et al. Most Fanconi anemia heterozygotes are not at increased cancer risk: A genome-first DiscovEHR cohort population study. *Genet Med*. 2024; 26(3): 101042.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.gim.2023.101042.
75. Leongamornlert D., Saunders E., Dadaev T., et al. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer*. 2014; 110(6): 1663-72.-DOI: https://doi.org/10.1038/bjc.2014.30.
76. Pelttari L.M., Nurminen R., Gylfe A., et al. Screening of Finnish RAD51C founder mutations in prostate and colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2012; 12: 552.-DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-552.
77. Stastna B., Dolezalova T., Matejkova K., et al. Germline pathogenic variants in the MRE11, RAD50, and NBN (MRN) genes in cancer predisposition: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2024; 155(9): 1604-1615.-DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.35066.
78. 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: https://doi.org/10.3390/cancers13215464.

Поступила в редакцию / Received / 20.03.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 11.04.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author 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 Отраднова / Ekaterina A. Otradnova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0003-0158-1820.
Екатерина Шотовна Кулигина / Ekaterina Sh. Kuligina / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2396-6540.
Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4529-7891; SPIN: 1909-7323.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 618.14-006.3.04
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2352

© *В.В. Литвинова[1], А.Е.Солопова[1,2], Г.Н. Хабас[3], Д.Л. Оводенко[1]*

Дифференциальная диагностика сарком тела матки на предоперационном этапе: актуальные вопросы и трудности

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», Москва, Российская Федерация
[3]ООО «Клиника Фомина Мичуринский», Москва, Российская Федерация

© *Valentina V. Litvinova[1], Alina E. Solopova[1,2], Grigorii N. Khabas[3], Dmitry L. Ovodenko[1]*

Preoperative Differential Diagnosis of Uterine Sarcomas: Current Considerations and Challenges

[1]Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of Russian Federation, Moscow, the Russian Federation
[2]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation
[3]Fomin Clinic Michurinsky LLC, Moscow, the Russian Federation

Введение. Мезенхимальные опухоли тела матки занимают лидирующее место в структуре онкогинекологической патологии. Предоперационная дифференциальная диагностика данных неоплазий имеет ключевое значение в выборе тактики ведения пациенток, поскольку ошибочный диагноз приводит к нерадикальному лечению и впоследствии — снижению выживаемости, возникновению местного рецидива или метастазированию опухоли. Сложности клинической оценки, отсутствие специфических дифференциальных критериев и низкая вероятность верификации патологии на предоперационном этапе приводят к необходимости поиска новых инструментов для диагностики мезенхимальных опухолей тела матки.

Цель. Изучить данные отечественной и зарубежной литературы по теме дифференциальной диагностики мезенхимальных опухолей тела матки на предоперационном этапе.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed/MEDLINE, UpToDate, e-Library, Scopus, а также в ресурсах ESUR, ACR, ESGO, ESMO, NCCN за период с 2014 по 2024 гг. Изучены и обобщены все опубликованные работы, посвященные клиническому течению, современным подходам в лабораторной и инструментальной диагностике мезенхимальных опухолей тела матки. Для анализа были включены полнотекстовые исследования и литературные обзоры по изучаемой нозологии.

Результаты. Представлены актуальные подходы, диагностические возможности и трудности в диагностике мезенхимальных опухолей тела матки. Учитывая отсутствие валидированных клинико-лабораторных маркеров, сложность морфологической верификации опухоли, основополагающая роль в предоперационной дифференциальной диагностике отводится визуализационным методам, которые в совокупности с клиническими данными позволяют определять предполагаемый объем лечения пациентов.

Заключение. Морфологическая гетерогенность мезенхимальных опухолей, приводящая к трудностям дифферен-

Introduction. Uterine mesenchymal tumors represent a significant proportion of oncogynecological malignancies. Accurate preoperative differential diagnosis is critical for determining optimal patient management strategies, as misdiagnosis frequently leads to non-radical treatment, subsequently reducing survival rates and increasing risks of local recurrence or metastasis. Current challenges in clinical assessment, including the absence of specific diagnostic criteria and low preoperative verification rates, underscore the need for novel diagnostic tools in this field.

Aim. To analyze current domestic and international literature on preoperative differential diagnosis of uterine mesenchymal tumors.

Materials and Methods. We conducted a systematic literature review using PubMed/MEDLINE, UpToDate, e-Library, Scopus, and professional society resources (ESUR, ACR, ESGO, NCCN) from 2014–2024. Full-text studies and reviews addressing clinical presentation, laboratory findings, and imaging approaches for uterine mesenchymal tumors were included and analyzed.

Results. This review synthesizes current diagnostic approaches and identifies persistent challenges in uterine mesenchymal tumor evaluation. Given the lack of validated biomarkers and complexities in pathological verification, imaging modalities combined with clinical data emerge as fundamental for preoperative differentiation and treatment planning.

Conclusion. The morphological heterogeneity of uterine mesenchymal tumors continues to present significant diagnostic

циальной диагностики в настоящий момент, требует дальнейших исследований с целью разработки новых подходов и оптимизации тактики ведения пациенток.

Ключевые слова: мезенхимальные опухоли тела матки; саркома тела матки; лейомиома тела матки; дифференциальная диагностика

Для цитирования: Литвинова В.В., Солопова А.Е., Хабас Г.Н., Оводенко Д.Л. Дифференциальная диагностика сарком тела матки на предоперационном этапе: актуальные вопросы и трудности. *Вопросы онкологии.* 71(6): 1445-1460.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2352

challenges, necessitating further research to develop improved diagnostic algorithms and optimize patient management strategies.

Keywords: uterine mesenchymal tumors; uterine sarcoma; uterine leiomyoma; differential diagnosis

For Citation: Valentina V. Litvinova, Alina E. Solopova, Grigorii N. Khabas; Dmitry L. Ovodenko. Preoperative differential diagnosis of uterine sarcomas: Current considerations and challenges. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 71(6): 1445-1460.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2352

✉ Контакты: Литвинова Валентина Владимировна, valentina_li@list.ru

Введение

В настоящее время ведущее место в структуре опухолей органов женской репродуктивной системы занимают мезенхимальные новообразования тела матки. Данная патология представляет собой гетерогенную группу опухолей, имеющих мезодермальное происхождение и возникающих из гладкомышечных клеток, эндометриальной стромы или других соединительнотканных элементов.

Согласно данным литературы, более 90 % всех мезенхимальных опухолей (МО) тела матки составляют доброкачественные образования из гладкомышечной ткани [1]. Так, лейомиомы (ЛМ) являются наиболее часто встречающейся опухолью женских половых органов и поражают до 70–80 % женщин репродуктивного возраста [2, 3]. Саркомы тела матки (СМ) являются редкими МО и формируют около 3–9 % всех злокачественных неоплазий данной локализации, составляя около 1–2 % в структуре онкогинекологической патологии [4–6]. Наиболее часто СМ встречаются у женщин в пери- и постменопаузальном периоде; при этом возраст постановки диагноза варьирует от 40 до 60 лет, однако в литературе имеются случаи более ранней манифестации заболевания [7, 8]. Согласно современной классификации ВОЗ [9], злокачественные МО тела матки включают лейомиосаркомы, которые составляют 60–70 % всех случаев заболевания [10], недифференцированные саркомы — около 5 % случаев, и другие редкие саркомы (периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль (PEComa), воспалительная миофибробластическая опухоль, рабдомиосаркома и др.). Кроме того, заслуживает внимания группа опухолей, занимающая пограничное положение в классификации, которая не соответствует патоморфологическим критериям лейомиомы [8], но не достигает параметров, необходимых для установления диагноза СМ, относящаяся к гладкомышечным опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности (STUMP), чаще всего встречающимся у женщин в возрасте от 40 до 50 лет. Распространенность данных опухолей неизвестна в связи с трудностью дифференциальной диагностики и редкостью патологии.

Несмотря на то, что МО тела матки обладают сходными клиническими проявлениями, они имеют разные течение и прогноз. Так, СМ свойственна тенденция к быстрому локальному росту, склонность к отдаленному метастазированию и рецидивированию заболевания, что определяет их агрессивный потенциал и неблагоприятное клиническое течение [11]. Однако стоит отметить, что прогноз выживаемости у пациенток с саркомами варьирует в зависимости от конкретного гистологического типа. Так, несмотря на то, что до 68 % случаев лейомиосарком диагностируется на ранней стадии (I по FIGO), летальность заболевания составляет около 25 % всех смертей от злокачественных новообразований тела матки, а общая пятилетняя выживаемость (ОВ) — 25–76 % [12]. В свою очередь, эндометриальные стромальные саркомы низкой степени злокачественности (LG-ESS) характеризуются индолентным течением, а пятилетняя ОВ при начальной стадии достигает 80–100 % в сравнении с 50 % при III–IV стадиях по FIGO. Эндометриальные стромальные саркомы высокой степени злокачественности (HG-ESS) и недифференцированные саркомы обладают крайне агрессивным течением и в 70 % случаев диагностируются на III–IV стадиях; при этом медиана общей выживаемости составляет около 11–24 мес. [13]. В то же время аденосаркомы матки чаще всего выявляются на I стадии заболевания, а пятилетняя ОВ достигает 60–80 %. Учитывая, что данная опухоль относится к смешанным мезенхимальным неоплазиям, на прогноз выживаемости влияет наличие избыточного саркоматозного компонента и присутствие гетерологичных элементов в опухоли, включая рабдомиобластную дифференцировку. Так, у пациентов с преобладанием саркоматозного роста (> 25 % опухоли) значительно увеличивается риск наступления рецидива (23 % в сравнении с 77 %), а общая пятилетняя выживаемость снижается до 50–60 % [13].

В связи с широкой распространенностью лейомиом тела матки, их значительным сходством

с другими МО и отсутствием четких дифференциальных критериев, у большинства пациенток диагноз саркомы матки выставляется на основании патоморфологического заключения уже после проведенного хирургического вмешательства по поводу предполагаемого доброкачественного новообразования. Так, согласно метаанализу FDA (Food and Drug Administration) от 2017 г. [14], в который было включено 20 крупных исследований с участием 90 910 пациенток за период с апреля 2014 по апрель 2017 г., распространенность СМ составляла от 1/305 до 1/360 женщин, а лейомиосаркомы — от 1/570 до 1/750, что подтверждало ранее опубликованные данные в 2014 г. [15]. Однако также в 2017 г. AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) [16] опубликовало систематический обзор, включающий данные 160 исследований (136 195 пациенток), где общий риск выявления лейомиосаркомы после операции в связи с предполагаемой лейомиомой матки равен 0,08 % (с диапазоном 0,05–0,13), что составляет частоту от 1/10 000 до 1/770.

В то же время, по данным ретроспективного исследования A. Surace и соавт. [17], за период 17-летнего наблюдения вероятность случайного обнаружения СМ была равна 0,1 % (6/5826). Однако наибольшую частоту выявления саркомы при предоперационном диагнозе лейомиомы матки, которая составила 0,75 % (6/803) для лейомиосаркомы и 0,65 % (5/803) для эндометриальной стромальной саркомы, продемонстрировали результаты исследования греческих авторов Zouzoulas, D. и соавт. [7] в 2023 г. Полученные данные связывали с высоким потоком пациентов с онкогинекологической патологией и передовым уровнем лапароскопической хирургии в текущем учреждении.

Несмотря на то, что риск случайного выявления злокачественного новообразования при операциях у пациенток с опухолью тела матки является низким, необходимо выполнять тщательную предоперационную дифференциальную диагностику в совокупности с оценкой данных анамнеза и факторов риска всем женщинам, которым планируется проведение малоинвазивных методов хирургического лечения с использованием лапароскопического доступа или применением интракорпоральной морцелляции. Золотым стандартом лечения сарком тела матки является радикальное хирургическое удаление опухоли с сохранением абластичности, а использование органосохраняющих методов или любых типов морцелляции в этих случаях значительно ухудшает прогноз и снижает показатели выживаемости [16, 18]. Так, согласно исследованию AHRQ [16], ожидаемая пятилетняя выживаемость пациенток с саркомой тела матки, у которых использовалась электроморцелляция, составила 30 % в сравнении с 60 % у женщин, которым первично выполнен радикальный объем. Кроме того, P. Nobre и соавт. [18] в Нью-Йорке были опубликованы сведения, что фрагментация опухоли связана с ухудшением выживаемости без прогрессирования (ВБП) и четырехкратным увеличением риска возникновения перитонеальных рецидивов в течение трехлетнего периода наблюдения, что позволяет предположить, что морцелляция опухоли меняет естественное течение заболевания.

В связи с высокой распространенностью мезенхимальных опухолей тела матки и сложностью их диагностики на предоперационном этапе, цель данного обзора — проанализировать актуальную отечественную и зарубежную литературу по дифференциальной диагностике в структуре имеющейся нозологии.

Клинические особенности мезенхимальных опухолей

Проводя дифференциальную диагностику опухолевого поражения тела матки, первоначально необходимо оценивать общее состояние пациентки, возможные факторы риска и анализировать имеющиеся симптомы заболевания. Согласно данным литературы, лейомиомы и гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом чаще всего диагностируются у более молодых женщин [3, 8]. Так, в ретроспективном когортном исследовании R. Valzacchi и соавт. [19], среди 1398 женщин, перенесших операцию по поводу предполагаемой лейомиомы, у пациентов моложе 40 лет не было выявлено ни одной СМ.

Клинические проявления МО тела матки не отличаются специфичностью и включают боли в нижних отделах живота, аномальное маточное кровотечение (по типу обильных маточных кровотечений), а также синдром сдавления внутренних органов [5, 8]. Потенциальным признаком злокачественного поражения может быть появление новых или отмеченный рост уже имеющихся опухолевых узлов у женщин в пери- и постменопаузе, особенно у тех, кто не получает заместительную гормональную терапию, а также прогрессирующая анемия без явления аномальных маточных кровотечений. Кроме того, отсутствие ответа на медикаментозное или малоинвазивное хирургическое лечение, такое как эмболизация маточных артерий или аблация, выполняемая с помощью фокусированного ультразвука под магнитно-резонансным контролем (ФУЗ–МРТ), имеет клиническое значение, хотя и не дает абсолютных доказательств злокачественной природы опухоли [20].

Говоря о предполагаемых факторах риска, которые могут быть связаны с возникновением лейомиомы матки, отмечают: раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе, ожирение, позднее наступление менопаузы, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет [21, 22]. В то же время к факторам, снижающим данный риск, относят: высокий паритет, позднее менархе, курение и прием пероральных контрацептивов [21]. Для СМ факторами риска являются возраст (старше 50 лет), постменопаузальный статус, длительный прием тамоксифена (пять лет и более), афроамериканская раса, облучение органов малого таза в анамнезе, синдром наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточной карциномы (HLRCC), возникающий в связи с эмбриональными мутациями гена фумаратгидратазы, а также наличие ретинобластомы в детском возрасте [23].

Возможности лабораторной диагностики

В настоящее время не существует лабораторных параметров, позволяющих достоверно выявить саркому матки на предоперационном этапе. Однако определение некоторых маркеров плазмы крови является потенциальным инструментом для улучшения дифференциальной диагностики МО тела матки. Так, некоторые исследования показали, что уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ее изоферментов в сыворотке крови и тканях может иметь значение для предоперационной диагностики СМ [24–26]. ЛДГ представляет собой каталитический фермент, участвующий в процессе гликолиза. Учитывая быструю пролиферацию неопластических клеток, происходит трансформация метаболизма с увеличением скорости гликолиза в анаэробных условиях и повышением экспрессии коферментов (эффект Варбурга) [25]. Китайские ученые Song и соавт. сообщили, что уровень экспрессии субъединиц ЛДГ-А и ЛДГ-Д, определяемый путем иммуногистохимического (ИГХ) анализа образцов ткани 86 пациентов, был значительно выше у пациенток с саркомой матки по сравнению с пациентками с лейомиомой [24]. Аналогично, по данным итальянских ученых от 2019 г. [26], субъединица ЛДГ-3 продемонстрировала более высокую прогностическую способность, чем другие изоформы ЛДГ, а разработка индекса риска U.M.G. (Uterine mass Magna Graecia), который рассчитывается по формуле «ЛДГ3 + (24/ЛДГ1)», позволила повысить чувствительность метода до 100 %, а специфичность — до 99,6 %. Согласно данным Zhang F. и соавт. [27], концентрация ракового антигена-125 (СА-125), ЛДГ и HE4 в сыворотке пациентов с лейомиосаркомой матки была значительно выше в сравнении с лейомиомой, а совместное определение данных маркеров на предоперационном этапе увеличивает специфичность тестирования до 95 %. Однако стоит отметить, что полученные результаты могут быть связаны с ретроспективным характером исследований и малым объемом выборки для пациентов с СМ. Перспективным показателем, продемонстрировавшим свою эффективность в диагностике злокачественных новообразований, является соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR — *neutrophil to lymphocyte ratio*). NLR — сывороточный индикатор системного воспаления, высокий уровень которого может указывать на наличие иммуносупрессивного состояния, что связано с худшим прогнозом [28]. Подтверждая вышесказанное, M. Jeong и соавт. [29], обнаружили, что пациентки с саркомой матки имели меньшую выживаемость без прогрессирования и общую пятилетнюю выживаемость в случае уровня NLR выше 2,60. Аналогичные данные получили D. Suh с соавт. [30], демонстрирующие высокую эффективность NLR в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы и лейомиомы матки при уровне коэффициента выше 2,157.

Инструментальная диагностика мезенхимальных опухолей

Визуализационные методы диагностики играют основополагающую роль в предоперационной оценке МО матки и в совокупности с анализом клинико-лабораторных данных позволяют стратифицировать риск злокачественности опухоли.

Первой линией инструментальной диагностики является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с использованием цветового допплеровского картирования (ЦДК), что обусловлено широкой доступностью, высокой экономической эффективностью, отсутствием лучевой нагрузки и неинвазивностью метода. Однако ультразвук имеет свои ограничения, которые связаны с глубиной проникновения волны, вариабельностью результата в зависимости от уровня экспертности исследователя и качества используемого устройства [12]. Ввиду схожести ультразвуковой картины МО, чувствительность обнаружения СМ, по данным различных исследований [12, 31], не превышает 75 %, но несмотря на это, продолжаются усовершенствование и разработка новых критериев оценки УЗ-изображений.

В 2015 г. консенсусом MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment) был предложен алгоритм стандартизированной оценки УЗ-особенностей строения миометрия и его поражений [32], согласно которому типичная лейомиома матки представляет собой округлое образование

с четкими границами, исходящее из мышечной стенки, с однородной структурой в «свежих» миоматозных узлах и неоднородной эхогенностью в длительно существующих миомах [32, 33]. В случае нарушения кровоснабжения опухолевого узла происходит дегенеративная трансформация тканей с появлением гипоэхогенных участков и отсутствием зон кровотока внутри образования, с формированием анэхогенных кистозных полостей [32, 33]. Несмотря на то, что саркомы матки остаются одной из наиболее сложных патологий в ультразвуковой диагностике, существуют определенные критерии, позволяющие заподозрить злокачественный потенциал опухоли на предоперационном этапе. Так, характерной УЗ-картиной саркомы матки зачастую является наличие одиночного солидного образования крупных размеров (> 8 см) с неоднородной эхоструктурой, с нечеткими контурами без акустических теней, с анэхогенными участками в центральных отделах опухоли, высокой васкуляризацией [8, 12, 32, 33].

Применение ЦДК с оценкой таких велосиметрических индексов, как индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), используется с целью повышения диагностической точности ультразвукового метода [33]. Так, согласно шкале MUSA, существует четыре степени цветовой оценки кровоснабжения миометрия: 1 — отсутствие васкуляризации, 2 — минимальная васкуляризация, 3 — умеренная васкуляризация, 4 — выраженная васкуляризация [32]. По данным F. Borella и соавт. [8], более интенсивное кровоснабжение (цветовые оценки 3 и 4) указывает на более агрессивный потенциал опухоли. Аналогично K. Wojtowicz и соавт. [34] отметили, что для сарком матки характерен неоднородный выраженный центральный и периферический кровоток с оценкой по шкале MUSA 3–4, средним значением ИР = 0,37 ± 0,03 и пиковой систолической скоростью кровотока до 71 см/с. Однако повышенная васкуляризация при цветном допплеровском картировании также может наблюдаться и при лейомиомах. Так, в исследовании, проведенном на 70 пациентках с гладкомышечными опухолями матки с умеренной и выраженной степенями васкуляризации, на момент постановки диагноза у 65 из них (92,9 %) было выявлено доброкачественное образование [35]. Таким образом, присутствия выраженной васкуляризации недостаточно для постановки диагноза злокачественной опухоли, но ее сочетание с большими размерами новообразования, наличием дегенеративных изменений может повысить чувствительность диагностики сарком тела матки [12].

G. Köhler и соавт. [36] разработали в многоцентровом проспективном исследовании шкалу предоперационного риска выявления лейомиосаркомы (с чувствительностью 87,50 % и специфичностью 94,23 %) на основании совокупности клинических проявлений, размера опухоли и подозрительных сонографических критериев (нечеткие границы опухоли, гетерогенная эхогенность опухоли с гиперэхогенными участками, очаговые гипо- или анэхогенные области во всей опухоли, отсутствие четких границ между областями различной эхогенности, нарушение целостности серозного покрова матки). Аналогично в крупном обсервационном исследовании [37] было установлено, что саркомы чаще всего представлены солидными опухолями со средним диаметром 91 мм, имеют неровные границы, неоднородную эхогенность, а также для них нехарактерно наличие акустических теней и кальцификатов. Кроме того, M. Ludovisi и соавт. обнаружили, что в стромальных саркомах с наибольшей частотой визуализированы ровные границы опухоли (60,4 %) с менее выраженной васкуляризацией, нежели в других подтипах саркомы. При недифференцированных СМ чаще всего отмечали неровные границы опухоли (74,2 %) и отсутствие акустических затенений (87,1 %) [37].

Однако существует ряд работ, демонстрирующих противоречивые результаты УЗ-исследования в дифференциальной диагностике сарком матки. Так, согласно данным многоцентрового обсервационного исследования в Западном Китае [38], диагностическая точность УЗИ при злокачественных новообразованиях составила всего 11,0 % (11 случаев из 100 пациенток с саркомами), что было значительно ниже в сравнении с МРТ (35,3 %). S. Najibi и соавт. [39] при сравнении диагностической точности МРТ с контрастным усилением и УЗИ обнаружили, что СМ была диагностирована в 25,4 % случаев по данным УЗ-метода, хотя по результатам патоморфологического исследования операционного материала диагноз был выставлен в 58,7 % случаев (37 больных). Также отмечено, что диагностическая точность УЗИ была значительно ниже по сравнению с МРТ ($p = 0,034$ против $p = 0,0001$) [39].

Учитывая все вышесказанное, достоверная дифференциальная диагностика при помощи УЗ-метода ограничена, однако она имеет высокое значение на первоначальном этапе предоперационной подготовки, определяя дальнейшую тактику дообследования и маршрутизацию пациента.

Магнитно-резонансная томография является второй линией инструментальной диагностики и считается предпочтительным методом визуализации для детальной характеристики МО и определения их местной распространенности

[40]. Использование МРТ на предоперационном этапе для оценки лейомиом у пациенток, имеющих клинические проявления, связано с изменениями в подходе к лечению почти у 20 % из них [41]. В сравнении с УЗИ МРТ имеет ряд преимуществ благодаря наличию естественной мягкотканой контрастности, прямой визуализации и лучшего пространственного изображения, а также возможности мультипланарной реконструкции [39, 42]. Кроме того, высокая разрешающая способность и анатомическая детализация в совокупности с применением функциональных методик позволяют более эффективно дифференцировать мезенхимальные опухоли тела матки в сравнении с УЗИ. При наличии подозрения на злокачественный потенциал опухоли на предоперационном этапе мультипараметрическая магнитно-резонансная томография является методом выбора, позволяя проводить не только дифференциальную диагностику, но и первичное стадирование с оценкой распространенности опухолевого процесса [40, 42].

Согласно консенсусу Европейского общества урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology, ESUR) [42], стандартный МР-протокол исследования органов малого таза должен содержать Т1-ВИ (Т1-взвешенное изображение) в аксиальной плоскости (+FS-последовательность с насыщением жировой ткани при изменениях с высокой интенсивностью сигнала) и Т2-ВИ (Т2-взвешенное изображение) в сагиттальной и косоаксиальных плоскостях (минимум две ортогональные плоскости). Т1-ВИ с подавлением жира позволяет отличить геморрагический и жировой компоненты опухоли [42].

Основу дифференциальной диагностики СМ составляют лейомиомы. Типичные ЛМ матки без затруднений диагностируются по МРТ, представляя собой четко очерченные образования в толще миометрия с однородной низкой интенсивностью сигнала (ИС) и отсутствием его ограничения как на Т1- и Т2-ВИ, так и на ДВИ. Тем не менее, лейомиомы с дегенеративными изменениями и клеточные лейомиомы имеют крайне вариабельную МР-симптоматику и иногда характеризуются нестандартной МР-картиной, тем самым затрудняя дифференциальный диагноз с саркомами [43]. Явления дегенерации в миомах встречаются довольно часто и могут существовать в пределах одной опухоли, являясь при этом признаком сосудистой недостаточности, которая возникает из-за быстрого увеличения размеров новообразования [44]. К таким изменениям в структуре миомы матки относят гиалиновый, миксоидный, кистозный, геморрагический типы дегенерации, кальциноз и др. [44]. Неоднородный дегенеративный компонент и степень его выраженности обуславливают отличия от типичных лейомиом на Т1, Т2-ВИ и постконтрастных изображениях.

Наиболее распространенным типом, который встречается в 60 % лейомиом, является гиалиновая дегенерация или гиалиновый некроз, демонстрирующий наиболее высокую ИС на Т2-ВИ относительно других видов дегенерации. Гиалинизация приводит к уменьшению внеклеточного матрикса, что приводит к снижению перфузии при оценке на МР-сканировании с динамическим контрастным усилением (МРТ-ДКУ) [44, 45]. Кальциноз в лейомиомах характеризуется появлением в их строме гипоинтенсивных включений на всех МР-типах взвешенности, а также отсутствием накопления контрастного вещества. Кистозная и миксоидная трансформация обуславливают повышение интенсивности сигнала на Т2-ВИ и ее снижение на Т1-ВИ с отсутствием контрастного усиления [44, 45]. Геморрагическая/красная дегенерация является следствием нарушения кровоснабжения и инфаркта в опухоли с геморрагическим пропитыванием. Среди факторов, увеличивающих частоту дегенеративных изменений, выделяют активную клеточную пролиферацию, прием комбинированных оральных контрацептивов, агонистов ГнРГ (агонистов гонадотропин-рилизинг гормона) или период беременности [45]. Данные лейомиомы обычно имеют высокую ИС на Т1-ВИ из-за парамагнитного эффекта метгемоглобина и гетерогенный сигнал на Т2-ВИ в соответствии с различными этапами деградации гемоглобина. Для постконтрастных изображений нехарактерно усиление сигнала в опухоли в связи с отсутствием притока крови к пораженному компоненту [44, 45]. При этом низкая ИС на ДВИ и низкие значения ИКД отображают так называемый эффект Т2-blackout, который объясняется чрезвычайно низкой ИС на Т2-ВИ из-за парамагнитных эффектов внутриклеточного дезоксигемоглобина [44]. Жировая дегенерация, наблюдаемая в липолейомиомах, демонстрирует типичный высокоинтенсивный сигнал на Т1- и Т2-ВИ с потерей интенсивности при использовании методов подавления жира [45]. Клеточная лейомиома составляет около 5 % всех лейомиом и характеризуется относительной однородностью, изогиперинтенсивным сигналом на Т2-ВИ, выраженным однородным контрастным усилением, а также демонстрируют ограничение диффузии (высокий сигнал на ДВИ и низкие значения ИКД), что может привести к ложному подозрению на злокачественный потенциал опухоли [44]. STUMP также способны приводить к ограничению диффузии ввиду высокой клеточности опухоли, тем самым имитируя лейомиосаркомы. Описания STUMP вариабельны и чаще всего основаны на сериях случаев, демонстрируя гетерогенный сигнал на

Т1- и Т2-ВИ, с ранним выраженным неравномерным усилением после введения контрастного вещества.

В свою очередь, общими МР-признаками, характерными для СМ, являются нечеткие и неровные границы опухоли, средняя или высокая ИС на Т2-ВИ, вариабельная интенсивность на Т1-ВИ, выраженное ограничение диффузии и раннее гетерогенное усиление при внутривенном контрастировании со снижением ИС в центральных областях опухоли [12, 43]. Лейомиосаркома матки представляет собой опухолевую массу в толще миометрия с неровными контурами и неправильной сферической формой. Неоднородная ИС на Т1-ВИ обусловлена присутствием на фоне гипоинтенсивного сигнала областей высокой интенсивности, которые соответствуют кровоизлиянию и центральному опухолевому некрозу. Так, T. Ando и соавт. продемонстрировали, что приблизительно 80 % лейомиосарком (ЛМС) демонстрируют высокую ИС на Т1-ВИ, отмечая при этом особую важность для дифференциальной диагностики высокоинтенсивных очагов на FS-T1-ВИ [46]. ЛМС зачастую приводят к дезорганизации и утолщению эндометрия, в отличие от лейомиом, которые при сохранении структуры влекут за собой дислокацию или компрессию эндометрия [44]. Стромальные саркомы эндометрия могут демонстрировать МР-картину, сходную с таковой для лейомиомы, диффузного аденомиоза, лейомиосаркомы и других опухолей миометрия [40]. Однако данная опухоль часто представлена на МР-изображении как гетерогенное образование с высокоинтенсивным сигналом на Т2-ВИ в сравнении с ЛМ и даже ЛМС, но в то же время является гипоинтенсивным новообразованием на Т1-ВИ с четкими или инфильтративными границами, отличаясь от лейомиосаркомы ростом опухоли из стромы эндометрия и характерным распространением по ходу эндометриальной выстилки [45]. В сравнении с карциномой эндометрия для эндометриальных сарком обычно характерны большие размеры, более интенсивное контрастное усиление, неровные края и инвазия опухоли в миометрий вдоль кровеносных сосудов.

Помимо традиционных МР-критериев, для повышения диагностической эффективности применяются такие функциональные методики, как диффузионно-взвешенная томография с количественной оценкой ИКД и МРТ-ДКУ. Несколько исследований [43–45, 47–49] показали, что высокий сигнал на ДВИ и низкие значения ИКД при высоких значениях *b*-фактора являются предикторами саркомы матки, отражая ограничение движения молекул воды в связи с высокой клеточностью солидного компонента опухоли. Например, в ретроспективном исследовании случай-контроль 156 пациентов в 2020 г. [47] был предложен диагностический алгоритм, который с чувствительностью 98 и специфичностью 96 % позволил классифицировать образования матки как высокоподозрительные на саркомы, если отмечались: средний/высокий сигнал на Т2-ВИ, высокая ИС на ДВИ (превышающая таковой в эндометрии или лимфатических узлах) и значение ИКД $\leq 0{,}905 \times 10^{-3}$мм^2/сек. В свою очередь, Q. Bi и соавт. [50], на примере изучения данных 148 пациентов, в качестве дифференциально-диагностических критериев предложили использовать такие параметры, как нечеткие границы опухоли, солидные участки с гиперинтенсивным или смешанным сигналом на Т2-ВИ в сочетании с гипоинтенсивными участками на ИКД-картах и низкими значениями ИКД ($<1{,}272 \times 10^{-3}$ мм^2/с), что в совокупности с клиническими проявлениями помогло достичь чувствительности 88,9 и специфичности 99,9 % метода. Однако в современной литературе наблюдается значительная вариабельность референсных значений ИКД, что может быть обусловлено как неоднородностью строения опухоли (соотношение солидного/кистозного компонента, присутствие областей разной степени дифференцировки в пределах одной опухоли), так и различиями в напряженности магнитного поля у разных МРТ-аппаратов [42]. Так, согласно заключению консенсуса исследователей, в 2023 г. [51] был проведен крупный метаанализ, который обнаружил, что диапазон значений ИКД для сарком тела матки составляет 0,91–1,29 х 10^{-3} мм^2/с. Но в недавно опубликованной работе H. Kim и соавт. [49] с включением 138 пациентов используемое пороговое значение ИКД составляло 0,87 х 10^{-3} мм^2/с, что является самым низким среди сообщаемых на сегодняшний день. В свою очередь, для лейомиом с дегенерацией средние значения ИКД варьируют от 1,17 ± 0,17 [SD-стандартное отклонение] × 10^{-3} мм^2/с до 1,7 ± 0,11 [SD] х 10^{-3} мм^2/с [48]. Таким образом, можно сделать вывод, что определение референсных значений ИКД имеет ряд трудностей.

Как уже упоминалось ранее, использование контрастного усиления с оценкой количественных параметров повышает точность предоперационной диагностики злокачественных мезенхимальных опухолей тела матки. Так, M. Malek и соавт. [52] исследовали количественные МР-параметры (коэффициенты контрастности (CR — *contrast ratio*) — отношение интенсивности сигнала опухоли к интенсивности подвздошно-поясничной мышцы) и коэффициенты контрастного усиления (CER — *contrast-enhanced ratio*) — отношение разности ИС отдельного участка опухоли и ИС всей опухоли после внутривенного контрастирования к ИС всей

DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2352

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии сарком матки на основе МРТ (адаптировано из [54, 55])

	Типичная лейомиома	Лейомиома с дегенерацией	Клеточная лейомиома	Лейомиосаркома	Эндометриальная стромальная саркома	Аденосаркома	Недифференцированная саркома	Карцинома эндометрия
Локализация	Миометрий			Миометрий	Обычно — в эндометрии, может локализоваться в миометрии	Эндометрий	Обычно — в эндометрии, может локализоваться в миометрии	Эндометрий
Границы	Ровные с гипоинтенсивной псевдокаспулой на Т2-ВИ			Неровные бугристые или дольчатая структура	Неровные, бугристые	Ровные, четко очерченные	Неровные, бугристые	Могут быть как ровные, так и неровные
Контрастное усиление	Чаще равномерное	Неравномерное	Выраженное, равномерное	Раннее, гетерогенное (центральные зоны некроза со слабым контрастным усилением)	Умеренное (более выраженно в сравнении с карциномой эндометрия), гетерогенное	Изоинтенсивное к интактному миометрию	Изоинтенсивное к интактному миометрию	Гипоинтенсивное к интактному миометрию
Уровень сигнала на Т1-ВИ	Сигнал от низкого до промежуточного, с очагами высокой интенсивности — геморрагической дегенерации		Гипоинтенсивный	Гипоинтенсивный гетерогенный (геморрагический компонент, кальцификаты)	Гипоинтенсивный	Преимущественно гипоинтенсивный. гетерогенный	Гипоинтенсивный	От гипо- до изоинтенсивного сигнала к нормальному эндометрия
Уровень сигнала Т2-ВИ	Низкий	Высокой интенсивности (кистозная, миксоидная дегенерация)	Интенсивность сигнала от промежуточного до высокого	Интенсивность сигнала от промежуточного до высокого	Гиперинтенсивный гетерогенный (за счет гипоинтенсивных пучков сохранного миометрия)	Перегородчатая кистозная структура с множественными гиперинтенсивными очагами	Гетерогенный (обширные зоны кровоизлияний и некрозы)	Гиперинтенсивный гетерогенный в отношении нормального эндометрия
Ограничение диффузии (ДВИ)	Отсутствует	Непостоянное (выраженно при геморрагической дегенерации), чаще всего значения ИКД выше, чем при лейомиосаркомах	Выраженно	Более выраженное ограничение в сравнении с лейомиомами (с более низкими ИКД)	Высокий сигнал и низкие значения ИКД	Низкий сигнал (соответствует низкой степени злокачественности)	Высокий сигнал и низкие значения ИКД	Высокий сигнал и низкие значения ИКД

Table 1. Differential diagnostic criteria for uterine sarcomas based on MRI (adapted from [54, 55])

	Typical leiomyoma	Leiomyoma with degeneration	Cellular leiomyoma	Leiomyosarcoma	Endometrial stromal sarcoma	Adenosarcoma	Undifferentiated sarcoma	Endometrial carcinoma
Location	Myometrium			Myometrium	Endometrium (usually)	Endometrium	Endometrium (usually), myometrium (occasionally)	Endometrium
Borders	Smooth with hypointense pseudocapsule on T2-WI			Irregular, lumpy or lobular structure	Irregular, lumpy	Smooth, well-defined	Irregular, bumpy	Smooth or irregular
Contrast enhancement	Mostly homogeneous	Heterogeneous	Intense, homogeneous	Early, heterogeneous (central necrosis with weak contrast enhancement)	Moderate (more intensive in comparison with carcinoma endometrium), Heterogeneous	Isointense to intact myometrium	Isointense to intact myometrium	Hypointense to intact myometrium
T1-WI signal	Low to intermediate signal, with foci of high intensity — hemorrhagic degeneration		Hypointense	Hypointense heterogeneous (hemorrhagic component, calcifications)	Hypointense	Predominantly hypointense, heterogeneous	Hypointense	Hypo- to isointense signal to normal endometrium
T2-WI signal	Low	High intensity (cystic, myxoid degeneration)	Intermediate to high signal intensity	Intermediate to high signal intensity	Hyperintense heterogeneous (due to hypointense bundles of intact myometrium)	Septate cystic structure with multiple hyperintense foci of signal	Heterogeneous (extensive areas of hemorrhage and necrosis)	Hyperintense heterogeneous in relation to normal endometrium
Diffusion restriction (DWI)	Absent	Variable restriction (higher ADC vs LMS)	Hyperintense	Marked restriction compared to leiomyomas (lower ADC)	High signal (low ADC)	Low signal (low-grade)	High signal and low ADC values	High signal and low ADC values

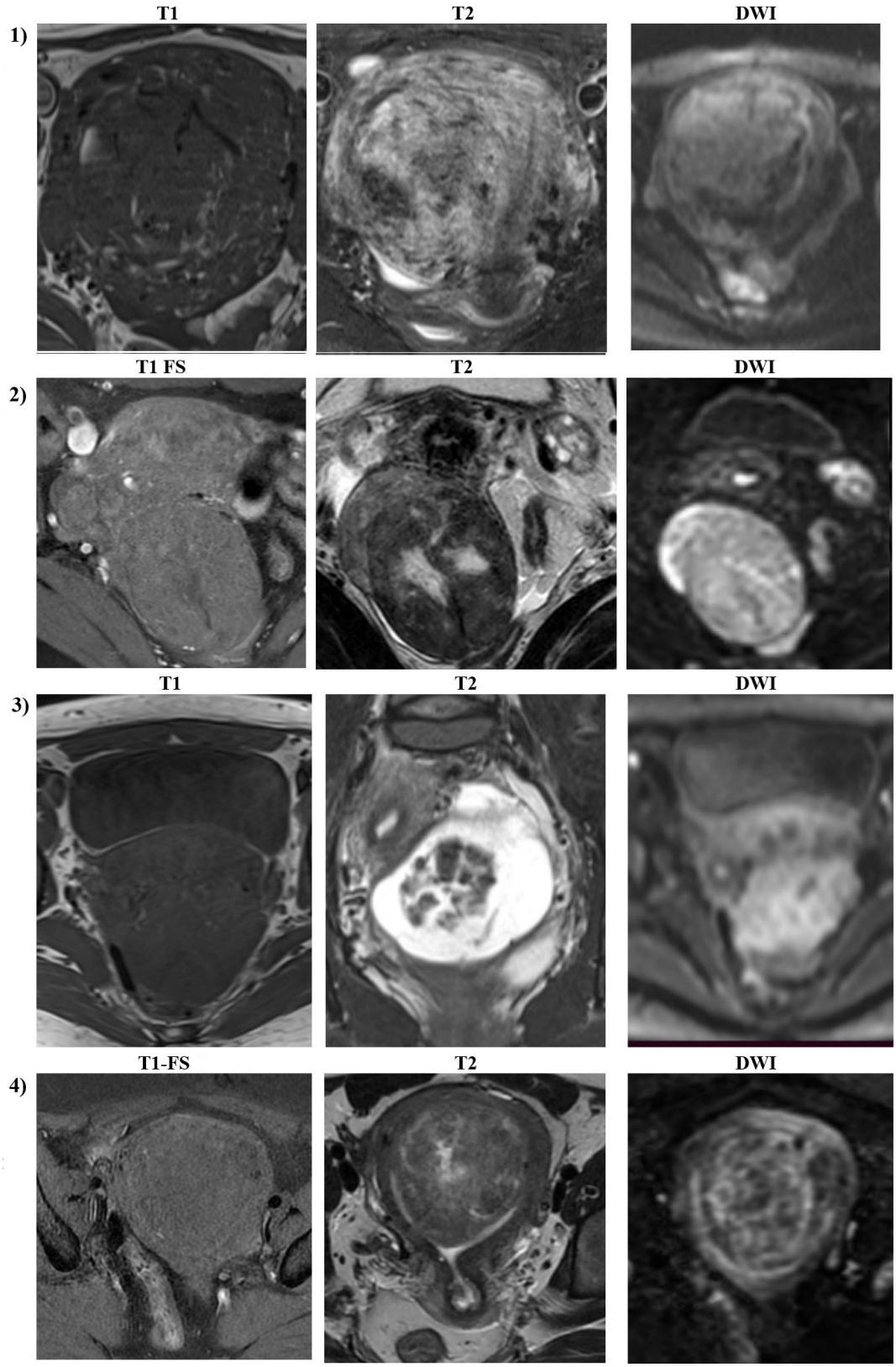


Рис. 1. МР-изображения лейомиом тела матки с признаками дегенерации.
1–2 — лейомиома матки с «классической» дегенерацией; 3 — лейомиома с кистозной дегенерацией; 4 — лейомиома с участками кистозной и миксоидной трансформации. T1 — T1-взвешенное изображение; T1 FS — T1-взвешенное изображение с подавлением жира; T2 — T2-взвешенное изображение; DWI — диффузионно-взвешенное изображение

Fig. 1. MRI of uterine leiomyomas with degenerative changes.
1–2. Uterine leiomyoma with classic degenerative features.
3. Leiomyoma with cystic degeneration.
4. Leiomyoma with mixed cystic and myxoid transformation.
Image sequences: T1-weighted (T1), fat-suppressed T1-weighted (T1 FS), T2-weighted (T2), diffusion-weighted imaging (DWI)

опухоли) на основе анализа Т2-ВИ и МРТ-ДКУ у 66 женщин, используя поясничную мышцу и интактный миометрий в качестве внутреннего контроля. СМ значительно отличались по всем количественным показателям от лейомиом матки, достигая уровней чувствительности и специфичности 100 и 89 % соответственно и демонстрируя высокую ИС на Т2-ВИ, с увеличением в зоне центрального опухолевого некроза до десяти раз чаще, в отличие от лейомиом [52]. Сравнивая диагностическую точность функциональных методик МРТ в дифференциальной диагностике лейомиосаркомы матки/STUMP и лейомиомы у 33 пациенток, G. Lin и соавт. [53] продемонстрировали, что МРТ-ДКУ достигла значительно большей точности (0,94 против 0,52) и специфичности (0,96 против 0,36), чем МРТ-ДВИ ($p < 0,05$), сохраняя при этом столь же высокую чувствительность (0,88 против 1,00).

Резюмируя все вышесказанное, основные дифференциально-диагностические критерии сарком и лейомиом тела матки на основе МРТ представлены в табл. 1, а также дополнены иллюстративным материалом собственных данных (рис. 1–3).

Особенности патоморфологической диагностики

Окончательным этапом в дифференциальной диагностике мезенхимальных опухолей тела матки является патоморфологическое исследование операционного материала. Однако в связи с развитием методов малоинвазивной хирургии возрастает потребность в предоперационной верификации злокачественного новообразования матки с целью своевременного выбора оптимальной тактики ведения пациента. К существующим методам, позволяющим выполнить морфологическую оценку опухоли до проводимого лечения, относятся диагностическое выскабливание или аспирационная биопсия эндометрия, а также пункционная биопсия опухоли матки под контролем УЗИ.

Согласно результатам некоторых исследований [56, 57], пайпель-биопсия или соскоб эндометрия, которые имеют соизмеримую точность в диагностике МО, позволяют диагностировать лейомиосаркому матки примерно в 25–50 % случаев, тогда как в случае с эндометриальной стромальной саркомой вероятность обнаружения может достигать 83,3 % [57]. Имеющиеся

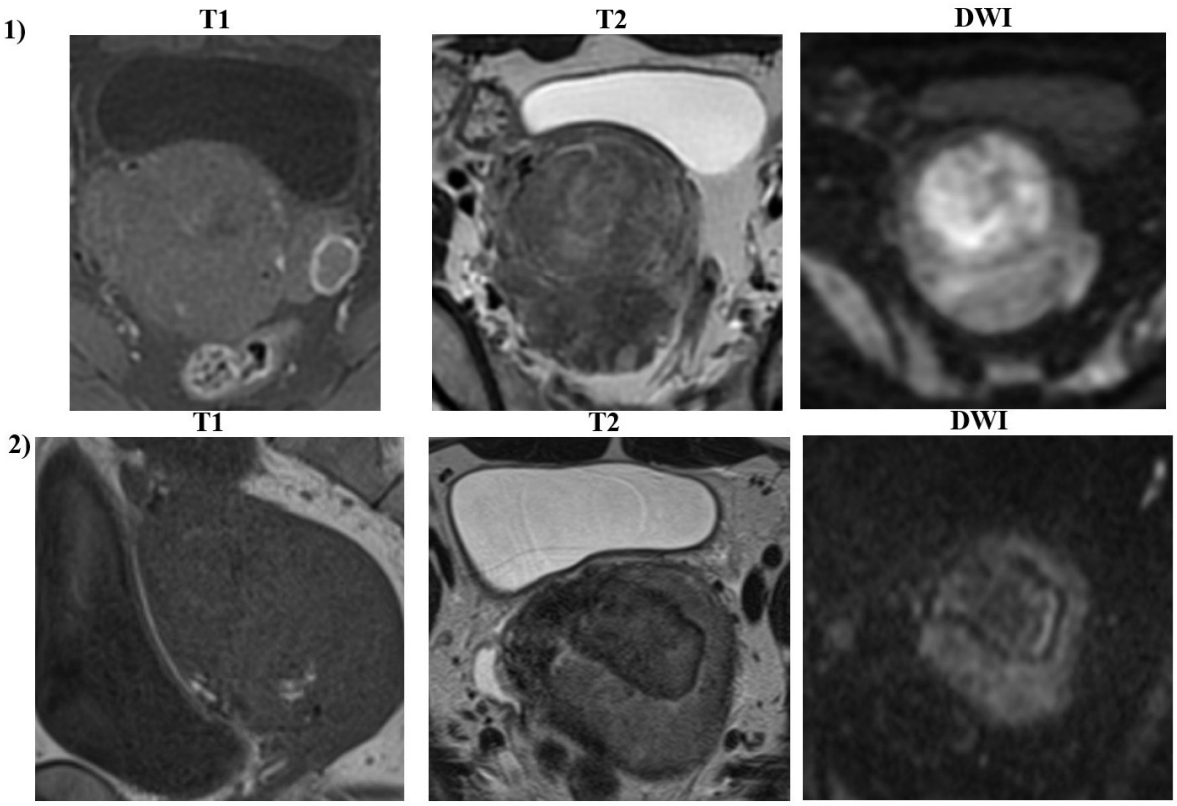


Рис. 2. МР-изображения гладкомышечной опухоли тела матки с неопределенным потенциалом злокачественности (STUMP)
1 — клинический случай № 1; 2 — клинический случай № 2. T1 — T1-взвешенное изображение; T2 — T2-взвешенное изображение; DWI — диффузионно-взвешенное изображение

Fig. 2. MRI of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP).
1. Clinical Case 1.
2. Clinical Case 2.
Image sequences: T1-weighted (T1), T2-weighted (T2), diffusion-weighted imaging (DWI)

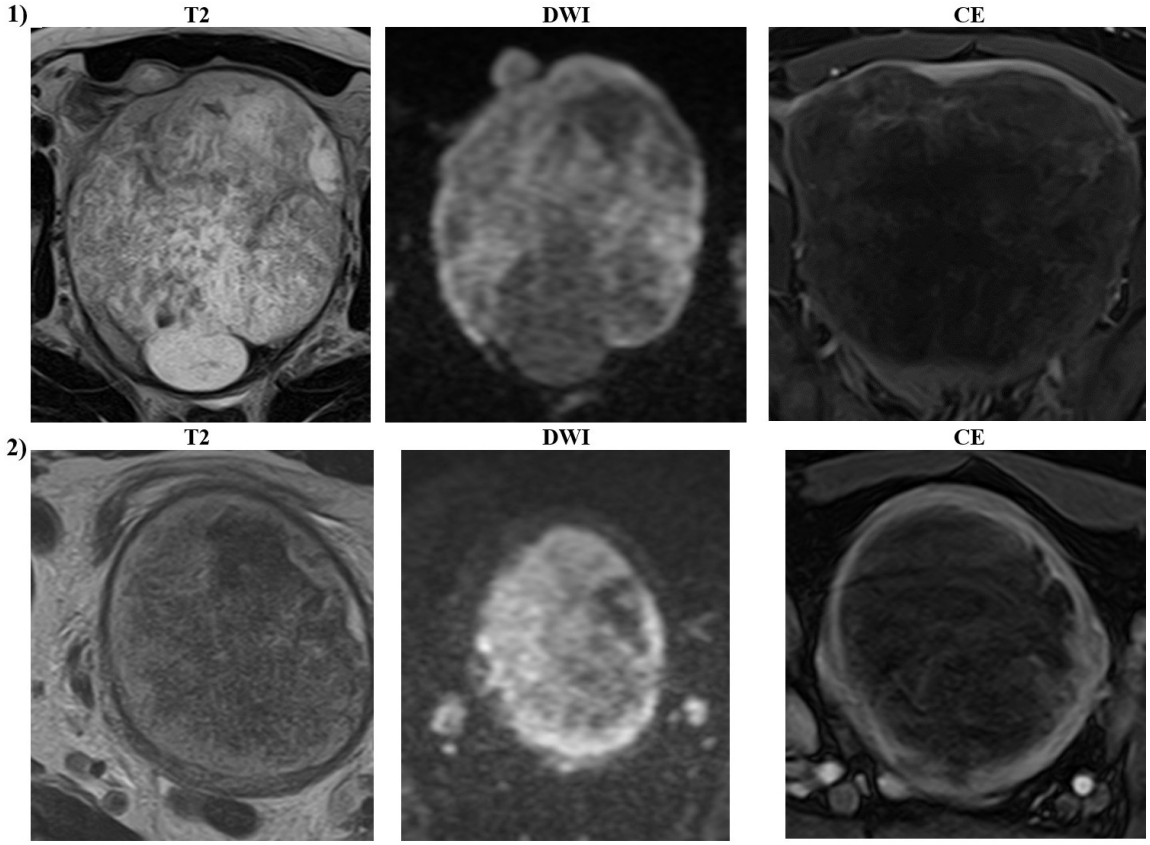


Рис. 3. МР-изображения сарком тела матки
1 — лейомиосаркома тела матки; 2 — эндометриальная стромальная саркома тела матки высокой степени злокачественности. T1 — T1-взвешенное изображение; T2 — T2-взвешенное изображение; CE — контрастное усиление
Fig. 3. MRI of uterine sarcomas.
1. Uterine corpus leiomyosarcoma.
2. High-grade endometrial stromal sarcoma of the uterine corpus.
Image sequences: T1-weighted (T1), T2-weighted (T2), contrast-enhanced (CE)

различия в диагностической способности обусловлены локализацией опухоли относительно слоев стенки матки: лейомиосаркомы располагаются преимущественно в толще миометрия, при этом эндометриальные стромальные саркомы и аденосаркомы могут расти в виде полиповидных образований в полость матки, непосредственно контактируя с эндометрием, тем самым определяя большую вероятность обнаружения. В связи с этим, отсутствие в биоптатах ткани опухоли не исключает диагноза до тех пор, пока не будет исследован весь операционный материал.

Пункционная биопсия опухоли под ультразвуковым контролем является инвазивной процедурой, которая может осуществляться посредством трансабдоминального и трансвагинального доступов, а также путем введения аспирационной иглы в полость матки [57]. Несмотря на то, что ряд исследований демонстрирует преимущества трансвагинальной биопсии [40, 58, 59], этот метод не включен в качестве конкретной рекомендации в руководства по ведению пациентов с МО тела матки, а также может приводить к возникновению рецидива в месте пункции опухоли [59]. Также, согласно практическим рекомендациям Европейского сообщества онкологии (ESMO), следует избегать использования трансабдоминальной биопсии ввиду высокого риска опухолевой диссеминации [60]. В свою очередь, по данным польских ученых от 2022 г. [58] диагностическая точность биопсии, при которой аспирационная система вводится в полость матки под контролем УЗ-датчика, составляет от 93 до 98 %, хотя данные о пациентах с саркомой немночисленны.

Также стоит отметить, что широко используемый в гинекологической практике метод интраоперационного гистологического исследования замороженных срезов имеет ограниченное применение ввиду малой площади исследуемого образца, низкого качества получаемых гистологических препаратов и морфологической неоднородности новообразований.

Подчеркивая все вышесказанное, предоперационная патоморфологическая диагностика сарком матки на сегодняшний день не получила широкого распространения, что может быть связано с несколькими причинами: крупные размеры опухолей и выраженная гетерогенность их клеточного состава требуют мультифокальной

биопсии с забором большего количества материала во избежание ложноотрицательных результатов; рутинное исследование образцов ткани эндометрия не способствует верификации опухоли матки, локализованной в миометрии; и, наконец, ограниченный опыт использования пункционной биопсии и настороженность относительно ее безопасности.

Заключение

Современная тенденция к внедрению малоинвазивных методов хирургического лечения и применения различных способов морцелляции повышает необходимость разработки индивидуального подхода для стратификации риска обнаружения злокачественного новообразования матки. Дифференциальная диагностика мезенхимальных опухолей тела матки на предоперационном этапе является сложной клинической задачей, ввиду отсутствия специфических проявлений, четких диагностических критериев и относительно низкой распространенностью сарком тела матки в популяции. Так, на сегодняшний день не существует единого системного алгоритма оценки потенциального риска злокачественности неэпителиальных образований матки. Это связано с тем, что большинство имеющихся работ представляют собой одноцентровые исследования, которые могут ограничиваться недостаточным объемом клинических данных и отсутствием внешнего контроля. Кроме того, множество работ основано на ретроспективном анализе результатов, не имеют стандартизированных протоколов ведения пациентов с данной патологией или характеризуются недостаточным временем наблюдения. Возможность применения сывороточных онкомаркеров в качестве дифференциально-диагностического метода крайне ограничена ввиду низкой чувствительности и специфичности, однако одним из перспективных показателей является уровень лактатдегидрогеназы крови, который продемонстрировал наибольшую диагностическую точность в сравнении с эпителиальными опухолевыми маркерами. Ультразвуковое исследование с использованием цветового допплеровского картирования является доступным и экономически эффективным методом в диагностике мезенхимальных опухолей тела матки, однако чувствительность обнаружения сарком, по данным различных исследований, не превышает 75 %. В свою очередь, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография является методом выбора в первичной диагностике мягкотканных опухолей благодаря высокой разрешающей способности, возможности мультипланарной реконструкции изображений в совокупности с применением функциональных методик (ДВИ, ДКУ), чувствительность и специфичность которых, по разным исследованиям, может достигать практически 99 %. Эффективность предоперационной патоморфологической верификации лейомиосарком тела матки путем проведения аспирационной биопсии эндометрия/раздельного диагностического выскабливания составляет менее 50 %, в то время как для эндометриальной стромальной саркомы данный показатель может достигать 83 %.

Таким образом, существующие диагностические методы требуют усовершенствования и поиска новых точек приложения с целью повышения эффективности и точности предоперационной диагностики. В свое время тщательная оценка совокупности клинико-лабораторных и инструментальных параметров имеет решающее значение для выбора оптимальной тактики ведения и маршрутизации пациентов, поскольку неверный диагноз может ухудшить прогноз выживаемости и привести к местному рецидиву или метастазированию опухоли.

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

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Участие авторов
Литвинова В.В., Солопова А.Е. — разработка концепции публикации, сбор и анализ источников, написание, редактирование, проверка и утверждении текста статьи;
Хабас Г.Н. — разработка концепции публикации, редактирование, проверка и утверждении текста статьи;
Оводенко Д.Л. — проверка и утверждении текста статьи.
Authors' contributions
Litvinova V.V., Solopova A.E.: Study conception, literature search and analysis, manuscript drafting, critical revision, and final approval.
Khabas G.N.: Study conception, critical revision, and final approval.
Ovodenko D.L.: Critical revision and final approval.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lax S.F. Mesenchymal and mixed uterine tumors: Current overview and practical aspects. *Pathologe*. 2019; 40(1): 36–45.-DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00292-019-0567-6.
2. Sparić R., Andjić M., Babović I., et al. Molecular insights in uterine leiomyosarcoma: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(17): 9728.-DOI: https://dx.doi.org/10.3390/ijms23179728.
3. Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., et al. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017; 124(10): 1501–12.-DOI: https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14640.

4. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Принципы лечения сарком матки. Практическая онкология. 2008; 9 (3): 132-136.-EDN: QCRWIT. -URL: https://www.practical-oncology.ru/articles/261.pdf. [Urmancheeva A.F., Ul'rih E.A. Principles of uterine sarcoma treatment. *Prakticheskaja Onkologija = Practical Oncology*. 2008; 9 (3): 132-136. EDN: QCRWIT.-URL: https://www.practical-oncology.ru/articles/261.pdf (In Rus)].
5. Ульрих Е.А. Особенности лечения сарком матки. Практическая онкология. 2013; 14(2): 127-134.-EDN: QCRWXT.-URL: https://practical-oncology.ru/articles/110.pdf. [Ulrikh E.A. Treatment of uterine sarcomas. *Prakticheskaya Onkologiya = Practical Oncology.* 2013; 14(2): 127-134.-EDN: QCRWXT.-URL: https://practical-oncology.ru/articles/110.pdf (In Rus)].
6. Mallmann P. Uterine sarcoma — difficult to diagnose, hard to treat. *Oncol Res Treat*. 2018; 41(11): 674.-DOI: https://dx.doi.org/10.1159/000494393.
7. Zouzoulas D., Tsolakidis D., Pavlidi O., et al. Rate of leiomyosarcomas during surgery for uterine fibroids: 8-year experience of a single center. *J Clin Med*. 2023; 12(24).-DOI: https://dx.doi.org/10.3390/jcm12247555.
8. Borella F., Mancarella M., Preti M., et al. Uterine smooth muscle tumors: a multicenter, retrospective, comparative study of clinical and ultrasound features. *Int J Gynecol Cancer*. 2024; 34(2): 244–50.-DOI: https://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2023-004880.
9. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R., et al. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021; 81(10): 1145–53.-DOI: https://dx.doi.org/10.1055/a-1545-4279.
10. Richaud C., Jochum F., Journo G., et al. Impact of guideline adherence and expert center referral on the early management and outcomes of uterine sarcoma patients: A retrospective analysis from the French NETSARC network. *Eur J Surg Oncol*. 2024; 50(2): 107319.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107319.
11. Raffone A., Raimondo D., Neola D., et al. Diagnostic accuracy of MRI in the differential diagnosis between uterine leiomyomas and sarcomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024; 165(1): 22–33.-DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.15136.
12. Sun S., Bonaffini P.A., Nougaret S., et al. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagn Interv Imaging*. 2019; 100(10): 619–34.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2019.07.007.
13. Kostov S., Kornovski Y., Ivanova V., et al. New aspects of sarcomas of uterine corpus-a brief narrative review. *Clin Pract*. 2021; 11(4): 878–900.-DOI: https://dx.doi.org/10.3390/clinpract11040103.
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA updated assessment of the use of laparoscopic power morcellators to treat uterine fibroids. *Silver Spring*. 2017.-URL: https://www.fda.gov/media/109018/download.
15. U.S. Food and Drug Administration. UPDATED laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communication [archived]. *Silver Spring.* 2014.-URL: https://www.wilsonlaw.com/wp-content/uploads/2014/12/UPDATED-Safety-Communication_Laparoscopic-Power-Morcellation.pdf.
16. Hartmann K.E., Fonnesbeck C., Surawicz T., et al. Management of uterine fibroids. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Comparative Effectiveness Review, No. 195. 2017.-URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537742/.
17. Surace A., Baù M.G., Privitera S., et al. Risk of unexpected uterine leiomyosarcoma during laparoscopic procedures: Experience from a single tertiary institute in Italy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022; 156(2): 236–9.-DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.13701.
18. Pedra Nobre S., Hensley M.L., So M., et al. The impact of tumor fragmentation in patients with stage I uterine leiomyosarcoma on patterns of recurrence and oncologic outcome. *Gynecol Oncol*. 2021; 160(1): 99–105.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.020.
19. Rey Valzacchi G.M., Rosas P., Uzal M., et al. Incidence of leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine myomas in different age groups. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020; 27(4):926–9.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.06.013.
20. Kainsbak J., Hansen E.S., Dueholm M. Literature review of outcomes and prevalence and case report of leiomyosarcomas and non-typical uterine smooth muscle leiomyoma tumors treated with uterine artery embolization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 191: 130–7. -DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.05.018.
21. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Миома матки: клинические рекомендации (протокол лечения). Минздрав РФ. 2024; 1–46.-URL: https://drive.google.com/file/d/1W57cS9Yq1DoJB8GNLmPny1hpI-pC5bXV/view. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROSG). Uterine fibroids: clinical guidelines (treatment protocol). Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 1–46.-URL: https://drive.google.com/file/d/1W57cS9Yq1DoJB8GNLmPny1hpI-pC5bXV/view (In Rus)].
22. Qu Y., Chen L., Guo S., et al. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2023; 14: 1133260.-DOI: https://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1133260.
23. Uterine Morcellation for Presumed Leiomyomas: ACOG Committee Opinion, Number 822. *Obstet Gynecol*. 2021; 137(3): e63–74.-DOI: https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004291.
24. Song K.-J., Yu X.-N., Lv T., et al. Expression and prognostic value of lactate dehydrogenase-A and -D subunits in human uterine myoma and uterine sarcoma. *Medicine* (Baltimore). 2018; 97(14): e0268.-DOI: https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000010268.
25. Glorie N., Baert T., VAN DEN Bosch T., Coosemans A.N. Circulating protein biomarkers to differentiate uterine sarcomas from leiomyomas. *Anticancer Res*. 2019; 39(8): 3981–9.-DOI: https://dx.doi.org/10.21873/anticanres.13553.
26. Di Cello A., Borelli M., Marra M.L., et al. A more accurate method to interpret lactate dehydrogenase (LDH) isoenzymes' results in patients with uterine masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 236: 143–7.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.03.017.
27. Zhang F., Liu Y., Quan Q., et al. Diagnostic value of preoperative CA125, LDH and HE4 for leiomyosarcoma of the female reproductive system. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 4657–64.-DOI: https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S302223.
28. Tabatabaei F., Babadi S., Nourigheimasi S., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as an assessment tool to differentiate between uterine sarcoma and myoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 12.-DOI: https://dx.doi.org/10.1186/s12885-023-11775-5.
29. Jeong M.J., Park J.H., Hur S.Y., et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in uter-

ine sarcoma. *J Clin Med*. 2020; 9(9).-DOI: https://dx.doi.org/10.3390/jcm9092898.

30. Suh D.S., Song Y.J., Roh H.-J., et al. Preoperative blood inflammatory markers for the differentiation of uterine leiomyosarcoma from leiomyoma. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 5001–11.-DOI: https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S314219.
31. Cho H., Kim K., Kim Y.-B., No J.H. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(3): 313–8.-DOI: https://dx.doi.org/10.1111/jog.12915.
32. Van den Bosch T., Dueholm M., Leone F.P.G., et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46(3): 284–98.-DOI: https://dx.doi.org/10.1002/uog.14806.
33. Cabezas N., López-Picazo A., Diaz P., et al. How frequently benign uterine myomas appear suspicious for sarcoma as assessed by transvaginal ultrasound? *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2023; 13(3).-DOI: https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13030501.
34. Wojtowicz K., Góra T., Guzik P., et al. Uterine myomas and sarcomas — clinical and ultrasound characteristics and differential diagnosis using pulsed and color doppler techniques. *J Ultrason*. 2022; 22(89): 100–8.-DOI: https://dx.doi.org/10.15557/JoU.2022.0017.
35. Russo C., Camilli S., Martire F.G., et al. Ultrasound features of highly vascularized uterine myomas (uterine smooth muscle tumors) and correlation with histopathology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022; 60(2): 269–76.-DOI: https://dx.doi.org/10.1002/uog.24855.
36. Köhler G., Vollmer M., Nath N., et al. Benign uterine mass-discrimination from leiomyosarcoma by a preoperative risk score: a multicenter cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(6): 1719–27.-DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00404-019-05344-0.
37. Ludovisi M., Moro F., Pasciuto T., et al. Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54(5): 676–87.-DOI: https://dx.doi.org/10.1002/uog.20270.
38. Li D., Yin N., Du G., et al. A real-world study on diagnosis and treatment of uterine sarcoma in Western China. *Int J Biol Sci*. 2020; 16(3): 388–95.-DOI: https://dx.doi.org/10.7150/ijbs.39773.
39. Najibi S., Gilani M.M., Zamani F., et al. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced/DWI MRI and ultrasonography in the differentiation between benign and malignant myometrial tumors. *Ann Med Surg*. 2021; 70: 102813.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102813.
40. Barral M., Placé V., Dautry R., et al. Magnetic resonance imaging features of uterine sarcoma and mimickers. *Abdom Radiol* (New York). 2017; 42(6): 1762–72.-DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1076-9.
41. Silberzweig J.E., Powell D.K., Matsumoto A.H., Spies J.B. Management of uterine fibroids: A focus on uterine-sparing interventional techniques. *Radiology*. 2016; 280(3): 675–92.-DOI: https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016141693.
42. Kubik-Huch R.A., Weston M., Nougaret S., et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of leiomyomas. *Eur Radiol*. 2018; 28(8): 3125–37.-DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5157-5.
43. Lakhman Y., Veeraraghavan H., Chaim J., et al. Differentiation of uterine leiomyosarcoma from atypical leiomyoma: Diagnostic accuracy of qualitative MR imaging features and feasibility of texture analysis. *Eur Radiol*. 2017; 27(7): 2903–15.-DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4623-9.
44. Bura V., Pintican R.M., David R.E., et al. MRI findings in-between leiomyoma and leiomyosarcoma: a Rad-Path correlation of degenerated leiomyomas and variants. *Br J Radiol*. 2021; 94 (1125): 20210283.-DOI: https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20210283.
45. Fujii S., Mukuda N., Ochiai R., et al. MR imaging findings of unusual leiomyoma and malignant uterine myometrial tumors: what the radiologist should know. *Jpn J Radiol*. 2021; 39(6): 527–39.-DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s11604-021-01096-7.
46. Ando T., Kato H., Furui T., et al. Uterine smooth muscle tumours with hyperintense area on T 1 weighted images: differentiation between leiomyosarcomas and leiomyomas. *Br J Radiol*. 2018; 91(1084).-DOI: https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20170767.
47. Abdel Wahab C., Jannot A.-S., Bonaffini P.A., et al. Diagnostic algorithm to differentiate benign atypical leiomyomas from malignant uterine sarcomas with diffusion-weighted MRI. *Radiology*. 2020; 297(2): 361–71.-DOI: https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020191658.
48. Li H.M., Liu J., Qiang J.W., Zhang H., et al. Diffusion-weighted imaging for differentiating uterine leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2017; 41(4): 599–606.-DOI: https://dx.doi.org/10.1097/RCT.0000000000000565.
49. Kim H., Rha S.E., Shin Y.R., et al. Differentiating uterine sarcoma from atypical leiomyoma on preoperative magnetic resonance imaging using logistic regression classifier: Added value of diffusion-weighted imaging-based quantitative parameters. *Korean J Radiol*. 2024; 25(1): 43–54.-DOI: https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2023.0760.
50. Bi Q., Xiao Z., Lv F., et al. Utility of clinical parameters and multiparametric MRI as predictive factors for differentiating uterine sarcoma from atypical leiomyoma. *Acad Radiol*. 2018; 25(8): 993–1002.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2018.01.002.
51. Hindman N., Kang S., Fournier L., et al. MRI evaluation of uterine masses for risk of leiomyosarcoma: A consensus statement. *Radiology*. 2023; 306(2): e211658.-DOI: https://dx.doi.org/10.1148/radiol.211658.
52. Malek M., Rahmani M., Seyyed Ebrahimi S.M., et al. Investigating the diagnostic value of quantitative parameters based on T2-weighted and contrast-enhanced MRI with psoas muscle and outer myometrium as internal references for differentiating uterine sarcomas from leiomyomas at 3T MRI. *Cancer Imaging*. 2019; 19(1): 20.-DOI: https://dx.doi.org/10.1186/s40644-019-0206-8.
53. Lin G., Yang L.-Y., Huang Y.-T., et al. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma / smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 43(2): 333–42.-DOI: https://dx.doi.org/10.1002/jmri.24998.
54. Nakai G., Yamada T., Hamada T., et al. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI. *Abdom Radiol* (New York). 2017; 42(7): 1825–31.-DOI: https://dx.doi.org/10.1007/s00261-017-1126-3.
55. Li H.M., Liu J., Qiang J.W., et al. Endometrial stromal sarcoma of the uterus: Magnetic resonance imaging findings including apparent diffusion coefficient value and its correlation with Ki-67 expression. *Int J Gynecol Cancer*.

2017; 27(9): 1877–87.-DOI: https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001114.

56. Ricci S., Stone R.L., Fader A.N. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol*. 2017; 145(1): 208–16.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.019.
57. Peters A., Sadecky A.M., Winger D.G., et al. Characterization and preoperative risk analysis of leiomyosarcomas at a high-volume tertiary care center. *Int J Gynecol Cancer*. 2017; 27(6): 1183–90.-DOI: https://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000940.
58. Stukan M., Rutkowski P., Smadja J., Bonvalot S. Ultrasound-guided trans-uterine cavity core needle biopsy of uterine myometrial tumors to differentiate sarcoma from a benign lesion-description of the method and review of the literature. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2022; 12(6). -DOI: https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12061348.
59. Van Houdt W.J., Schrijver A.M., Cohen-Hallaleh R.B., et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(9):1740–5.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.06.009.
60. Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A.P., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021; 32(11): 1348–65.-DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006.

Поступила в редакцию / Received / 17.04.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 31.05.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Валентина Владимировна Литвинова / Valentina V. Litvinova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9437-2005; eLibrary SPIN: 9540-7046.

Алина Евгеньевна Солопова / Alina E. Solopova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4768-115X; eLibrary SPIN: 7153-5476; Scopus Author ID: 24460923200; Researcher ID: P-8659-2015.

Григорий Николаевич Хабас / Grigorii N. Khabas / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-5011-9152.

Дмитрий Леонидович Оводенко / Dmitry L. Ovodenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-0700-8374; eLibrary SPIN: 8242-0188.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.36-006
DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2405

© *А.Д. Даренская, Б.М. Медведева, Т.Г. Геворкян, А.В. Петровский, Ю.В. Молостова*

Текстурный анализ МР-изображений в диагностике гепатоцеллюлярного рака, реалии и перспективы (обзор литературы)

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

© *Anna D. Darenskaya, Bela M. Medvedeva, Tigran G. Gevorkyan, Alexander V. Petrovsky, Iuliia V. Molostova*

Texture Analysis of MR Imaging for Hepatocellular Cancer Diagnosis: Reality and Prospects (Literature Review)

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

В статье представлен обзор мировой литературы, в котором описываются современные методики МРТ в диагностике гепатоцеллюлярного рака, приводится определение понятия «текстурный анализ», рассматриваются предпосылки для его применения, подробно разбирается методика проведения текстурного анализа, что подкрепляется наглядными изображениями из личного архива; перечисляются основные направления применения текстурного анализа в современной онкологии, детально обсуждается роль текстурного анализа МР-изображений в оценке степени гистологической дифференцировки гепатоцеллюлярного рака и прогноза заболевания, в дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярного рака с гиперваскулярными образованиями печени (гепатоцеллюлярной аденомой, фокальной нодулярной гиперплазией, гемангиомой), метастазами, регенераторными и диспластическими узлами, а также в прогнозировании микрососудистой инвазии опухоли и в оценке молекулярно-генетических характеристик опухоли. Авторы также останавливаются на основных ограничениях, трудностях широкого внедрения текстурного анализа в клиническую практику и дальнейших перспективах его применения.

Ключевые слова: текстурный анализ; радиомика; радиогеномика; магнитно-резонансная томография; гепатоцеллюлярный рак; опухолевая гетерогенность

Для цитирования: Даренская А.Д., Медведева Б.М., Геворкян Т.Г., Петровский А.В., Молостова Ю.В. Текстурный анализ МР-изображений в диагностике гепатоцеллюлярного рака, реалии и перспективы (обзор литературы). *Вопросы онкологии.* 2025; 71(6): 1461-1476.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2405

This literature review synthesizes current evidence on MRI-based diagnostic methods for hepatocellular carcinoma (HCC). It defines the core principles of texture analysis, details its technical methodology, and discusses its clinical prerequisites. The article provides a comprehensive overview of texture analysis applications in oncology, supported by illustrative examples from personal archives. The discussion focuses on its role in predicting tumor histological grade, disease prognosis, and differentiation from hypervascular liver lesions (hepatocellular adenoma, focal nodular hyperplasia, hemangioma), metastases and regenerative/dysplastic nodules. The potential of texture analysis in assessing molecular-genetic characteristics and microvascular invasion is also critically examined. Key limitations, current barriers to clinical translation, and further prospects for its application are systematically evaluated.

Keywords: texture analysis; radiomics; radiogenomics; magnetic resonance imaging; hepatocellular cancer; tumor heterogeneity

For Citation: Anna D. Darenskaya, Bela M. Medvedeva, Tigran G. Gevorkyan, Alexander V. Petrovsky, Iuliia V. Molostova. Texture analysis of MR imaging for hepatocellular cancer diagnosis: Reality and prospects (literature review). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2025; 71(6): 1461-1476.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2405

✉ Контакты: Даренская Анна Дмитриевна, darenskaya@bk.ru

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее распространенное первичное злокачественное новообразование (ЗНО) печени, которое обычно возникает у пациентов с хроническим поражением органа, вызванным вирусами гепатита В или С, злоупотреблением алкоголем или метаболическими расстройствами [1].

За последние годы в РФ отмечается неуклонный рост заболеваемости ЗНО печени: в 2020 г. «грубый» показатель для обоих полов составил 6,12 на 100 000 населения, в 2021-м — 6,42, в 2022-м — 6,70, а в 2023-м он достиг 7,12 на 100 000 населения (среднегодовой прирост — 3,49 %). Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНО печени в 2023 г. достигло 10 412 (у 6321 мужчины и

4091 женщины), при этом в 55,2 % случаев заболевание выявлено в запущенной стадии. Следует подчеркнуть, что при ЗНО печени пятилетняя выживаемость в общей популяции пациентов не превышает 16–20 %, тогда как при ранней диагностике этот показатель возрастает до 93 % [2, 3]. В 2023 г. 62,1 % больных погибли в течение 12 мес. после выявления заболевания [4, 5]. В данной ситуации особую значимость приобретают ранняя диагностика ГЦР и точное определение прогноза заболевания.

Ключевая роль в неинвазивной диагностике ГЦР отводится такому высокотехнологичному методу визуализации, как магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным (в/в) контрастированием. Современные исследования свидетельствуют, что МРТ обладает высокой диагностической точностью в обнаружении новообразований печени, демонстрируя чувствительность в диапазоне 82–93,1 %, специфичность — 87,3–91 % [6, 7]. Таких результатов можно добиться лишь при выполнении всех требований к предварительной подготовке пациента к исследованию и строгом соблюдении протокола сканирования и болюсного введения контрастного препарата. Существенное значение имеет также наличие у врача-рентгенолога соответствующей профессиональной квалификации, обеспечивающей правильную интерпретацию полученных данных. Даже при использовании мультипараметрической оценки изображений и оптимизации протоколов сканирования достоверная дифференциация ГЦР от других очаговых образований печени (ООП) в ряде случаев остается сложной задачей. Среди возможных причин этого выделяют: небольшой размер патологического очага, атипичное контрастирование [8], артефакты в области исследования, а также субъективные ошибки интерпретации вследствие малого опыта специалиста лучевой диагностики. Перспективным инструментом для повышения точности диагностики и нивелирования трудностей, связанных с традиционными инвазивными и неинвазивными диагностическими методами, может стать текстурный анализ (ТА).

Современные методики МРТ в диагностике ГЦР

За годы применения контрастные препараты для МРТ были значительно модернизированы, что усовершенствовало их физико-химические и диагностические характеристики. В настоящее время основным тканеспецифическим контрастным агентом для МРТ печени является гадоксетовая кислота, которая избирательно захватывается гепатоцитами и в 50 % выводится по желчным протокам (а в остальных 50 % — почками). Данный гепатоспецифический контрастный препарат (ГСКП) обеспечивает не только детекцию, но и высокоточную дифференциацию широкого спектра ООП [8–10]. Избирательная аккумуляция гадоксетовой кислоты в нормальных гепатоцитах, экспрессирующих мембранные транспортные белки, позволяет диагностировать фокальную нодулярную гиперплазию (ФНГ) печени без инвазивных процедур. Использование этого контрастного средства обеспечивает также более высокую выявляемость небольших ООП при выраженном контрастном усилении неизмененной печеночной паренхимы [11–13].

При использовании гадоксетовой кислоты важно учитывать, что она может парадоксально накапливается в экстрацеллюлярном пространстве фиброзной стромы при холангиоцеллюлярном раке (ХЦР), отдельных метастатических очагах и крупных гемангиомах, что значительно осложняет проведение дифференциальной диагностики [14]. Нетипичное накопление данного контрастного вещества регистрируется также в высоко- и 5–12 % умереннодифференцированных очагах ГЦР и в отдельных случаях гепатоцеллюлярных аденом (ГЦА). Патофизиологической основой данного механизма служит дисбаланс двух взаимосвязанных факторов: гиперэкспрессия OATP1B1/B3 — специфических мембранных транспортеров, обеспечивающих поступление гадоксетовой кислоты в клетку, и сниженная активность мембранного белка MRP2, ответственного за ее выведение из клетки [15]. В результате ретроспективного исследования Ba-Ssalamah A. et al. (2015) выявлены значимые различия в накоплении ГСКП в гепатобилиарную фазу (ГБФ) между различными подтипами ГЦА. Наибольшая частота накопления контрастного вещества зарегистрирована в подгруппе β-катенин-активированных ГЦА (83 % случаев), тогда как среди воспалительных аденом этот показатель составил лишь 19 %. В подгруппе HNF-1α-инактивированных ГЦА накопление ГСКП в ГБФ практически отсутствовало [16]. Парадоксальная аккумуляция гадоксетовой кислоты может служить дифференциально-диагностическим признаком, способствующим идентификации аденом с повышенным риском малигнизации.

Значимым диагностическим инструментом в дифференциации ООП являются МР-диффузионно-взвешенные изображения (МР-ДВИ) [11]. Данная методика помогает обнаружить образования с высокой целлюлярностью, что чаще всего указывает на злокачественную трансформацию тканей. При этом важно учитывать, что абсцессы и другие образования воспали-

тельного генеза тоже характеризуются гиперцеллюлярностью тканей. Это обусловливает снижение коэффициента диффузии молекул воды. Данный факт существенно осложняет проведение дифференциальной диагностики. В случаях дифференциальной диагностики ООП диаметром до 1 см методика МР-ДВИ демонстрирует высокие показатели диагностической точности: чувствительность достигает 90,8 %, специфичность — 89,9 % [17]. При проведении дифференциальной диагностики солидных очагов печени анализ измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) (apparent diffusion coefficient, ADC) имеет меньшее диагностическое значение по сравнению с оценкой паттернов контрастного усиления при динамическом контрастировании с ГСКП. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что МР-ДВИ расширяют возможности МР-диагностики, но не могут служить эквивалентной альтернативой применению контрастных препаратов [7].

Предпосылки для применения ТА

Современные методики МРТ прочно интегрированы в алгоритмы диагностического поиска при очаговой патологии печени. Данные технологии обеспечивают неинвазивную визуализацию объемных образований печени с комплексной оценкой таких ключевых характеристик, как их кровоснабжение, распространенность процесса и показатели целлюлярности (степень ограничения подвижности молекул воды). Использование ГСКП предоставляет дополнительные данные о резервных возможностях гепатоцитов.

Визуализирующая диагностика ГЦР по данным МРТ базируется на интерпретации данных врачом-рентгенологом. В данной парадигме диагностическая точность существенно коррелирует с уровнем профессиональной подготовки специалиста, включающим как глубину теоретических знаний в области лучевой диагностики, так и его практический опыт интерпретации МР-изображений. Тем не менее, интерпретация цифровых медицинских изображений всегда субъективна и подвержена влиянию многих факторов. Наряду с этим при описании результатов исследования эксперт опирается и на объективные количественные показатели, включающие: размерные характеристики образования, его расположение относительно окружающих структур, количественные параметры области интереса (*region of interest,* ROI), усредненную интенсивность сигнала. Эти критерии позволяют стандартизировать оценку и минимизировать субъективность интерпретации результатов визуализации, но не отражают пространственного распределения данных характеристик.

Развитие скрининговых программ, потребность в мониторинге случайно выявленных потенциально ЗНО, необходимость оценки результатов лечения и дальнейшего динамического наблюдения обусловливают неуклонный рост количества выполняемых МР-исследований. Избыточный объем диагностических исследований, анализируемых одним врачом, вследствие повышенной когнитивной нагрузки может негативно влиять на качество диагностики и повышать вероятность ошибок интерпретации результатов исследований.

С целью эффективной обработки увеличивающегося потока диагностической информации, оптимизации работы врача-рентгенолога, повышения точности диагностики новообразований, снижения частоты ложноотрицательных и ложноположительных результатов разрабатываются инновационные подходы, одним из которых является внедрение в процесс оценки цифровых медицинских изображений ТА [7].

Методика проведения ТА

ТА (радиомика) — метод постпроцессинговой обработки цифровых медицинских изображений, основанный на использовании специализированного программного обеспечения и количественной оценки скрытых от невооруженного глаза показателей. Впервые основы физики ТА были изложены Haralick R.M. et al. [18] в 1973 г., а концепция радиомики впервые была предложена в 2012 г. [19].

ТА состоит из нескольких последовательных этапов [7, 20]:

1-й этап — получение цифровых медицинских изображений и их сохранение в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) (рис. 1);

2-й этап — выбор (очерчивание) ROI, применение различных методов предварительной обработки изображений и сегментации (рис. 2);

3-й этап — извлечение из изображений программным путем информативных и воспроизводимых текстурных показателей (ТП) пространственной гетерогенности визуализируемого новообразования;

4-й этап — регрессионный анализ отобранных значимых ТП с построением логистической текстурной модели дискриминации и последующей оценкой ее диагностической эффективности и/или прогностической значимости [21] (рис. 3);

5-й этап — ROC (*receiver operating characteristic* — операционная характеристика приемника)-анализ показателя логистической регрессии. В ходе проведения ROC-анализа удается установить дискриминационный порог

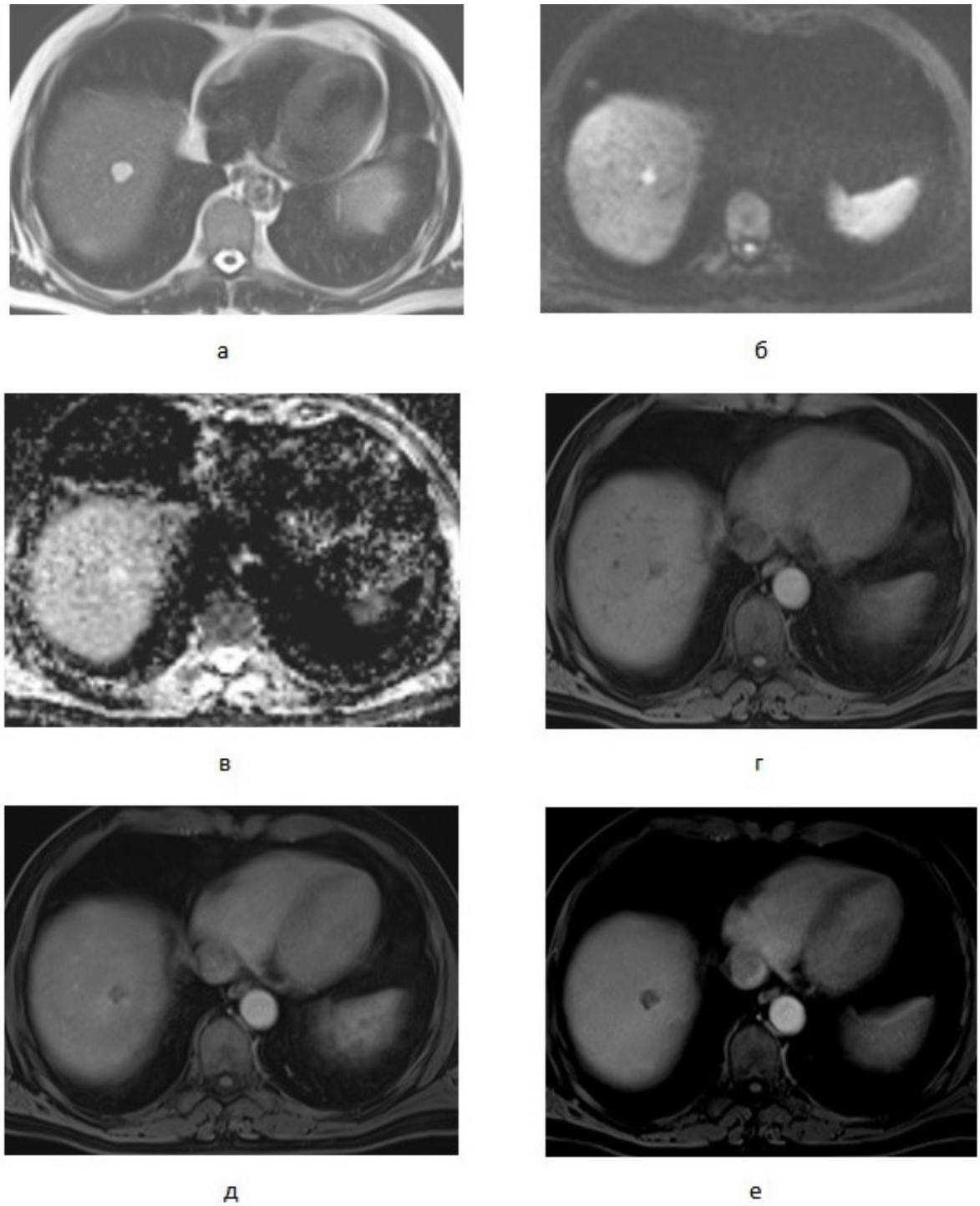


Рис. 1. Получение цифровых медицинских (магнитно-резонансных) изображений и их сохранение в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) — 1-й этап ТА: а — Т2-ВИ; б — ДВИ; в — ИКД-карты; г — Т1-ВИ; д — артериальная фаза; е — равновесная фаза

Fig. 1. Acquisition and DICOM-format (Digital Imaging and Communications in Medicine) storage of medical (magnetic resonance) images as the first stage of texture analysis: a) T2-WI; б) DWI; в) ADC; г) T1-WI; д) arterial phase; e) equilibrium phase

предиктора, что имеет существенное практическое значение, т.к. обеспечивает объективную дифференциацию изучаемых признаков (текстурный индекс вероятности, вычисляемый из логистической текстурной модели) [22].

ТА медицинских изображений проводится с применением автоматизированных способов обработки данных и специализированного программного обеспечения, основанного на методах математической статистики. Единственным этапом, выполняемым врачом-рентгенологом в ручном режиме, является выделение ROI. Извлекаемые путем математических преобразований ТП коррелируют с морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками исследуемой области.

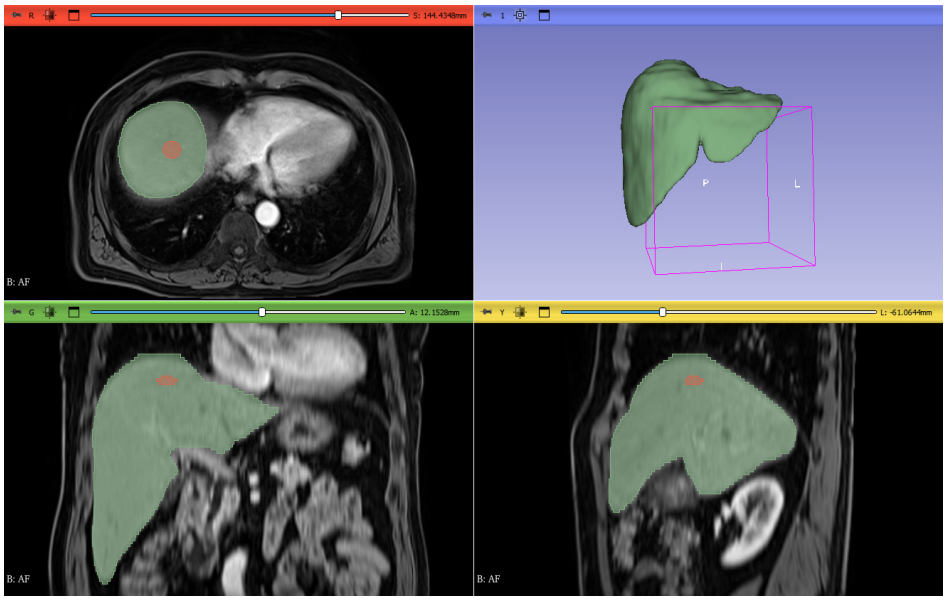


Рис. 2. Трехмерная сегментация МР-изображения ООП с применением ПО 3D Slicer — 2-й этап ТА
Fig. 2. Three-dimensional MR image segmentation of a focal liver lesion using 3D slicer software: The second stage of texture analysis

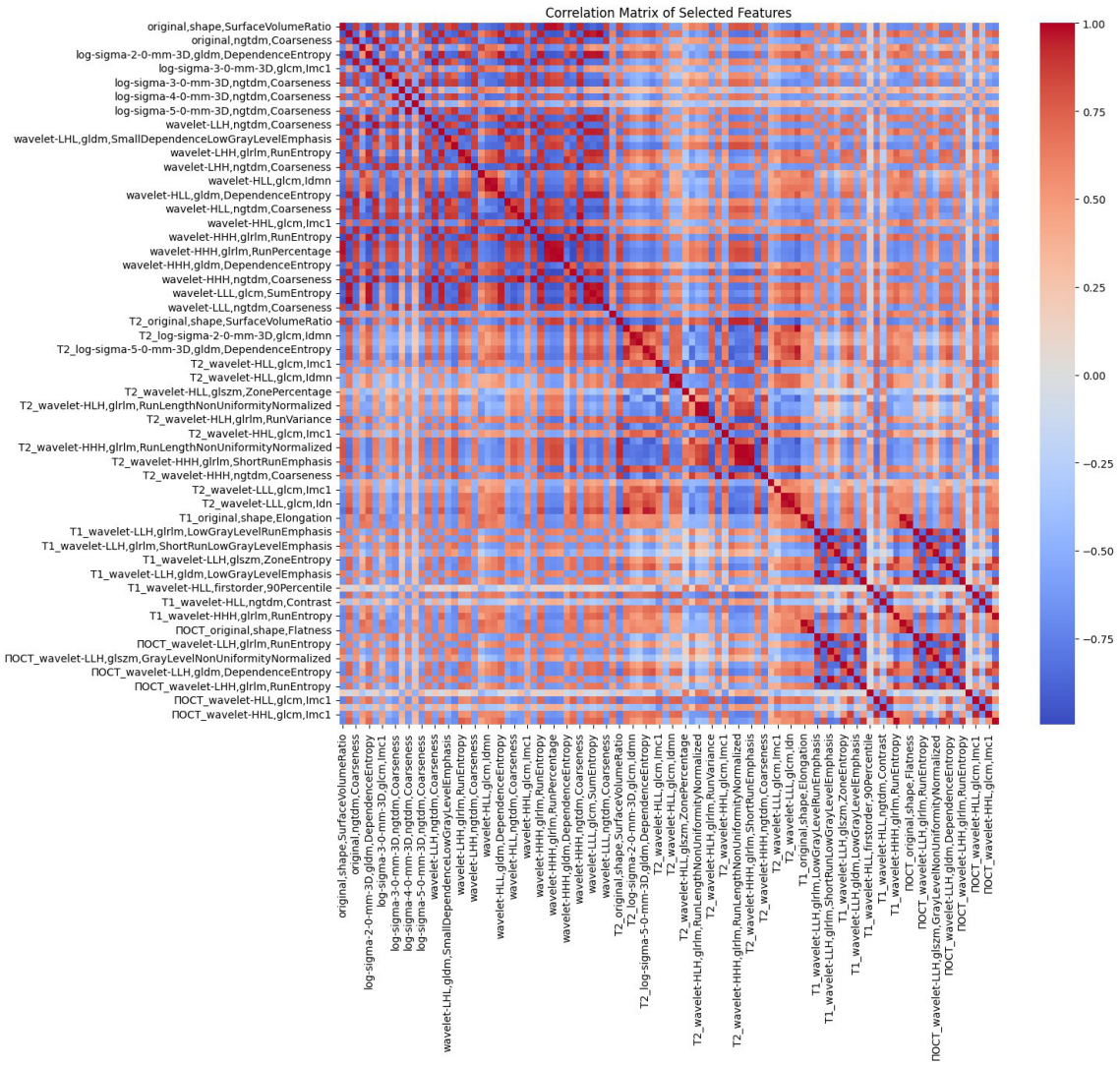


Рис. 3. График 100 радиомических признаков в бинарной модели машинного обучения классификации диспластических и регенераторных узлов, имеющих наибольшую важность для дискриминативной способности модели
Fig. 3. Graph of 100 radiomic features for binary machine learning classification of dysplastic and regenerative nodules ranked by importance for the discriminative ability of the model

Предварительная обработка изображений используется для их гомогенизации. Это особенно актуально при неоднородности выборки, возникающей вследствие выполнения исследований на различных типах оборудования с неодинаковыми параметрами сканирования. Предварительная обработка изображений — важный этап стандартизации исследования и повышения воспроизводимости ТП. Существующие варианты предварительной обработки изображений крайне разнообразны, наиболее часто встречающиеся:

– интерполяция к изотропному вокселю (1 мм^3);

– фильтрация уровней интенсивности;

– дискретизация количества и ширины ячейки (бина);

– комплекс специализированных методов фильтрации (вейвлет-преобразование, фильтрация по алгоритму Лапласа — Гаусса и аналогичные методы) [23].

Методика фильтрации позволяет выявлять скрытые текстурные особенности изображений путем математической обработки исходных значений пикселей/вокселей и последующего извлечения ТП высшего порядка. Применение фильтра Лапласа-Гаусса позволяет эффективно снижать шумовые помехи на диагностических изображениях, а также четко выделять границы новообразований за счет акцентирования на зонах значительного изменения интенсивности МР-сигнала от тканей. Это улучшает визуализацию патологических очагов. Вейвлет-фильтрация основана на применении матриц сложных линейных или радиальных волн. Данный подход позволяет выполнить декомпозицию изображений, селективно извлекая высокочастотные и низкочастотные элементы [3,20,24].

Сегментация медицинского изображения — разметка изображения на множество неперекрывающихся областей, объединение которых представляет собой все изображение — может быть выполнена в ручном, полуавтоматическом или автоматическом режиме, при этом анализировать можно как один срез на уровне наибольшего поперечного сечения образования (двухмерная область интереса, 2D ROI), так и весь объем зоны интереса (трехмерная сегментация, 3D ROI). Следует отметить, что извлекаемые ТП и конечный результат исследования напрямую зависят от качества изображений и сегментации. Включение в ROI артефактов и некоторых морфологических субстратов (кальцинатов, геморрагического содержимого, зон коагуляционного воздействия и т.д.), а также выход за ее пределы искажают истинную картину [23].

Классификация ТП базируется на способе их получения при проведении ТА изображений. Выделяют три основных типа:

– показатели статистики первого порядка, которые рассчитываются при исследовании гистограммы, при этом они не отражают пространственного распределения значений пикселей/вокселей в изображении (среднее, медиана, куртозис, скошенность, энтропия (случайность в значениях уровня серого), средняя интенсивность (среднее значение уровня серого в интересующей области), коэффициент асимметрии (мера скошенности кривой распределения уровня серого), коэффициент эксцесса (мера остроты кривой распределения уровня серого), среднее значение положительных пикселей (*mean value of positive pixels*, MPP), стандартное отклонение (*standard deviation*, SD) (величина, описывающая колебания уровня серого) и др.);

– показатели статистики второго порядка, полученные при *ТА* матрицы изображения, количественно характеризующей пространственное распределение и взаимосвязь между значениями пикселей/вокселей в ROI (матрица длины пробега уровня серого (*gray level run length matrix*, GLRLM) — количество пробегов одинаковой длины уровня серого в интересующей области вдоль определенного угла, матрица совместной встречаемости уровня серого (*gray level co-occurence matrix*, GLCM) — количество совместно встречаемых пикселей/вокселей одного уровня серого на одинаковом расстоянии и под одинаковым углом, матрица различий соседних уровней серого (*neighborhood gray level difference matrix*, NGLDM), матрица протяженности зоны уровня серого (*gray level zone length matrix*, GLZLM) и др.);

– показатели статистики высшего порядка — извлекаются после предварительной обработки изображений с помощью специализированных методов фильтрации. В их основе лежит применение ряда математических операций (вейвлет-фильтра, преобразования Фурье) [7, 20, 21, 25].

Для выполнения ТА разработано несколько программных обеспечений: PyRadiomics, MaZda, MATLAB, 3D Slicer, LIFEx [26] и др.

Основные направления применения ТА

Первые работы российских ученых демонстрировали диагностические возможности ТА при хронической обструктивной болезни легких [27] и остеопорозе [28]. Согласно современным данным, большинство научных работ (свыше 90 %) в области ТА или радиомики сосредоточены на решении задач онкологической диагностики, включая раннее выявление и дифференциальную диагностику ГЦР с другими ООП [3,24].

ТА направлен, главным образом, на изучение одного из ключевых признаков, отражающих

биологический потенциал ЗНО — внутри- и межопухолевой гетерогенности тканей, что делает его схожим с методом виртуальной биопсии [29]. Если биопсия регистрирует гетерогенность только одного анатомического участка и может быть недостаточно информативна ввиду низкой целлюлярности ткани, то радиомика позволяет неинвазивно и комплексно оценить структуру новообразования путем извлечения из медицинских изображений большого числа количественных показателей. Это дает возможность создать представление о пространственной гетерогенности опухоли на неразличимом глазом микроскопическом уровне [26, 30].

Современные исследования демонстрируют высокий диагностический потенциал ТА при ГЦР, что проявляется в следующих ключевых аспектах:

1. Возможность оценки агрессивности опухоли за счет неинвазивного определения степени гистологической дифференцировки ГЦР с последующим прогнозированием течения болезни;
2. Совершенствование дифференциальной диагностики первичного ГЦР и других ООП, среди которых: доброкачественные образования (ГЦА, ФНГ, гемангиома), вторичный злокачественный процесс (метастатическое поражение печени), а также регенераторные и диспластические нодулярные изменения паренхимы печени;
3. Возможность оценки инвазивного потенциала опухоли за счет предсказания микрососудистой инвазии как ключевого фактора прогрессии и важного прогностического критерия при планировании лечения ГЦР;
4. Изучение молекулярно-генетического профиля опухоли в рамках радиогеномных исследований с целью предсказания ответа на терапию и разработки персонализированного подхода при ГЦР [3].

Возможности ТА МР-изображений в определении степени гистологической дифференцировки ГЦР и в прогнозировании течения болезни

Предоперационное определение степени гистологической дифференцировки ГЦР позволяет оценить прогноз заболевания. Так, согласно результатам мета-анализа 114 исследований, низкодифференцированные формы ГЦР статистически достоверно ассоциировались с неблагоприятным прогнозом: со снижением общей выживаемости пациентов и повышением частоты рецидивирования [31]. Степень гистологической дифференцировки опухоли играет также ключевую роль при разработке алгоритмов ведения и лечения пациентов ГЦР. Okusaka T. et al. (2002) [32] в своем исследовании подтвердили необходимость дифференцированного подхода к лечению ГЦР в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Установлено, что пациенты низкодифференцированным ГЦР, независимо от размеров первичного опухолевого очага, нуждаются в увеличении объема оперативного вмешательства за счет выполнения расширенной резекции, а также в повышении частоты послеоперационного мониторинга.

На современном этапе развития онкологии достоверная оценка степени гистологической дифференцировки ГЦР до проведения хирургического лечения возможна исключительно посредством морфологического исследования биоптата, полученного во время чрескожной пункционной биопсии. Однако эта инвазивная диагностическая процедура не всегда возможна и не всегда информативна. Кроме того, у больных с цирротической трансформацией печеночной паренхимы, являющейся основным фактором риска развития ГЦР, проведение чрескожной биопсии печени может привести к геморрагическим осложнениям и диссеминации опухолевых клеток по траектории иглы. В данном контексте существенное значение приобретает возможность неинвазивного определения степени гистологической дифференцировки ГЦР до проведения хирургического лечения с помощью ТА МР-изображений.

На сегодняшний день МРТ является доступным методом диагностики ГЦР. В силу высокого тканевого разрешения этот метод визуализации достаточно информативен для выполнения ТА. Несмотря на потенциальную диагностическую ценность, роль ТА МР-томограмм в оценке степени гистологической дифференцировки ГЦР изучена недостаточно, о чем свидетельствует дефицит подобных публикаций в современной научной литературе.

Ранее предпринимались попытки предоперационного определения степени дифференцировки ГЦР путем оценки ИКД на МРТ. Результаты этих немногочисленных исследований продемонстрировали, что процесс дедифференцировки опухолевых клеток сопровождается прогрессирующим возрастанием ядерно-цитоплазматического соотношения, что приводит к снижению коэффициента диффузии молекул воды в зоне ГЦР. Анализ данных, полученных в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, не подтвердил наличия достоверной корреляции между степенью гистологической дифференцировки ГЦР и показателями ИКД ($r = –0{,}445$, $p = 0{,}127$) [11].

Ряд исследований включал анализ SWI (*susceptibility weighted imaging* — визуализация, взвешенная по восприимчивости)-изображений. Так, Geng Z. et al. (2021) [33] выявили 11 ТП,

позволяющих прогнозировать низкодифференцированную форму ГЦР. Диагностическая значимость полученной модели, оцененная по площади под ROC-кривой (*area under curve*, AUC), составила 0,800, что свидетельствует об ее недостаточно высокой прогностической ценности. Согласно другим научным исследованиям [34, 35], SWI-методика демонстрирует высокую чувствительность в выявлении геморрагического компонента, а также нарушений васкуляризации в очагах ГЦР. Эти патологические изменения ассоциированы с инвазивным характером опухолевого роста и метастатическим процессом, указывают на агрессивное течение заболевания и служат неблагоприятными прогностическими факторами.

Выявление ТП на постконтрастных МР-томограммах характеризовалось более высокой диагностической ценностью. Одной из первых таких работ, посвященных ТА МР-томограмм при ГЦР, было исследование Zhou W. et al. (2017) [36], в котором приняли участие 46 пациентов ГЦР. ТА включал в себя двухмерную сегментацию и проводился на основе нативных Т1 и постконтрастных МР-изображений с ГСКП. При анализе радиомического профиля ГЦР авторам удалось в артериальную фазу МР-исследования идентифицировать два ключевых ТП, обладающих предиктивной значимостью в отношении степени гистологической дифференцировки ГЦР: ТП первого порядка — среднее значение интенсивности пикселей (AUC 0,918) и ТП второго порядка — неоднородность длины пробега уровня серого (*gray-level run-length nonuniformity*, GLN). Значение GLN оценивалось в четырех независимых пространственных направлениях, продемонстрировав следующие значения AUC: 0,846, 0,836, 0,827 и 0,838 соответственно. Полученные результаты указывают на высокую дискриминативную способность указанных текстурных характеристик для неинвазивной оценки степени дифференцировки ГЦР. Более высокое среднее значение интенсивности пикселей при высокодифференцированном ГЦР, по мнению авторов исследования, обусловлено отсутствием центрального некроза, характерного для низкодифференцированных форм. Низкодифференцированные формы ГЦР демонстрировали более высокие показатели GLN по сравнению с опухолями высокой степени дифференцировки. В ходе проведенной работы также было установлено, что процедура нормализации интенсивности МР-изображений оказывает более выраженное воздействие на показатель статистики первого порядка, в то время как ее влияние на ТП второго порядка оказалось ограниченным. Это, вероятнее всего, связано с тем, что показатели статистики второго порядка менее подвержены влиянию помех от артефактов и неоднородностей магнитного поля. Малый размер выборки и отсутствие процедуры валидации результатов были идентифицированы авторами в качестве основных недостатков проведенного исследования.

Feng M. et al. (2020) [37] в своей работе проводили ТА изображений, полученных в ходе мультифазного МР-сканирования (Т2-ВИ и Т1-ВИ с ГСКП в артериальную, портально-венозную и ГБФ), благодаря чему удалось достичь высоких результатов. Модель, построенная авторами на основе ТП, извлеченных из Т2-ВИ, а также из изображений в артериальную и транзиторную фазы, продемонстрировала высокую диагностическую точность в дифференциации ГЦР по степени злокачественности: низко- и умеренно дифференцированных форм (AUC 0,879), низко- и высокодифференцированных форм (AUC 0,812), а также умеренно- и высокодифференцированных форм ГЦР (AUC 0,808). Важно отметить, что в данном исследовании использовалась исключительно 2D-сегментация, что является существенным ограничением.

Диагностическая модель, разработанная Wu M. et al. (2019) [38] для оценки степени дифференцировки опухоли, была основана на 20 ТП-предикторах, извлеченных из Т1-ВИ и Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (AUC 0,742). В работе авторы применяли трехмерную сегментацию и вейвлет-фильтрацию МР-изображений.

В работе Yang X. et al. (2021) [39] для ТА использовались данные трехмерной сегментации Т2-ВИ и постконтрастных Т1-ВИ, полученных в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы. Диагностировать низкодифференцированный ГЦР удалось лишь по одному ТП, который проявил свою значимость исключительно в артериальную фазу. Речь идет о показателе статистики второго порядка GLZLM_LZHGE, значения AUC для которого были 0,623 (тренировочная подгруппа) и 0,576 (тестируемая подгруппа). Авторы предполагают, что относительно низкие значения AUC по сравнению с данными других исследований могли быть обусловлены возможными различиями в параметрах сканирования. Стоит отметить, что в указанной работе методы предварительной обработки изображений не использовались.

Возможности ТА МР-изображений в дифференциальной диагностике ГЦР

Потенциал ТА МР-изображений распространяется на несколько ключевых аспектов диагностики ГЦР. Этот метод позволяет не только определять степень гистологической дифференцировки опухоли, прогнозировать течение болезни, но и успешно проводить дифференциальную диагностику, в частности дифференциацию

раннего ГЦР от регенераторных и диспластических нодулярных изменений паренхимы печени. Согласно данным Zhong X. et al. (2019) [40], диагностическая модель, разработанная на основе ТА Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани (46 очагов ГЦР < 3 см и 27 диспластических узлов), продемонстрировала специфичность 92,6 %. Этот результат был существенно выше, чем при совместной визуальной оценке постконтрастных МР-изображений с ГСКП и ДВИ. Статистически значимых различий в чувствительности между методиками выявлено не было (97,8 против 95,6 %; p = 0,559).

В своем последующем исследовании, опубликованном через два года, Zhong X. et al. [41] провели ТА следующих МР-последовательностей: Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, Т1-ВИ, а также ИКД-карт. В исследование включили 150 пациентов с установленным диагнозом цирроза печени. Для дифференциальной диагностики ГЦР с регенераторными и диспластическими нодулярными изменениями паренхимы печени была разработана диагностическая модель, демонстрирующая высокую точность (AUC 0,917). В окончательную модель вошло восемь ТП: семь показателей статистики второго порядка и один параметр высшего порядка, для вычисления которого потребовалось предварительное вейвлет-преобразование изображений. Распределение этих диагностически значимых параметров по МР-последовательностям было следующим: два параметра были получены при анализе Т1-ВИ, пять — извлечены из Т2-ВИ с жироподавлением, и один показатель был рассчитан на основе анализа ИКД-карт. Сравнительный анализ показал, что диагностическая модель на основе глубокой нейронной сети, разработанная авторами, и шкала визуальной оценки LI-RADS (liver imaging reporting and data system) v2018 продемонстрировали сопоставимые значения чувствительности (93,8 % в обоих случаях). В то же время алгоритм на основе искусственного интеллекта показал превосходство в специфичности, составившей 86,4 % против 81,8 % — у стандартного метода.

Проблема дифференциальной диагностики ГЦР и доброкачественных гиперваскулярных образований печени, к которым относятся ГЦА, ФНГ и гемангиома, широко освещена в научной литературе [8]. Не только начинающему врачу лучевой диагностики, но и врачу-рентгенологу с многолетним опытом работы порой бывает трудно правильно интерпретировать гиперваскулярные образования. Цена ошибки в таких случаях очень велика. В ситуациях подобного рода эффективным решением может стать применение ТА МР-изображений. Согласно результатам многочисленных исследований, данный метод обладает значительными диагностическими преимуществами в сравнении с субъективной визуальной интерпретацией цифровых медицинских данных.

Результаты исследования Stocker D. et al. (2018) [42] свидетельствуют о том, что автоматизированный ТА превосходит визуальную оценку МР-изображений опытными рентгенологами при дифференциальной диагностике ГЦР, ФНГ и ГЦА на фоне неизмененной паренхимы печени. Модель, основанная на 5 показателях статистики первого и второго порядка, полученных из МР-изображений в артериальную фазу контрастирования, достигла AUC 0,92 с чувствительностью 84,1 % и специфичностью 84,9 %, что указывает на ее высокую диагностическую ценность.

Известны работы, в которых выполнялся ТА ДВИ-изображений. В исследовании Wu J. et al. (2019) [43] была предложена диагностическая модель, основанная на количественных показателях Т1-ВИ в фазу и в противофазу, Т2-ВИ и ДВИ, для дифференциальной диагностики ГЦР и гемангиом печени. Модель продемонстрировала высокую эффективность (AUC 0,89). Интересно, что ее диагностическая точность была сопоставима с заключением опытного рентгенолога (AUC 0,908, p > 0,05), однако статистически значимо превосходила результаты визуальной оценки, выполненной начинающим специалистом с двухлетним стажем (AUC 0,702, p < 0,05).

В исследовании Oyama A. et al. (2019) [44] была разработана диагностическая модель, основанная на ТП, извлеченных из нативных 3D Т1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Проанализировав 150 ООП, авторы создали алгоритм, который продемонстрировал высокую дискриминативную способность в дифференциальной диагностике ГЦР и метастазов (AUC 0,95), ГЦР и гемангиом (AUC 0,95). Несколько менее точной оказалась дифференциация метастазов и гемангиом (AUC 0,75). Как отмечено в исследовании, снижение диагностической точности в последнем случае может быть связано с частичным включением в ROI элементов цирротически измененной ткани печени, окружающей опухоль по периферии у пациентов ГЦР, что могло оказать существенное влияние на вычисляемые параметры.

В работе Li Z. et al. (2017) [45] диагностические модели, основанные на ТА МР-изображений, полученных в режиме Т2 SPAIR, продемонстрировали высокую эффективность в дифференциальной диагностике ГЦР, гемангиом и метастатического поражения печени, что подтверждается значениями AUC в диапазоне 0,89–0,91. В качестве основного методологического ограничения своей работы авторы

выделили вынужденное использование двухмерной, а не трехмерной сегментации, что было обусловлено неоптимальными техническими параметрами сканирования (чрезмерно большой толщиной среза и значительным расстоянием между срезами). Для улучшения воспроизводимости результатов, несмотря на использование одного МР-томографа, в исследовании был применен комплекс методов предварительной обработки изображений, включивший нормализацию дискретизации уровня серого и алгоритмы фильтрации изображений.

Методология исследования Liu X. et al. (2021) [46], направленного на дифференциальную диагностику ГЦР, ХЦР и смешанного гепатохолангиоцеллюлярного рака (ГХЦР), включала ТА изображений, полученных с помощью нескольких МР-последовательностей. В работе использовались постконтрастные Т1-ВИ с ГСКП и внеклеточными МР-контрастными веществами, Т2-ВИ SPAIR, ДВИ. Наибольшая диагностическая ценность при дифференциации ГЦР от ГХЦР и ХЦР была достигнута при анализе данных артериальной фазы контрастирования (AUC 0,81). В то же время для отличия ГХЦР от других типов первичных опухолей печени наиболее информативной оказалась поздняя венозная фаза (AUC 0,77).

Возможности ТА МР-изображений в прогнозировании микрососудистой инвазии опухоли

Благодаря ТА удается успешно прогнозировать микрососудистую инвазию опухоли. Chong H.H. et al. (2021) [47] у 356 пациентов с верифицированным ГЦР с солитарным очагом ≤5 см в предоперационном периоде оценили микрососудистую инвазию, а также возможность прогнозирования безрецидивной выживаемости. Для ТА использовали следующие МР-последовательности: ДВИ, Т1-ВИ в артериальную, венозную фазы и ГБФ. В ROI включили: опухоль, перитуморальную зону (≤10 мм) и случайно выбранный участок неизмененной паренхимы печени. Авторы показали, что предоперационная номограмма на основе радиомики с использованием алгоритма машинного обучения «случайный лес» (*random forest*, RF) является независимым предиктором микрососудистой инвазии, а также потенциальным биомаркером прогноза безрецидивной выживаемости у больных ГЦР с солитарным очагом ≤ 5 см.

Высокую эффективность в прогнозировании микрососудистой инвазии (AUC 0,804) продемонстрировала также диагностическая модель, построенная Meng X.P. et al. [48] на основе ТП, извлеченных из МР-изображений.

Возможности ТА МР-изображений при оценке молекулярно-генетических характеристик опухоли

В мировой литературе имеются сообщения о возможном применении ТА с целью неинвазивного прогнозирования иммуноонкологических характеристик ГЦР. Ретроспективное исследование Hectors S.J. et al. (2020) [49] включало 48 пациентов с верифицированным ГЦР. Для ТА применялись Т1-ВИ и ДВИ. Всего было извлечено 218 признаков: 196 текстурных, 14 качественных и 8 количественных. Авторами обнаружена корреляция текстурных характеристик с экспрессией генов иммунотерапевтических мишеней CTLA-4 и PD-1. Таким образом, ТА МР-изображений создает перспективы для прогнозирования экспрессии мишеней иммунотерапии, что может помочь в стратификации пациентов ГЦР для иммунотерапии.

Ограничения, трудности и перспективы применения ТА в повседневной практике

Хотя в настоящее время количество публикаций, демонстрирующих возможности применения ТА МР-изображений для диагностики ГЦР, стабильно увеличивается, его внедрение в повседневную практику остается ограниченным. Основным сдерживающим фактором является отсутствие унифицированных протоколов для проведения ТА, что напрямую сказывается на низкой воспроизводимости методики [3, 7, 20, 50, 51]. На вариабельность результатов влияет множество факторов, включая различия в параметрах сканирования, программном обеспечении, методах обработки изображений (в предварительной обработке, сегментации), а также использование разных МР-последовательностей и фаз контрастирования. Эта гетерогенность подходов существенно осложняет сопоставление и интерпретацию данных, полученных в разных исследованиях.

Высокие показатели диагностической точности, продемонстрированные в некоторых работах, отчасти объясняются применением данных, полученных на одном МР-томографе или на разных аппаратах, но с идентичными протоколами сканирования, в частности, с одинаковой толщиной среза, которая, по данным литературы, оказывает наибольшее влияние на воспроизводимость ТП [20]. В отличие от контролируемых условий исследования, реальная клиническая практика далеко не всегда может обеспечить подобную стандартизацию. Для снижения влияния разнородности данных исследователи применяли методы предварительной обработки МР-изображений, такие как приведение

изображения к изотропному вокселю (1 мм^3), настройка диапазона уровня серого, а также использовали фильтрацию (например, фильтр Лапласа — Гаусса и вейвлет-преобразование). Комплекс этих мер способствовал повышению точности диагностических моделей [3, 38, 52].

При изучении воспроизводимости ТП МР-изображений Wichtmann B.D. et al. (2023) [53] показали, что для получения надежных характеристик параметры настроек предварительной обработки могут разниться в зависимости от типа импульсной последовательности.

В рамках своего исследования Кармазановский Г.Г. и соавт. (2023) [3] провели сравнение воспроизводимости ТП при сегментации МР-изображений ГЦР, выполненной двумя рентгенологами независимо друг от друга, а также изучили возможность улучшения воспроизводимости ТП за счет применения методов предварительной обработки изображений. Всем включенным в исследование пациентам (n = 42) в предоперационном периоде на МР-томографах Philips, Philips Achieva, Philips Prodiva CX, GE, Siemens и Toshiba (Canon) проводили МР-исследования органов брюшной полости с в/в контрастированием, в т.ч. с ГСКП (гадоксетовой кислотой). У всех пациентов ГЦР была выполнена резекция печени. Степень гистологической дифференцировки опухоли определяли в ходе послеоперационного патоморфологического исследования на основании классификации ВОЗ. Этап сегментации опухоли на МР-томограммах выполнялся двумя независимыми экспертами — врачами-рентгенологами, специализирующимися на визуализации органов брюшной полости и имеющими трех- и шестилетний стаж работы. Для ТА использовались данные пяти режимов МР-сканирования: нативных Т1-ВИ, Т2-ВИ, ДВИ со значением b value = 800 с/мм^2, ИКД-карт (b value = 800 с/мм^2), а также постконтрастных Т1-ВИ с жироподавлением, выполненных в отсроченную фазу (на 20-й минуте после в/в болюсного введения ГСКП). Исследование также включало этап предварительной обработки изображений [54]. Методология расчета ТП для всех режимов МР-сканирования включала несколько подходов: без предварительной обработки изображений, с применением заданного размера вокселя (1 мм^3) (RES). Кроме того, для извлечения ТП высшего порядка применялись фильтр Лапласа — Гаусса и три уровня фильтрации изображений (*edge, periodic, reflect*). По завершении этапа сегментации для всех режимов МР-сканирования и всех методов обработки изображений было рассчитано по 124 ТП. Расчет ТП для последующего определения степени гистологической дифференцировки ГЦР осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения — приложения LIFEx (версия v7.3.0, www.lifexsoft.org) [26]. Согласованность данных, полученных от двух независимых рентгенологов, оценивалась по коэффициенту внутриклассовой корреляции (*intraclass correlation coefficient*, ICC) 2-го типа. Уровень согласованности результатов определялся в соответствии со следующими критериями: значения в диапазоне от 0,75 до 0,90 указывали на высокую согласованность, а показатели, превышающие 0,90, свидетельствовали об очень высокой согласованности. Анализ воспроизводимости ТП при сегментации МР-изображений ГЦР, выполненной двумя независимыми рентгенологами, показал следующие результаты: как при отсутствии предварительной обработки изображений, так и при ее использовании (приведении изображений к изотропному вокселю (1 мм^3)) наиболее высокий уровень согласованности данных (ICC > 0,90) был зафиксирован в ГБФ (в 82,2 и 86,6 % случаев соответственно). Благодаря приведению изображений к изотропному вокселю (1 мм^3) удалось также достичь улучшения воспроизводимости ТП для таких МР-последовательностей, как Т2-ВИ и ДВИ. Несмотря на способность фильтра Лапласа-Гаусса идентифицировать дополнительные показатели статистики высшего порядка, воспроизводимость ТП при использовании фильтра Лапласа — Гаусса существенно не отличалась от результатов, полученных при анализе исходных изображений (без применения фильтрации). Минимальные значения воспроизводимости ТП (43,5 %) были зарегистрированы в случаях, когда изображения с ИКД-карт не подвергались никакой предварительной обработке. Таким образом, проведенное исследование позволяет утверждать, что ТА МР-изображений является надежным инструментом для идентификации воспроизводимых ТП. Максимальная эффективность метода достигается при работе с постконтрастными изображениями (включая ГБФ), приведенными к изотропному вокселю (1 мм^3).

Воспроизводимость ТП сильно зависит также от параметров дискретизации уровня серого. К ним относятся: размер ячейки (*bin size*), определяемый при абсолютной дискретизации, и количество уровней серого (*number of grey levels*), задаваемое при относительной дискретизации. Абсолютная дискретизация обеспечивает более высокую воспроизводимость ТП, нежели относительная дискретизация. Однако важно отметить, что различия в значениях параметров дискретизации между изображениями приводят к более значительному снижению воспроизводимости ТП по сравнению с различиями в параметрах сканирования (даже при отсутствии предварительной обработки изображений). Это чрезвычайно важно

для корректного сопоставления результатов независимых исследований. Наибольшую чувствительность к изменению размера ячейки демонстрируют ТП второго порядка.

Как показывают многочисленные работы в области ТА МР-изображений, наиболее часто исследователи прибегали к нормализации уровня серого, которая выполнялась по формуле: $\mu \pm 3\sigma$ (μ — среднее значение серого, σ — стандартное отклонение уровня серого). Наиболее значимое воздействие эта процедура оказывала на показатели статистики первого порядка [36].

Согласно данным литературы, не существует однозначного ответа на вопрос об оптимальной и наиболее информативной фазе сканирования для ТА МР-изображений [20, 51]. Вместе с тем, работы, посвященные оценке степени гистологической дифференцировки ГЦР, демонстрируют высокую диагностическую значимость артериальной фазы контрастного усиления [36, 37, 39, 54].

В научном сообществе продолжается также дискуссия относительно оптимальной МР-последовательности для ТА с целью максимизации количества воспроизводимых ТП [20, 51]. Исследования показывают, что использование постконтрастных изображений значительно улучшает качество диагностических моделей при оценке степени гистологической дифференцировки ГЦР, а также при дифференциации ГЦР от ХЦР и ГХЦР, превосходя по эффективности нативные Т1-ВИ, Т2-ВИ и ДВИ [36, 37, 46]. Вместе с тем, для дифференциальной диагностики ГЦР с регенераторными и диспластическими нодулярными изменениями паренхимы печени, а также с метастазами и гемангиомами, ключевые ТП удается выявить с помощью ТА именно нативных Т1-ВИ и Т2-ВИ [40, 43–45]. Кроме того, перспективным направлением в определении степени злокачественности ГЦР считается применение SWI-изображений [33].

Спорным моментом радиомики является также процесс сегментации. Считается, что полуавтоматическая сегментация информативнее ручной, показывает бóльшую воспроизводимость ТП и снижает временные затраты. Воспроизводимость сегментации может также зависеть и от расположения новообразования [55].

Исторически в радиомике при диагностике ГЦР доминировал метод двухмерной сегментации. Из-за ограничений программного обеспечения анализ часто проводили на одном срезе опухоли с максимальной площадью или на нескольких аксиальных срезах. Современные исследования демонстрируют тенденцию к переходу на трехмерную сегментацию, которая предоставляет более полные данные об архитектонике новообразования. Ключевое преимущество 3D-подхода заключается в значительном увеличении количества направлений для расчета ТП второго порядка — с четырех направлений при 2D-анализе до 13 направлений [56]. Именно трехмерная сегментация стала основным методом в работах, направленных на оценку степени гистологической дифференцировки ГЦР, поскольку она позволяет учесть внутриопухолевую гетерогенность, в отличие от биопсии, предоставляющей информацию лишь об отдельно взятом фрагменте новообразования. Примечательно, что, согласно некоторым данным, в вопросах дифференциальной диагностики ГЦР информативность 2D-сегментации оказалась сопоставимой с 3D-сегментацией [57].

Проблема несогласованности ТП, возникающая при использовании различного программного обеспечения, сужает возможности по взаимозаменяемости программных продуктов и создает препятствия для корректного сравнительного анализа результатов независимых исследований. Пакеты специализированных программ могут разрабатываться для анализа определенного диапазона значений пикселей и для конкретного типа тканей. Таким образом, оценка изображений, выходящих за предполагаемые аналитические рамки, может не отображать истинную текстуру тканей. Для проведения ТА в исследованиях применялось различное специализированное программное обеспечение, включая PyRadiomics, MATLAB и MaZda. Ключевой целью авторских коллективов стала разработка методов стандартизации ТП, извлекаемых при помощи разных программных продуктов. Масштабный эксперимент с участием 24 научных групп позволил унифицировать 169 ТП. Важно отметить, что 164 ТП обладали высокой воспроизводимостью при работе с МР-томограммами [20]. Кроме того, в настоящее время продолжаются научные исследования, целью которых является создание единых стандартов для различных методов фильтрации изображений [58].

Мнения ученых расходятся и в отношении вопросов построения диагностических моделей. Некоторые авторы постулируют, что значимость радиомики в диагностике ГЦР возрастает в случае построения комбинированных моделей, включающих не только ТП, но и демографические, клинические, лабораторные, морфологические и молекулярно-генетические переменные, а также данные нескольких импульсных последовательностей (Т2-ВИ, ДВИ, ИКД и постконтрастных изображений). По их мнению, построение комбинированных прогностических моделей потенциально может способствовать более персонифицированной оценке заболевания. При этом итоговые модели базируются одновременно на ТП первого и второго порядков [51, 59]. В то же

время, в ряде работ среди значимых ТП упоминались лишь показатели первого порядка (куртозис, MPP), извлеченные из изображений без предварительной обработки [50, 60].

Научные изыскания в области ТА МР-томограмм при ГЦР открывают путь к реализации концепции неинвазивной диагностики данного заболевания. В перспективе с помощью ТА станет возможным не только определять степень гистологической дифференцировки ГЦР и прогнозировать течение болезни, но и точно дифференцировать первичный ГЦР от других ООП, среди которых: доброкачественные образования (ГЦА, ФНГ, гемангиома), вторичный злокачественный процесс (метастатическое поражение печени), а также регенераторные и диспластические нодулярные изменения паренхимы печени. Кроме того, методика обещает возможности прогнозирования риска микрососудистой инвазии и анализа молекулярно-генетического профиля опухоли. Приоритетными направлениями для дальнейшего развития ТА МР-изображений представляются международная стандартизация протоколов и масштабные исследования по оценке воспроизводимости метода.

Заключение

Реализация технологии ТА МР-изображений в диагностике ГЦР чрезвычайно важна для современной онкологии. Успешной интеграции радиомики в повседневную практику препятствует ряд методологических трудностей, главными из которых являются отсутствие унифицированного алгоритма проведения ТА и значительная гетерогенность результатов. Разрешение этих вопросов является задачей будущих исследований.

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

Финансирование
Соглашение о предоставлении из федерального бюджета гранта в форме субсидии федеральному государственному бюджетному учреждению «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 апреля 2025 г. № 139-15-2025-008. ИГК 000000Ц313925Р3R0002.
Funding
This work was supported by a federal grant (No. 139-15-2025-008, State Contract ID 000000C313925P3R0002) from the Ministry of Health of the Russian Federation awarded to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology on April 16, 2025.

Участие авторов
Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.
Даренская А.Д. — разработка концепции статьи; обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученного материала; написание, оформление и редактирование статьи; подготовка иллюстративного материала; оформление библиографии; техническая подготовка рукописи;
Медведева Б.М. — разработка концепции статьи; критический анализ с внесением ценного интеллектуального содержания; редактирование статьи; подготовка иллюстративного материала;
Геворкян Т.Г. — утверждение окончательного варианта статьи;
Петровский А.В. — утверждение окончательного варианта статьи;
Молостова Ю.В. — подготовка иллюстративного материала.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
All authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship.
Darenskaya A.D.: Conceptualization, literature review, data analysis and interpretation, writing – original draft, writing – review & editing, visualization, bibliography management, and technical manuscript preparation.
Medvedeva B.M.: Conceptualization, critical revision and valuable intellectual input, article editing, visualization.
Gevorkyan T.G.: Final approval.
Petrovsky A.V.: Final approval.
Molostova J.V.: Visualization.
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.

https://istina.msu.ru/publications/article/742815407/

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023-1075.-DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
2. Hassanipour S., Vali M., Gaffari-Fam S., et al. The survival rate of hepatocellular carcinoma in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *EXCLI J*. 2020; 19:108-130. -DOI: https://doi.org/10.17179/excli2019-1842.
3. Кармазановский Г.Г., Шантаревич М.Ю., Сташкив В.И., Ревишвили А.Ш. Воспроизводимость текстурных показателей КТ- и МРТ-изображений гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация.* 2023; 27(3): 84-93.-DOI: https://doi.org/10.24835/1607-0763-1372.-URL: https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/1372?locale%20=%20ru_RU. [Karmazanovsky G.G., Shantarevich M.Yu., Stashkiv V.I., Revishvili A.Sh. Reproducibility of CT and MRI texture features of hepatocellular carcinoma. *Medical Visualization.* 2023; 27(3): 84-93.-DOI: https://doi.org/10.24835/1607-0763-1372.-URL: https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/1372?locale%20=%20ru_RU (In Rus)].

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 262.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.- ISBN: 978-5-85502-297-1. [The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2024; 262.-URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.-ISBN: 978-5-85502-297-1 (In Rus)].
5. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276.-URL: https://www.oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf.- ISBN: 978-5-85502-298-8. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2024; 276.-URL: https://www.oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf.-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
6. Roberts L.R., Sirlin C.B., Zaiem F., et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018; 67(1):401-421.-DOI: https://doi.org/10.1002/hep.29487.
7. Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Груздев И.С., et al. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии. *Вестник РАМН.* 2022; 77(4): 245-253.-DOI: https://doi.org/10.15690/vramn2053.-URL: https://www.cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-luchevaya-diagnostika-i-intellektualnye-personalizirovannye-tehnologii-v-gepatopankreatologii. [Karmazanovsky G.G., Kondratyev E.V., Gruzdev I.S., et al. Modern radiation diagnostics and intelligent personalized technologies in hepatopancreatology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022; 77(4): 245-253.-DOI: https://doi.org/10.15690/vramn2053.-URL: https://www.cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-luchevaya-diagnostika-i-intellektualnye-personalizirovannye-tehnologii-v-gepatopankreatologii (In Rus)].
8. Медведева Б.М., Даренская А.Д., Молостова Ю.В., Лаптева М.Г. МРТ с гепатотропным контрастным препаратом в дифференциальной диагностике редко встречающейся формы гепатоцеллюлярной карциномы и фокальной нодулярной гиперплазии. Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного конгресса с международным участием «Онкорадиология, лучевая диагностика и терапия»: тезисы. *М*. 2025; 16-17.-URL: https://istina.msu.ru/publications/article/742815407. [Medvedeva B.M., Darenskaya A.D., Molostova Yu.V., Lapteva M.G. MRI with a hepatotropic contrast agent in the differential diagnosis of a rare form of hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia. Proceedings of the VIII All-Russian Scientific and Educational Congress with International Participation "Oncoradiology, radiation diagnostics, and therapy": Abstracts. Moscow: 2025; 16-17.-URL: https://istina.msu.ru/publications/article/742815407 (In Rus)].
9. Vreugdenburg T.D., Ma N., Duncan J.K., et al. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2016; 31(11): 1739-1749.- DOI: https://doi.org/10.1007/s00384-016-2664-9.
10. McInnes M.D., Hibbert R.M., Inácio J.R., Schieda N. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR imaging--a systematic review. *Radiology*. 2015; 277(2): 413-423.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2015142986. Erratum in: Radiology. 2015; 277(3): 927.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2015154033.
11. Ломовцева К.Х., Кармазановский Г.Г. Диффузионно-взвешенные изображения при очаговой патологии печени: обзор литературы. *Медицинская визуализация.* 2015; (6): 50-60.-URL: https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/163/164?locale%20=%20ru_RU. [Lomovtseva K. Kh., Karmazanovsky G.G. Diffusion-weighted imaging of focal liver lesions: Literature review. *Medical Visualization*. 2015; (6): 50-60.-URL: https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/163/164?locale%20=%20ru_RU (In Rus)].
12. Semaan S., Vietti Violi N., Lewis S., et al. Hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis: diagnostic performance of contrast-enhanced CT vs. MRI with extracellular contrast vs. gadoxetic acid. *Eur Radiol*. 2020; 30(2): 1020-1030.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-019-06458-4.
13. An C., Lee C.H., Byun J.H., et al. Intraindividual comparison between gadoxetate-enhanced magnetic resonance imaging and dynamic computed tomography for characterizing focal hepatic lesions: A multicenter, multireader study. *Korean J Radiol*. 2019; 20(12): 1616-1626.-DOI: https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0363.
14. Vernuccio F., Gagliano D.S., Cannella R., et al. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. *Insights Imaging*. 2021; 12(1): 8.-DOI: https://doi.org/10.1186/s13244-020-00928-w.
15. Kitao A., Matsui O., Yoneda N., et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. 2011; 21(10): 2056-2066.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-011-2165-8.
16. Ba-Ssalamah A., Antunes C., Feier D., et al. Morphologic and molecular features of hepatocellular adenoma with gadoxetic acid-enhanced mr imaging. *Radiology*. 2015; 277(1): 104-113.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2015142366.
17. Holzapfel K., Bruegel M., Eiber M., et al. Characterization of small (≤10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol*. 2010; 76(1): 89-95.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.014.
18. Haralick R.M., Shanmugam K., Dinstein I. Textural features for image classification in IEEE transactions on systems, man and cybernetics. 1973; SMC-3(6): 610–21.-DOI: https://doi.org/10.1109/tsmc.1973.4309314.-URL: https://www.haralick.org/journals/TexturalFeatures.pdf.
19. Kumar V., Gu Y., Basu S., et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012; 30(9): 1234-1248.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010.
20. Шантаревич М.Ю., Кармазановский Г.Г. Применение текстурного анализа КТ и МР-изображений для определения степени дифференцировки гепатоцеллюлярного

рака и его дифференциальной диагностики: обзор литературы. *Исследования и практика в медицине*. 2022; 9(3): 129-144.-DOI: https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-10.-URL: https://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/783/501. [Shantarevich M.Yu., Karmazanovsky G.G. Application of texture analysis of CT and MR images to determine the histologic grade of hepatocellular cancer and it's differential diagnosis: a review. *Research and Practical Medicine Journal* (Issled Prakt Med). 2022; 9(3): 129-144.-DOI: https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-10.-URL: https://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/783/501 (In Rus)].

21. Parekh V., Jacobs M.A. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2016; 1(2):207-226.-DOI: https://doi.org/10.1080/23808993.2016.1164013.
22. Nailon W.H. Texture analysis methods for medical image characterisation. *Biomedical Imaging*. 2010; 75-100.-DOI: https://doi.org/10.5772/8912.-URL: https://www.intechopen.com/chapters/10175.-ISBN 978-953-307-071-1.
23. van Timmeren J.E., Cester D., Tanadini-Lang S., et al. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020; 11(1): 91.-DOI: https://doi.org/10.1186/s13244-020-00887-2.
24. Park H.J., Park B., Lee S.S. Radiomics and deep learning: Hepatic applications. *Korean J Radiol*. 2020; 21(4): 387-401.-DOI: https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0752.
25. Jeong W.K., Jamshidi N., Felker E.R., et al. Radiomics and radiogenomics of primary liver cancers. *Clin Mol Hepatol*. 2019; 25(1): 21-29.- DOI: https://doi.org/10.3350/cmh.2018.1007.
26. Nioche C., Orlhac F., Boughdad S., et al. LIFEx: A Freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res*. 2018; 78(16): 4786-4789.-DOI: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0125.
27. Гайдель А.В., Зельтер П.М., Капишников А.В., Храмов А.Г. Возможности текстурного анализа компьютерных томограмм в диагностике хронической обструктивной болезни. *Компьютерная оптика*. 2014; 38(4): 843-850.-URL: https://www.computeroptics.ru/KO/PDF/KO38-4/380439.pdf. [Gaidel A.V., Zelter P.M., Kapishnikov A.V., Khramov A.G. Computed tomography texture analysis capabilities in diagnosing a chronic obstructive pulmonary disease. *Computer Optics*. 2014; 38(4): 843-850.-URL: https://www.computeroptics.ru/KO/PDF/KO38-4/380439.pdf (In Rus)].
28. Гайдель А.В., Первушкин С.С. Исследование текстурных признаков для диагностики заболеваний костной ткани по рентгеновским изображениям. *Компьютерная оптика*. 2013; 37(1): 113-119.-DOI: https://doi.org/10.18287/0134-2452-2013-37-1-113-119.-URL: https://www.computeroptics.ru/KO/PDF/KO37-1/16.pdf. [Gaidel A.V., Pervushkin S.S. Research of the textural features for the bony tissue diseases diagnostics using the roentgenograms. *Computer Optics*. 2013; 37(1): 113-119.-DOI: https://doi.org/10.18287/0134-2452-2013-37-1-113-119.-URL: https://www.computeroptics.ru/KO/PDF/KO37-1/16.pdf (In Rus)].
29. Mayerhoefer M.E., Materka A., Langs G., et al. Introduction to radiomics. *J Nucl Med*. 2020; 61(4): 488-495.-DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893.
30. Lin G., Keshari K.R., Park J.M. Cancer metabolism and tumor heterogeneity: Imaging perspectives using MR imaging and spectroscopy. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017; 2017: 6053879.-DOI: https://doi.org/10.1155/2017/6053879.
31. Martins-Filho S.N., Paiva C., Azevedo R.S., Alves V.A.F. Histological grading of hepatocellular carcinoma-A systematic review of literature. *Front Med* (Lausanne). 2017; 4:193.-DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00193.
32. Okusaka T., Okada S., Ueno H., et al. Satellite lesions in patients with small hepatocellular carcinoma with reference to clinicopathologic features. *Cancer*. 2002; 95(9): 1931-1937.-DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.10892.
33. Geng Z., Zhang Y., Wang S., et al. Radiomics analysis of susceptibility weighted imaging for hepatocellular carcinoma: exploring the correlation between histopathology and radiomics features. *Magn Reson Med Sci*. 2021; 20(3): 253-263.-DOI: https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2020-0060.
34. Chen W., DelProposto Z., Liu W., et al. Susceptibility-weighted imaging for the noncontrast evaluation of hepatocellular carcinoma: a prospective study with histopathologic correlation. PLoS One. 2014; 9(5): e98303.-DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098303.
35. Yang S., Lin J., Lu F., et al. Use of ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhanced susceptibility weighted imaging and mean vessel density imaging to monitor antiangiogenic effects of sorafenib on experimental hepatocellular carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017; 2017: 9265098.-DOI: https://doi.org/10.1155/2017/9265098.
36. Zhou W., Zhang L., Wang K., et al. Malignancy characterization of hepatocellular carcinomas based on texture analysis of contrast-enhanced MR images. *J Magn Reson Imaging*. 2017; 45(5): 1476-1484.-DOI: https://doi.org/10.1002/jmri.25454.
37. Feng M., Zhang M., Liu Y., et al. Texture analysis of MR images to identify the differentiated degree in hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 611.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-020-07094-8.
38. Wu M., Tan H., Gao F., et al. Predicting the grade of hepatocellular carcinoma based on non-contrast-enhanced MRI radiomics signature. *Eur Radiol*. 2019; 29(6): 2802-2811.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-018-5787-2.
39. Yang X., Yuan C., Zhang Y., Wang Z. Magnetic resonance radiomics signatures for predicting poorly differentiated hepatocellular carcinoma: A SQUIRE-compliant study. *Medicine* (Baltimore). 2021; 100(19): e25838.-DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025838.
40. Zhong X., Tang H., Lu B., et al. Differentiation of small hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules in cirrhotic liver: Texture analysis based on MRI improved performance in comparison over gadoxetic acid-enhanced MR and diffusion-weighted imaging. *Front Oncol*. 2020; 9: 1382.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01382.
41. Zhong X., Guan T., Tang D., et al. Differentiation of small (≤3 cm) hepatocellular carcinomas from benign nodules in cirrhotic liver: the added additive value of MRI-based radiomics analysis to LI-RADS version 2018 algorithm. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21(1): 155.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12876-021-01710-y.
42. Stocker D., Marquez H.P., Wagner M.W., et al. MRI texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver. *Heliyon*. 2018; 4(11): e00987.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00987.
43. Wu J., Liu A., Cui J., et al. Radiomics-based classification of hepatocellular carcinoma and hepatic haemangioma on precontrast magnetic resonance images. *BMC Med Imaging*. 2019; 19(1):23.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-019-0321-9.
44. Oyama A., Hiraoka Y., Obayashi I., et al. Hepatic tumor classification using texture and topology analysis of non-con-

trast-enhanced three-dimensional T1-weighted MR images with a radiomics approach. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 8764. -DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-45283-z.

45. Li Z., Mao Y., Huang W., et al. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images. *BMC Med Imaging*. 2017; 17(1): 42.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12880-017-0212-x.
46. Liu X., Khalvati F., Namdar K., et al. Can machine learning radiomics provide pre-operative differentiation of combined hepatocellular cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma to inform optimal treatment planning? *Eur Radiol*. 2021; 31(1):244-255.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-020-07119-7.
47. Chong H.H., Yang L., Sheng R.F., et al. Multi-scale and multi-parametric radiomics of gadoxetate disodium-enhanced MRI predicts microvascular invasion and outcome in patients with solitary hepatocellular carcinoma ≤ 5 cm. *Eur Radiol*. 2021; 31(7): 4824-4838.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-020-07601-2.
48. Meng X.P., Wang Y.C., Zhou J.Y., et al. Comparison of MRI and CT for the prediction of microvascular invasion in solitary hepatocellular carcinoma based on a non-radiomics and radiomics method: Which imaging modality is better? *J Magn Reson Imaging*. 2021; 54(2): 526-536.-DOI: https://doi.org/10.1002/jmri.27575.
49. Hectors S.J., Lewis S., Besa C., et al. MRI radiomics features predict immuno-oncological characteristics of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 2020; 30(7):3759-3769.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-020-06675-2.
50. Ibrahim A., Primakov S., Beuque M., et al. Radiomics for precision medicine: Current challenges, future prospects, and the proposal of a new framework. *Methods*. 2021; 188:20-29. -DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.05.022.
51. Молостова Ю.В., Медведева Б.М., Геворкян Т.Г., et al. Подбор оптимальных импульсных последовательностей и фаз контрастирования МРТ-исследования для радиомического анализа в диагностике раннего гепатоцеллюлярного рака. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2025; 8(1): 57-64.-DOI: https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-57-64.-URL: https://www.oncoradjournal.ru/jour/article/view/419. [Molostova I.V., Medvedeva B.M., Gevorkyan T.G., et al. Selection of optimal pulse sequences and enhancement phases of MRI study for radiomics analysis in the diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2025; 8(1): 57-64.-DOI: https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-57-64.-URL: https://www.oncoradjournal.ru/jour/article/view/419 (In Rus)].
52. Liu X., Jiang H., Chen J., et al. Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Transpl*. 2017; 23(12): 1505-1518.-DOI: https://doi.org/10.1002/lt.24867.
53. Wichtmann B.D., Harder F.N., Weiss K., et al. Influence of image processing on radiomic features from magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2023; 58(3): 199-208.-DOI: https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000921.
54. Mao B., Zhang L., Ning P., et al. Preoperative prediction for pathological grade of hepatocellular carcinoma via machine learning-based radiomics. *Eur Radiol*. 2020; 30(12): 6924-6932.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-020-07056-5.
55. Park J.E., Park S.Y., Kim H.J., Kim H.S. Reproducibility and generalizability in radiomics modeling: Possible strategies in radiologic and statistical perspectives. *Korean J Radiol*. 2019; 20(7): 1124-1137.-DOI: https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0070.
56. Rogers W., Thulasi Seetha S., Refaee T.A.G., et al. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *Br J Radiol*. 2020; 93(1108): 20190948.-DOI: https://doi.org/10.1259/bjr.20190948.
57. Mokrane F.Z., Lu L., Vavasseur A., et al. Radiomics machine-learning signature for diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with indeterminate liver nodules. *Eur Radiol*. 2020; 30(1): 558-570.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00330-019-06347-w.
58. Zwanenburg A., Vallières M., Abdalah M.A., et al. The image biomarker standardization initiative: Standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology*. 2020; 295(2): 328-338.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145.
59. Aerts H.J. The potential of radiomic-based phenotyping in precision medicine: A review. *JAMA Oncol*. 2016; 2(12): 1636-1642.-DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.2631.
60. Yip S.S., Aerts H.J. Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol*. 2016; 61(13): R150-66.-DOI: https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/R150.

Поступила в редакцию / Received 11.06.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 01.07.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Дмитриевна Даренская / Anna D. Darenskaya / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-6505-2202; eLibrary SPIN: 1826-0927; Author ID (Scopus): 966729.

Бэла Михайловна Медведева / Bela M. Medvedeva / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1779-003X; eLibrary SPIN: 1160-2169; Author ID (Scopus): 583878.

Тигран Гагикович Геворкян / Tigran G. Gevorkyan / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0008-3486-302X; eLibrary SPIN: 6325-5557; Author ID (Scopus): 984954.

Александр Валерьевич Петровский / Alexander V. Petrovsky / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7514-280X; eLibrary SPIN: 5441-2747; Author ID (Scopus): 36949543000.

Юлия Викторовна Молостова / Iuliia V. Molostova / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9692-116X; eLibrary SPIN: 6514-3194; Author ID (Scopus): 1264539.

Вопросы онкологии, 2025. Том 71, № 6
УДК 616.24-006
DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2316

© *Д.Т. Кабирова, И.Л. Липская, Г.Г. Прохоров, И.А. Буровик, Е.В. Левченко*

Криоаблация первичных и метастатических опухолей легкого — современный взгляд на проблему

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

© *Diana T. Kabirova, Irina L. Lipskaya, Georgiy G. Prokhorov, Ilya A. Burovik, Evgeny V. Levchenko*

Cryoablation for Primary and Metastatic Lung Tumors: A Contemporary Perspective

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

Лечение злокачественных новообразований легкого — актуальная проблема современной онкологии. Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности, метастатическое поражение легких встречается у 20–45 % больных онкологическими заболеваниями. Несмотря на достигнутый прогресс в комплексном лечении злокачественных новообразований, существует необходимость в разработке новых методик, поскольку существующие методы либо не могут быть применены в определенных случаях, либо не обеспечивают достаточной эффективности. В данном обзоре литературы представлены основные исследования, посвященные криоаблации в лечении первичных и метастатических опухолей легкого, как в целях достижения локального контроля над заболеванием, так и с паллиативной и симптоматической целью, методологическим особенностям, наблюдаемым и ожидаемым осложнениям, методам их купирования, избранным вопросам криоиммунологии. Исходя из представленных исследований, можно сделать вывод о безопасности, возможности применения метода как с целью достижения циторедукции, так и с паллиативной целью, особенно у пациентов, которым противопоказаны оперативное лечение и лучевая терапия. Представленные криоиммунологические исследования являются перспективным направлением для дальнейшего изучения комбинированного воздействия низкотемпературных методик и современных иммуноонкологических препаратов. Ограничением исследований, представленных в данном обзоре, является низкая степень доказательности, отсутствие прямого сравнения с другими методами локального воздействия, что не позволяет достоверно судить об эффективности данной технологии и онкологических результатах ее применения.

Ключевые слова: криохирургия; криоаблация; метастазы; рак легкого

Для цитирования: Кабирова Д.Т., Липская И.Л., Прохоров Г.Г., Буровик И.А., Левченко Е.В. Криоаблация первичных и метастатических опухолей легкого — современный взгляд на проблему. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(6): 1477-1489.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2316

Malignant lung tumors represent a significant challenge in contemporary oncology. Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality globally, while pulmonary metastases develop in 20–45 % of all cancer patients. Despite advances in multimodal cancer therapy, there remains a compelling need for novel treatment approaches, as conventional methods are either unsuitable for certain patients or demonstrate limited efficacy in specific clinical scenarios. This comprehensive literature review examines key studies on cryoablation for both primary and metastatic lung tumors, focusing on its applications for local disease control, palliation, and symptomatic management. The analysis encompasses technical methodologies, observed and anticipated complications with corresponding management strategies, and selected aspects of cryoimmunology. Current evidence indicates cryoablation is a safe and feasible modality for both cytoreductive and palliative purposes, particularly for patients ineligible for surgery or radiation therapy. Emerging cryoimmunology research presents promising avenues for investigating synergistic effects between cryoablation and modern immuno-oncological agents. Important limitations of existing studies include low evidence levels and absence of direct comparisons with other local therapies, preventing definitive conclusions regarding its comparative effectiveness and oncological outcomes.

Keywords: cryosurgery; cryoablation; metastases; lung cancer

For Citation: Diana T. Kabirova, Irina L. Lipskaya, Georgiy G. Prokhorov, Ilya A. Burovik, Evgeny V. Levchenko. Cryoablation for primary and metastatic lung tumors: A contemporary perspective. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(6): 1477-1489.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2316

✉ Контакты: Кабирова Диана Тимуровна, musinadiana777@mail.ru

Введение

Первичный рак легкого и метастатическое поражение легкого при опухолях различных локализаций являются актуальной проблемой современной онкологии. По данным GLOBOCAN, в 2022 г. рак легкого занимает первое место как по заболеваемости (2,5 млн, 12,4 %), так и по смертности (1,8 млн, 18,7 %) [1]. Метастазы в легкое имеют 20–45 % пациентов среди общей популяции больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) [2]. При этом у 15–20 % пациентов метастазы в легкое имеют симптомный характер [3]. Особенно высока распространенность метастатического поражения легкого при колоректальном раке (14 %), меланоме (70 %), остеогенной саркоме (38–95 %), саркомах мягких тканей (66 %), раке почки (55–75 %) [3].

Результаты комплексного лечения первичного рака легкого были значимо улучшены с разработкой иммунологических и таргетных препаратов, широким распространением современных методик лучевой терапии (ЛТ). Хирургическое лечение остается стандартом при ранних стадиях и местнораспространенном раке после неоадъювантного системного лечения. Основным методом лечения ЗНО различных локализаций при метастатическом поражении легкого является системная терапия, но в ряде случаев для повышения выживаемости или с паллиативной целью могут быть применены методы локального лечения. Однако системное, хирургическое лечение и лучевая терапия имеют ограничения, в некоторых случаях ни одна из перечисленных опций не применима, что обусловливает необходимость поиска новых подходов для данной категории больных.

Минимально инвазивные методики лечения опухолей легких включают радиочастотную (РЧА), микроволновую (МВА), криоаблацию (КА).

В данной работе будут рассмотрены основные исследования, посвященные месту криоаблации в лечении первичных и метастатических опухолей легкого, как в целях достижения локального контроля над заболеванием, так и с паллиативной и симптоматической целью, методологическим особенностям, наблюдаемым и ожидаемым осложнениям манипуляции и методам их купирования, избранным вопросам криоиммунологии, касающимся опухолей торакальной локализации.

Ограничения современных методов локального и системного лечения опухолей легкого

В рамках комплексного подхода к лечению первичного рака легкого в зависимости от распространенности процесса, функционального статуса пациента и молекулярно-биологических особенностей опухоли применяются как хирургическое лечение, химиотерапия и лучевая терапия, так и современные иммуноонкологические и таргетные препараты. Метастатическое поражение легкого при опухолях других локализаций является признаком генерализованного онкологического процесса. Системная терапия в большинстве случаев является стандартом лечения при распространенном заболевании, однако выживаемость пациентов с метастатическим поражением легкого при использовании только системной терапии для некоторых локализаций значимо ниже, чем при сочетании современных методов системного и локального лечения. Несмотря на многообразие локальных методов в современной литературе в основном рассматривается вопрос легочной метастазэктомии и стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) [4], которые уже включены в клинические рекомендации по лечению различных злокачественных опухолей.

Основными ограничениями системных методов терапии являются резистентность опухолевых клонов, приобретаемая в процессе лечения, непереносимая токсичность при неэффективности более безопасных препаратов и схем, неудовлетворительное функциональное состояние пациента, что в ряде случаев делает локальные методы единственной опцией специализированного лечения для пациентов.

Основные ограничения хирургического метода связаны с функциональной переносимостью оперативного вмешательства. Тяжесть общего состояния, тяжелое течение и высокие риски декомпенсации сопутствующей патологии ограничивают возможности общей анестезии. Кроме того, оперативное вмешательство сопряжено с редукцией легочных объемов, что снижает функциональный статус пациента. Выполнение повторных вмешательств при возникновении новых и рецидивных очагов, не имеет достаточной доказательной базы, сопряжено с высоким хирургическим и анестезиологическим риском, усугублением дыхательной дисфункции с каждым следующим вмешательством [5].

В некоторых случаях опухолевый процесс признается нерезектабельным интраоперационно, а лучевая и системная терапия имеют ограниченную эффективность в устранении обструкции дыхательных путей, купировании симптомов опухолевого процесса.

В случае низких функциональных резервов, не позволяющих выполнить оперативное вмешательство, пациентам рекомендуется проведение СТЛТ, однако данный метод имеет ограничения по максимальному размеру, расположению очагов, не может применяться повторно в случае

рецидива или нового очага поражения в облученной зоне, а также приводит к редукции легочных объемов [6].

Особенностью минимально инвазивных методов лечения метастатического поражения легкого является возможность выполнения вмешательств под местной анестезией, отсутствие влияния на функцию внешнего дыхания, сопоставимая с СТЛТ и метастазэктомией частота рецидивов с возможностью повторного применения указанных методик. Криодеструкция является перспективным методом, обладающим всеми вышеперечисленными достоинствами.

Методы криоаблации в торакальной онкологии

При злокачественных заболеваниях легких возможны следующие подходы к выполнению криоаблации:

1. Открытое/видеоассистированное оперативное вмешательство с интраоперационным введением криозонда в легкое с целью аблации интрапаренхиматозных опухолевых узлов под контролем зрения/торакоскопической оптики.
2. Открытое/видеоассистированное оперативное вмешательство с аппликационным воздействием на субплевральные очаги под контролем зрения/торакоскопической оптики.
3. Минимально инвазивная трансторакальная пункционная криоаблация под КТ-навигацией.
4. Эндобронхиальная криоаблация экзофитных опухолей бронхов.

Открытые и видеоассистированные оперативные вмешательства применяются в основном с паллиативной целью, когда распространенность заболевания превышает данные предоперационных методов обследования. В литературе представлено исследование [7], посвященное криоаблации рака легкого при эксплоративной торакотомии у 15 пациентов (девять — с IIIB, четыре — с IV стадиями, два — с обширным поражением междолевой щели, функционально не переносящие пневмонэктомию), с 5-миллиметровым отступом от границы опухоли, механической некрэктомией интраоперационно. Показано улучшение показателей объёма форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ1 (+8,3 %), форсированной жизненной ёмкости лёгких — ФЖЕЛ (+7,2 %), индекса Карновского (с 68 до 78), отмечено снижение выраженности кашля, одышки и кровохарканья. Семь пациентов после вмешательства получили курс лучевой терапии (ЛТ), один пациент получил послеоперационный курс химиолучевой терапии (ХЛТ), одно-, двух- и пятилетняя выживаемость составила 50 %, 25 % и 6 %.

Бронхоскопическая криоаблация применяется, в основном, для купирования симптоматической обструкции дыхательных путей [8]. Альтернативные методы включают: электрокоагуляцию, брахитерапию, аргоноплазменную коагуляцию, фотодинамическую терапию и установку стента. Данные локальные методы лечения также направлены на реканализацию дыхательных путей и облегчают симптомы.

Среди опубликованных данных имеются немногочисленные работы по изучению криоаблации неинвазивного рака бронхов в ограниченных выборках пациентов. Так, в исследовании M. Noppen с соавт. [9] бронхоскопическая криоаблация (БКА) выполнена четырем пациентам. Рецидивы наблюдались в половине случаев: у одного пациента повторная БКА после рецидива выполнялась через 4 и 12 мес., у двух пациентов — через 6 мес. В исследовании N. Deygas и соавт. [10] у 35 пациентов с ранней поверхностной бронхогенной карциномой с целью радикального лечения выполнялась БКА. Показатель полного ответа как через один месяц, так и через один год составил 91 %. Местный рецидив наблюдался в течение четырех лет у 10 пациентов (28 %).

Чрескожная криоаблация (ЧКА), наряду с такими методиками как РЧА, МВА, относится к интервенционным минимально инвазивным методам. При данном типе вмешательства введение криозонда в опухолевый очаг происходит через прокол грудной стенки под КТ-навигацией. Основным показанием является невозможность применения стандартных методов лечения при наличии показаний для локального контроля заболевания. Данный метод может применяться при распространенном раке, который считается нерезектабельным из-за размера и расположения опухоли [11].

Также ЧКА может стать методом выбора при центральных опухолях в связи с устойчивостью тканей с преимущественно коллагеновой структурой к воздействию низких температур. При этом нежелательно подвергать криоаблации опухоли на расстоянии менее одного см от ворот легкого из-за близости крупных сосудов, ответственных за эффект теплоотвода, а также из-за риска повреждения кровеносных сосудов и образования псевдоаневризм [12].

К преимуществам ЧКА под КТ-навигацией относится возможность визуализации ледяной сферы на КТ, минимальная травматизация пациента, совместимость с другими методами лечения [13]. Для выполнения криоаблации не установлены минимальные значения ОФВ1 или диффузионной способности легких (Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide — DLCO), оперативные вмешательства, в свою

очередь, функционально непереносимы при резком снижении указанных показателей. Однако при массивном интерстициальном поражении легкого, выраженной буллезной эмфиземе, сопутствующих заболеваниях, сопровождающихся сердечной и легочной недостаточностью ЧКА сопряжена с высоким риском развития пневмоторакса, что должно учитываться при планировании вмешательства и может служить ограничением для применения методики. Кроме того, переносимость процедуры может быть ограничена необходимостью нахождения в горизонтальном положении на КТ-платформе в течение 1–2 ч.

Криоаблация в лечении первичного рака легкого

Данные о лечении локализованного первичного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием интервенционных технологий в мировой литературе ограничены.

В ретроспективном когортном исследовании с участием 101 пациента криоаблация жидким азотом проводилась при НМРЛ стадии T1N0M0. С целью профилактики кровохарканья при опухолях вблизи ворот легкого за день до процедуры устанавливался бронхоблокатор, для профилактики пневмоторакса вводился фибриновый клей или 33 % н-бутил-2-цианоакрилат по ходу зонда. Критерии включения: индекс коморбидности Чарльсона ≥ 3, ОФВ1/ФЖЕЛ < 70 %, возраст ≥ 80 лет, множественный рак легких, анамнез хирургического вмешательства на грудной клетке, интерстициальная пневмония. 76 % пациентов обратились с просьбой о проведении криоаблации независимо от наличия индекса коморбидности < 3. У 10 пациентов наблюдались местные рецидивы от 3 до 48 мес. после криоаблации. Наилучшие показатели местного контроля и безрецидивной выживаемости продемонстрированы для опухолей < 1,8 см [14].

Данные нескольких исследований криоаблации при лечении как первичного рака легкого, так и метастатического поражения легких, в которых сообщалось о взаимосвязи между размером опухоли и частотой рецидивов суммированы в табл. 1.

В ретроспективном исследовании с наиболее длительным периодом наблюдения оценивались онкологические результаты криоаблации НМРЛ I стадии у 45 пациентов. Очаги имели средний диаметр 0,5–1,9 см. Общая пятилетняя выживаемость составила 67,8 %, пятилетняя опухоль-специфическая выживаемость — 56,6 %, пятилетняя выживаемость без прогрессирования — 87,9 % [18].

В другом ретроспективном исследовании криоаблации в первичном лечении НМРЛ I стадии у 22 неоперабельных пациентов (индекс Чарльсона ≥ 3) с 34 опухолями (средний размер — 1,4 см) с периодом наблюдения более года выполнено 25 сеансов криоаблации. Локальный рецидив наблюдался в одном случае (3 %). Общая двух- и трехлетняя выживаемость (ОВ) составила 88 и 88 % соответственно. Безрецидивная двух- и трехлетняя выживаемость (БРВ) составила 78 и 67 % соответственно [19].

В исследовании A. Zemlyak с соавт. [20] продемонстрирована сопоставимая выживаемость после сублобарных резекций и аблационной терапии в течение трехлетнего периода наблюдения. Таким образом, аблационная терапия представляется разумной альтернативой у пациентов, которым не подходит хирургическое вмешательство.

С другой стороны, по мнению всех авторов основным недостатком аблативных технологий

Таблица 1. Взаимосвязь размера очага и безрецидивной выживаемости в зоне криоаблации

Исследование	Природа очага	Результаты
Yashiro H. et al., 2013 [15]	- рак легкого (11) - метастазы (199)	Трехлетняя безрецидивная выживаемость < 2 см — 84 %, при опухолях > 2 см — 70 %
McDevitt J.L. et al., 2016 [16]	- рак легкого (25) - метастазы (22)	Опухоли > 3 см имеют больший риск локального рецидива
Lyons G.R. et al., 2018 [17]	- рак легкого (13) - метастазы (54)	Локальный контроль наблюдается в 100 % опухолей < 1,0 см (n = 25)

Table 1. Relationship between tumor size and disease-free survival following cryoablation

Clinical Study	Tumor Characteristics	Key Findings
Yashiro H., et al. 2013 [15]	- Primary (n = 11) - Metastatic (n = 199)	3-year local progression-free rate: Size < 2 cm: 84 % Size ≥ 2 cm: 70 %
McDevitt J.L., et al. 2016 [16]	- Primary (n = 25) - Metastatic (n = 22)	Increased local recurrence risk for tumors > 3 cm
Lyons G.R., et al. 2018 [17]	- Primary (n = 13) - Metastatic (n = 54)	100 % local control rate for tumors < 1.0 cm (n = 25)

является невозможность выполнения лимфодиссекции. В исследовании Д.Г. Королева с соавт. показано, что сочетание РЧА новообразования легкого с лучевой терапией на зону аблации и регионарные лимфатические узлы показывает более высокие результаты, по сравнению с РЧА в монорежиме (показатели одно- и пятилетней общей выживаемости для группы РЧА+ЛТ и группы РЧА составляют 100 % и 43 %; 78 % и 24 % соответственно) [21]. Рассмотренное исследование указывает на перспективность комбинированного подхода — сочетания аблативных технологий и лучевой терапии для достижения локального контроля как над первичной опухолью, так и над регионарными лимфатическими узлами.

Некоторые исследования посвящены сравнительному анализу ЧКА с другими минимально-инвазивными методиками в лечении первичного рака легкого. Так, при сравнении ЧКА с МВА продемонстрирована сопоставимая эффективность при менее выраженном болевом синдроме после криоаблации [22, 23], однако с увеличением размеров опухоли МВА превосходит ЧКА по эффективности [23]. В последнем мета-анализе, посвященном сопоставлению эффективности криоаблации и РЧА при лечении НМРЛ показано, что криоаблация превосходит РЧА с точки зрения трехлетней безрецидивной выживаемости ($p = 0,003$), частоты осложнений ($p < 0,00001$), частоты рецидивов ($p = 0,05$) [24].

Поскольку большинство представленных исследований имеют ретроспективный обсервационный дизайн с относительно коротким периодом наблюдения и подвержены множественным систематическим ошибкам, необходимы дальнейшие исследования для более достоверных результатов.

Криоаблация при метастатическом поражении легкого

Исследования криодеструкции с циторедуктивной целью при метастатическом поражении легкого носят, в основном, характер одноцентровых ретроспективных, однако эффективность и безопасность криодеструкции для лечения метастатического поражения легкого изучались и в двух проспективных многоцентровых исследованиях.

Первым исследованием, показавшим безопасность и эффективность методики, было проспективное исследование SOLSTICE II фазы [25], в котором наблюдение за 128 пациентами проводилось в течение двух лет. В проспективном исследовании ECLIPSE I фазы наблюдение за 40 пациентами проводилось в течение пяти лет для выявления долговременных результатов проводимого лечения [26]. В табл. 2 суммированы основные онкологические результаты обозначенных исследований,.

В исследовании ECLIPSE 78,2 % пациентов, выживших через пять лет наблюдения, не имели признаков прогрессирования. Важным выводом данного исследования является возможность предоставления пациенту «химиотерапевтических каникул». Одногодичная выживаемость без системной терапии составила 79,9 %, трехлетняя — 51,1 %, пятилетняя — 35,3 %. При этом оценка качества жизни (ECOG) не имела статистически значимых различий в течении пяти лет наблюдения [26].

Важным показателем эффективности локального метода лечения злокачественных опухолей является частота рецидивов. В исследовании ECLIPSE рецидив в зоне криоаблации через три года наблюдался в 10,7 % случаев, через

Таблица 2. Онкологические результаты многоцентровых проспективных исследований

Показатель	Исследование	N	1 год	2 года	3 года	5 лет
Безрецидивная выживаемость	SOLSTICE [25]	128	91,1 %	84,4 %		
	ECLIPSE [26]	40			87,9 %	79,2 %
Общая выживаемость	SOLSTICE [25]	128	97,6 %	86,6 %		
	ECLIPSE [26]	40	97,5 %	84,3 %	63,2 %	46,7 %

Table 2. Multicenter prospective clinical trial outcomes

Result	Clinical Trial	Patients (N)	1-Year Rate	2-Year Rate	3-Year Rate	5-Year Rate
Overall Local Progression-Free Survival	SOLSTICE [25]	128	91.1 %	84.4 %		
	ECLIPSE [26]	40			87.9 %	79.2 %
Overall Survival	SOLSTICE [25]	128	97.6 %	86.6 %		
	ECLIPSE [26]	40	97.5 %	84.3 %	63.2 %	46.7 %

пять лет — в 21,8 % случаев. Новые метастазы возникли у 33 % пациентов через три года, у 42 % пациентов — через пять лет [26]. В другом исследовании вероятность рецидива через один год, два и три года составила 11,4 %, 11,4 % и 38,1 % соответственно [17].

По данным различных исследований факторами риска рецидива являются размер узлов 1,0 см и более [27], количество очагов — более 3 [17], сосуд — диаметром более 3 мм на расстоянии менее 3 мм от края метастаза [15]. Вероятность рецидива не коррелировала с гистологической формой первичной опухоли, локализацией новообразования, особенностями процедуры [17].

Сравнительные исследования эффективности криоаблации и других методов лечения не проводились. Для ознакомления в табл. 3 суммированы результаты некоторых исследований, посвященных различным вариантам локального лечения метастазов колоректального рака (КРР) в легкие.

Криоаблация в паллиативной помощи больным с опухолями торакальной локализации

Паллиативная и симптоматическая помощь онкологическим больным является важной частью процесса оказания медицинской помощи. Симптоматические криохирургические вмешательства при торакальной локализации ЗНО проводятся с целью обезболивания, реканализации бронхиального дерева, купирования ирритантных симптомов, кровохарканья.

Болевой синдром в грудной клетке может быть связан с опухолевым поражением плевры, грудины, ребер, мягких тканей грудной стенки, вовлечением межреберных нервов, чувствительных корешков спинного мозга, симпатических ганглиев, при отдельных локализациях новообразований — плечевого и шейного сплетений. У пациентов после оперативных вмешательств боль является основным компонентом посттораракотомного синдрома [35].

Таблица 3. Онкологические результаты локальных методов лечения метастазов КРР в легкое

Метод лечения	Публикация	Результаты
Метастазэктомия	Petrella F. et al., 2024 [28]	Пятилетняя ОВ в группе хирургического лечения — от 35 до 70 %, пятилетняя ОВ в группе системного лечения — 20 %
РЧА	Hasegawa T. et al., 2020 [29]	N = 100, трехлетняя ОВ — 84 %. Местный рецидив в 9 % случаев
	Каганов О.И., 2009 [30]	N = 27, двухлетняя ОВ — 71 %, при ОВ в группе атипичной резекции легкого (N = 42) — 64 %. Отмечено меньшее количество осложнений — 3,7 % против 9,5 % и более высокое качество жизни через два года (по шкале Карновского): 73 % и 65 % после РЧА и хирургического лечения соответственно
МВА	Han Y. et al., 2022 [31]	N = 31, одно-, двух-, трех-, и пятилетняя ОВ — 93,5 %, 80,6 %, 61,3 %, и 51,6 % соответственно
ЧКА	Wang F. et al., 2023 [32]	N = 63, однолетняя БРВ — 94,7 %
	Yamauchi Y. et al., 2011 [33]	N = 24, одно- и трехлетняя БРВ — 90,8 % и 59 %. трехлетняя БРВ для опухолей менее 15 мм — 79,8 %, при больших размерах опухолей — 28,6 %. Одно- и трехлетняя ОВ — 91 % и 59,6 %
Лучевая терапия	Garcia-Exposito N. et al., 2023 [34]	N = 25, одно- и двухлетняя БРВ — 85 % и 70 % в группе оперативного лечения, и 87 % и 71 % — в группе СТЛТ

Table 3. Outcomes of local therapies for colorectal cancer lung metastases

Treatment Method	Study	Key Outcomes
Pulmonary metastasectomy	Petrella F. et al., 2024 [28]	5-year OS: 35–70 % (surgery) vs. 20 % (systemic therapy)
RFA	Hasegawa T. et al., 2020 [29]	3-year OS: 84 % (n = 100); Local recurrence: 9 %
	Kaganov O.I., 2009 [30]	2-year OS: 71 % (RFA, n = 27) vs. 64 % (surgery, n = 42) Complications: 3.7 % (RFA) vs. 9.5 % (surgery) QoL (Karnofsky): 73 % (RFA) vs. 65 % (surgery) at 2 years
MWA	Han Y. et al., 2022 [31]	OS rates: 1-yr — 93.5 %, 2-yr — 80.6 %, 3-yr — 61.3 %, 5-yr — 51.6 % (n = 31)
Cryoablation	Wang F. et al., 2023 [32]	1-year local PFS: 94.7 % (n = 63)
	Yamauchi Y. et al., 2011 [33]	Local PFS: 1-yr — 90.8 %, 3-yr — 59 % (n = 24) 3-yr PFS by size: 79.8 % (< 15 mm) vs. 28.6 % (≥ 15 mm) OS: 1-yr — 91 %, 3-yr — 59.6 %
SBRT	Garcia-Exposito N., et al. 2023 [34]	Local PFS: 1-yr — 87 %, 2-yr — 71 % (SBRT, n = 25) vs. 1-yr — 85 %, 2-yr — 70 % (surgery)

Криоаблация у больных с метастазами в кости позволяет уменьшить боль, улучшить качество жизни, снизить потребность в анальгетиках [36, 37], наиболее эффективно — совместно с остеомодифицирующими агентами [38]. Комбинация ЛТ и криоаблации более эффективна, чем каждая методика по отдельности [39]. При сравнении РЧА и криоаблации по эффективности в обезболивании получены равнозначные результаты [40].

При рассмотрении исследований, посвященных криоаблации в паллиативной помощи пациентам с метастазами в плевру и грудную стенку, снижение боли отмечено в 91 % наблюдений, потребность в применении опиоидов снизилась на 56 % для половины пациентов [41]. При этом равная эффективность продемонстрирована как при ЧКА с интраоссальным расположением криозонда (непосредственно в очаг остеодеструкции), так и ЧКА с параоссальным расположением криозонда (в мягкие ткани грудной стенки в проекции очага). Выбор конкретного метода зависит от характера остеодеструкции (при остеолитическом характере очага более применимо интраоссальное расположение криозонда, при остеобластическом — параоссальное), объема и толщины очага (при центральных крупных очагах — интраоссальное расположение криозонда, при очагах небольшого размера, небольшой толщины, широко прилежащих к кортикальному слою кости — параоссальное) [42].

Частота встречаемости постторакотомного синдрома достигает половины выполненных оперативных вмешательств. Криоаблация для лечения постторакотомного синдрома проводится путем воздействия на межреберные нервы межреберья, через которое осуществлялся доступ, а также на 1–2 ребра выше и ниже доступа. Криоаблация может проводиться интраоперационно перед ушиванием операционной раны. Показано значимое снижение выраженности боли, необходимости в применении опиоидов в стационаре и вероятности их применения на амбулаторном этапе [43]. Послеоперационно ЧКА применяется в случае неэффективности стандартных методов обезболивания с эффективностью, достигающей 69 % [44].

Реканализация трахеобронхиального дерева является актуальной задачей в симптоматической помощи пациентам с центральными опухолями легких, опухолями трахеи, инвазией и

Таблица 4. Результаты наиболее крупных исследований, посвященных криореканализации трахеобронхиального дерева

Автор	N	Результат
Marasso et al., 1993 [45]	183	57 % — разрешение ателектаза легкого; 76 % — разрешение ателектаза доли легкого; 93 % — уменьшение кровохарканья; 81 % — уменьшение одышки
Maiwand et al., 1999 [46]	153	64 % — уменьшение одышки; 68 % — уменьшение кашля; 93 % — уменьшение кровохарканья
Maiwand et al., 2004 [7]	476	69 % — уменьшение кашля; 59 % — уменьшение выраженности одышки; 76 % — уменьшение кровохарканья; прирост ОФВ1 — 90 мл; ФЖЕЛ, 130 мл
Schumann et al., 2010 [48]	225	91 % — улучшение бронхиальной проходимости
Inaty et al., 2016 [49]	88	94 % — полное или частичное разрешение обструкции; 73 % — улучшение симптоматики
Jeong JH. et al., 2023 [50]	262	75 % — улучшение симптоматики; 90,6 % — реканализация достигнута

Table 4. Outcomes of major studies on tracheobronchial cryo-recanalization

Study	Patients (N)	Key Outcomes
Marasso et al., 1993 [45]	183	57 % lung atelectasis resolution; 76 % lobar atelectasis resolution; 93 % hemoptysis reduction; 81 % significant dyspnea improvement
Maiwand et al., 1999 [46]	153	64 % significant dyspnea improvement; 68 % cough reduction; 93 % hemoptysis reduction
Maiwand et al., 2004 [7]	476	69 % cough reduction; 59 % significant dyspnea improvement; 76 % hemoptysis reduction; Mean FEV1 increase: 90 mL; Mean FVC increase: 130 mL
Schumann et al., 2010 [48]	225	91 % bronchial patency improvement.
Inaty et al., 2016 [49]	88	94 % complete/partial obstruction resolution; 73 % subjective symptomatic improvement
Jeong JH. et al., 2023 [50]	262	75 % subjective symptomatic improvement; 90.6 % successful recanalization

сдавлением трахеи и главных бронхов опухолями смежных органов. Наиболее крупные исследования, показывающие эффективность криореканализации трахеобронхиального дерева, представлены в табл. 4.

Существуют предположения о том, что криотерапия может иметь синергетический эффект с ЛТ. В исследовании [51] использовалось сочетание криотерапии и ЛТ, у 26 из 38 пациентов (68 %) диаметр дыхательных путей увеличился более, чем на 50 %, медиана выживаемости составила 397 дней; у 17 из этих 26 (65 %) наблюдался полный регресс после ЛТ, с увеличением медианы выживаемости до 560 дней; у 12 пациентов с увеличением диаметра менее, чем на < 50 %, медиана выживаемости составила 144 дня.

Метод не следует применять, когда обструкция трахеи вызвана внешней компрессией, т. к. необходим прямой контакт опухоли с криозондом, однако при наличии обструктивных внутрипросветных компонентов опухоли, располагающейся снаружи, последние могут быть подвергнуты криоаблации [8]. Ограничением также являются противопоказания к бронхоскопии.

Эндобронхиальная криодеструкция не является методом выбора у пациентов, которым требуется немедленное облегчение симптомов — эффект реализуется от нескольких дней до нескольких недель, на начальном этапе происходит отек дыхательных путей, что может привести к усилению бронхообструктивной симптоматики.

В некоторых случаях криодеструкция может обеспечить локальный контроль, повышение резектабельности, привести к полному регрессу опухоли. В крупном одноцентровом исследовании криоаблации карциноидных опухолей бронхов (n = 243) получены следующие результаты: полный регресс — 33,3 %, частичный регресс с последующим органосохраняющим вмешательством — 34,9 %. Показано, что улучшение статуса пациентов по ECOG обеспечило возможность проведения химиотерапии, что доказано повышает выживаемость больных [52].

При сравнительном анализе криореканализации и электроэксцизии, выявлены следующие особенности: при криодеструкции нет риска перфорации стенки бронха, повреждения образца ткани для гистологического исследования, возможно проведение высокопоточной кислородотерапии в процессе процедуры, нет риска термического и электроповреждения, однако имеются риски кровотечения, пневмоторакса, аритмии, бронхоспазма. При электрокоагуляции возможна активная аспирация для удаления кровяных сгустков, коагуляция обладает кровоостанавливающим действием, но существует риск перфорации, невозможна кислородотерапия, возникают артефакты коагуляции при гистологическом исследовании [53].

Преимущества сочетания криоаблации и современных системных методов лечения

Данные применения криотерапии при экстраторакальных злокачественных новообразованиях, экспериментальные работы на мышиных моделях подтверждают роль криоаблации в иммунологическом ответе, хотя механизмы этого влияния еще не до конца изучены [54]. Предполагается, что криоиммунотерапия имеет противоопухолевый эффект за счет высвобождения опухолевых антигенов и активации местных, системных клеточных и гуморальных иммунных реакций.

Высокий интерес представляют исследования применения криотерапии в качестве фактора, потенцирующего действие других иммунотерапевтических методов лечения. Так, в исследовании M. Lin с соавт. оценивались безопасность и эффективность криоаблации в сочетании с иммунотерапией аллогенными NK-клетками для лечения распространенного НМРЛ [55]. В исследовании проводилось сравнение группы криоаблации (n = 30) и группы криоаблации в сочетании с применением аллогенных NK-клеток (n = 30). Оценивались иммунологические показатели, качество жизни и клинический ответ, выявлено увеличение количества ответов и уровня контроля над заболеванием, по сравнению с группой криоаблации.

Другое потенциальное направление продиктовано предположением A. Velez с соавт., что комбинация ингибиторов контрольных точек иммунного ответа с криотерапией может иметь преимущество за счет механизма повышенного высвобождения антигенов и их презентации иммунной системе при криодеструкции [56]. Криохирургическая аблация солидной опухоли по механизму похожа на вакцинацию, при которой высвобождаются сотни уникальных антигенов из гетерогенной популяции опухолевых клеток.

В ретроспективном исследовании, опубликованном J. Feng с соавт. при лечении распространенного НМРЛ оценивались пациенты, которым выполнялась криоаблация, 32 из них после процедуры был назначен ниволумаб (группа крио-ниволумаба), остальные 32 пациента не получили ниволумаб после криоаблации (группа криоаблации). У пациентов в группе крио-ниволумаба наблюдалось значительное улучшение иммунной функции. Уровни циркулирующих опухолевых клеток, опухолевых маркеров (CYFRA21-1 и NSE) в группе крио-ниволумаба были значительно снижены [57].

Описанные доклинические и клинические доказательства взаимодействия Т-лимфоцит-ассоциированного белка (CTLA-4) и антагонистов PD-1 в регуляции адаптивного иммунитета указывают на то, что комбинированная иммунотерапия с последующей криохирургией обеспечивает более целенаправленный иммунный ответ на отдаленные поражения, что является феноменом, известным как абскопальный эффект [58]. Авторы работы высказывают предположения о том, что предварительное воздействие на иммунную систему комбинированными адъювантами против CTLA-4 и анти-PD-1 перед криохирургией, позволит сформировать цитотоксический CD8+ Т-клеточный ответ за счет сохраненных аблированных опухолевых антигенов, которые будут представлены и обработаны иммунной системой.

Также опубликована работа по изучению лечебного эффекта криоаблации в сочетании с молекулярной таргетной терапией при распространенном НМРЛ [59]. Пациенток с НМРЛ и EGFR-мутацией рандомизировали на две группы: 18 пациенток получили сеанс криоаблации с последующим назначением таргетной терапии гефитинибом, 18 пациенток получили только таргетную терапию гефитинибом. Показатели опухолевого ответа через шесть мес. и однолетняя выживаемость были выше в группе криоаблации.

Осложнения и оценки безопасности метода

Несмотря на описанную эффективность, при трансторакальной криоаблации, частота осложнений составляет от 12 до 19 % [60].

Специфическим осложнением криоаблации нервов в лечении постторакотомной и онкологической боли является формирование псевдогрыж передней брюшной стенки ввиду денервации мышц (до 23 % случаев) [44].

Другим наиболее частым осложнениям криоаблации опухолей легких является пневмоторакс.

В табл. 5 суммированы данные по частоте развития пневмоторакса в различных исследованиях, посвященных трансторакальной криоаблации.

Факторами риска пневмоторакса являются сопутствующее интерстициальное заболевание легких, отсутствие операций на легком в анамнезе [61], длина хода иглы через здоровую паренхиму [27].

Геморрагические осложнения, включающие геморрагическое пропитывание паренхимы легкого, кровохарканье, гемоторакс также могут осложнять ЧКА. Частота кровохарканья достигает 39–43 %, геморрагическое пропитывание паренхимы встречается в 15,6 % случаев [19, 22, 62].

В качестве профилактики указанных осложнений возможно применение прокоагулянтов [32], фибринового клея [15], однако исследова-

Таблица 5. Частота развития пневмоторакса при трансторакальной криоаблации по данным различных исследований

Автор	Частота пневмоторакса любой выраженности	Частота пневмоторакса, требующего дренирования	Дополнительная информация
Lyons G. et al., 2018 [17]	33 %	12,5 %	-
SOLSTICE Trial, 2020 [25]	-	26 %	4,7 % — 3 ст., 0,6 % — 4 ст. по Clavien-Dindo
Kaseda K. et al., 2022 [61]	18 %	10,7 %	1,4 % — > 2 ст. по Clavien-Dindo
Wang F. et al., 2023 [32]	39,5 %	13 %	-
Yamauchi Y. et. al., 2011 [33]	63 %	-	100 % пациентов выполнена КТ на следующий день
Bourgouin P.P. et al., 2022 [62]	44 %	23 %	-
Li H.W. et al., 2022 [22]	10,5 %	-	-

Table 5. Pneumothorax incidence following percutaneous cryoablation of lung tumors

Study	Overall Pneumothorax Rate (%)	Pneumothorax Requiring Drainage (%)	Additional Information
Lyons G. et al., 2018 [17]	33	12.5	-
SOLSTICE Trial. 2020 [25]	-	26	Grade III: 4.7 %; Grade IV: 0.6 % (Clavien-Dindo)
Kaseda K. et al., 2022 [61]	18	10.7	Grade ≥ II: 1.4 % (Clavien-Dindo)
Wang F. et al., 2023 [32]	39.5	13	-
Yamauchi Y. et. al., 2011 [33]	63	-	Post-procedural CT performed in 100 % of patients (24 hours)
Bourgouin P.P. et al., 2022 [62]	44	23	-
Li H.W. et al., 2022 [22]	10.5	-	-

ний, в которых достоверно показана эффективность данных манипуляций в предотвращении осложнений не проводилось.

Редкими, но возможными осложнениями трансторакальной криоаблации являются формирование бронхоплевральных свищей [60, 63], возникновение порт-метастазов [19], возможно повреждение жизненно-важных структур средостения, формирование сосудистых псевдоаневризм. При опасности повреждения структур средостения используется гидропрепаровка или искусственный пневмоторакс для создания безопасного расстояния между анатомическими структурами и ледяным шаром [60].

Как для центральных, так и для субплевральных метастазов криоаблация признана более безопасным методом, чем микроволновая и термическая аблация, а послеоперационный болевой синдром выражен в значительно меньшей степени [60]. Геморрагическое пропитывание легкого при криоаблации встречается чаще, чем при термической аблации ввиду отсутствия гемостатического действия коагуляции [60]. Также частота геморрагических осложнений выше при выполнении криоаблации, по сравнению с МВА [62]. Однако, ввиду сохранения коллагеновых структур в ходе криоаблации, в отличие от РЧА, жизнеугрожающих отсроченных кровотечений из легочной артерии не описано [60].

Важно отметить, что осложнения 4–5 степеней по Clavien-Dindo возникают, по разным данным, в 0,6–3 % случаев [25, 27, 61].

При криореканализации бронхиального дерева наиболее часто наблюдается умеренное кровохарканье, разрешающееся самостоятельно или при применении консервативной гемостатической терапии [64]. В структуре кровотечений доля незначительных, разрешающихся самостоятельно, составляет от 72,5 % до 90 % [47, 50, 65]. Независимыми факторами риска кровотечения являются сахарный диабет, выраженная дыхательная недостаточность и ателектаз [50].

Заключение

Несмотря на достижения в области современной онкологии, включая молекулярно-направленную терапию и иммуноонкологические препараты, существуют нерешенные проблемы, связанные с ограничениями наиболее изученных методов лечения.

Нерешенным остается вопрос возможности безопасного и эффективного лечения пациентов, которым показано локальное лечение первичных или вторичных опухолей легких, в случаях, когда хирургическое и лучевое лечение противопоказаны. При выборе метода лечения необходимо также ориентироваться на биологию опухоли. Солидные опухоли имеют разную чувствительность к системному лекарственному лечению, лучевой терапии, а также различный гистопатологический паттерн роста, предрасполагающий опухоль к рецидивированию после хирургического лечения.

Учитывая многочисленные исследования, демонстрирующие безопасность и эффективность минимально инвазивных методик, возможно применение нестандартных подходов, включающих трансторакальные и чрезбронхиальные физические аблативные методики, такие как РЧА, микроволновая аблация и криодеструкция в рамках клинических исследований для отобранных категорий пациентов.

При сравнении криоаблации с другими минимально инвазивными методами, при равных показателях эффективности, у криоаблации имеются следующие преимущества: хорошая визуализация зоны аблации при КТ-навигации, анестезирующее воздействие. Криоиммунологический эффект может быть одним из компонентов комплексного подхода к лечению, основанного на биологии взаимодействия опухоли и микроокружения, что не наблюдается при применении других физических аблативных методик. Однако, к недостаткам можно отнести большую частоту интра- и послеоперационных кровотечений, более длительное время процедуры ввиду необходимости проведения 2–3 циклов «замораживание-оттаивание».

Кроме того, криогенные технологии традиционно играют важную роль в симптоматической и паллиативной помощи. В отношении опухолей торакальной локализации наиболее эффективно применение криоаблации с целью обезболивания при метастазах в грудную стенку, реканализации при эндобронхиальных опухолевых массах. Имеются наблюдения, касающиеся применения криоаблации в лечении постторакотомического синдрома.

Важным аспектом является безопасность предлагаемой технологии. Осложнения криоаблации включают пневмоторакс, геморрагическое пропитывание легкого, гемоторакс, бронхоплевральные свищи при трансторакальной методике, кровохарканье и эндобронхиальное кровотечение при эндобронхиальной криоаблации. Чаще всего осложнения купируются самостоятельно или при проведении консервативной терапии. Важно отметить, что частота осложнений зависит от диаметра и локализации опухолевого узла, а осложнения 4–5 степеней по Clavien-Dindo не превышают 1 %, что значимо ниже, чем при хирургическом лечении.

Однако, несмотря на большое количество публикаций, посвященных данной технологии, одной из проблем является отсутствие исследова-

ний высокой степени доказательности, которые бы позволили внедрить обсуждаемый метод в широкую врачебную практику. Для реализации данного метода требуется наличие специализированного оборудования, а также высококвалифицированных интервенционных хирургов и эндоскопистов, обладающих навыками в области криогенных технологий.

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

Финансирование
Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding
The study was performed without external funding.

Участие авторов
Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Authors' contributions
All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.
All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229-63.-DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21834.
2. Zhao X., Wen X., Wei W., et al. Clinical characteristics and prognoses of patients treated surgically for metastatic lung tumors. *Oncotarget*. 2017; 8(28): 46491-7.-DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.14822.
3. Hayman J., Naidoo J., Ettinger D.S. Lung metastases. *Abeloff's Clinical Oncology*. 2020; 831-845.e6.-DOI: https://doi.org/10.1016/b978-0-323-47674-4.00057-8.
4. van Dorp M., Trimbos C., Schreurs W.H., et al. Colorectal pulmonary metastases: pulmonary metastasectomy or stereotactic radiotherapy? *Cancers*. 2023; 15(21): 5186.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15215186.
5. Brunelli A., Gooseman M.R., Pompili C. Evaluation of risk for thoracic surgery. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020; 29(4) :497-508.- URL: Evaluation of Risk for Thoracic Surgery - PubMed.
6. Kong F.M. (Spring), Moiseenko V., Zhao J., et al. Organs at risk considerations for thoracic stereotactic body radiation therapy: What is safe for lung parenchyma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 110(1): 172-87.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.028.
7. Maiwand M.O., Asimakopoulos G. Cryosurgery for lung cancer: Clinical results and technical aspects. *Technol Cancer Res Treat*. 2004; 3(2): 143-50.-DOI: https://doi.org/10.1177/153303460400300207.
8. Beamis J.F., Becker H.D., Cavaliere S., et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J*. 2002; 19(2): 356-73.-DOI: https://doi.org/10.1183/09031936.02.00204602.
9. Noppen M., Meysman M., van Herreweghe R., et al. Bronchoscopic cryotherapy: preliminary experience *Acta Clin Belg*. 2001; 56(2): 73-7.-DOI: https://doi.org/10.1179/acb.2001.013.
10. Deygas N., Froudarakis M., Ozenne G., Vergnon J.M. Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest*. 2001; 120(1): 26-31.-DOI: https://doi.org/10.1378/chest.120.1.26.
11. Bartlett E.C., Rahman S., Ridge C.A. Percutaneous image-guided thermal ablation of lung cancer: What is the evidence? *Lung Cancer*. 2023; 176: 14-23.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.12.010.
12. Palussière J., Catena V., Lagarde P., et al. Primary tumors of the lung: should we consider thermal ablation as a valid therapeutic option? *Int J Hyperthermia*. 2019; 36(2): 46-52.-DOI: https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1647351.
13. Sonntag P.D., Hinshaw J.L., Lubner M.G., et al. Thermal ablation of lung tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011; 20(2): 369-87.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.soc.2010.11.008.
14. Nomori H., Yamazaki I., Shiraishi A., et al. Cryoablation for T1N0M0 non-small cell lung cancer using liquid nitrogen. *Eur J Radiol*. 2020; 133: 109334.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109334.
15. Yashiro H., Nakatsuka S., Inoue M., et al. Factors affecting local progression after percutaneous cryoablation of lung tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24(6): 813-21.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.12.026.
16. McDevitt J.L., Mouli S.K., Nemcek A.A., et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of primary and metastatic lung tumors: Identification of risk factors for recurrence and major complications. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(9): 1371-9.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jvir.2016.04.005.
17. Lyons G.R., Askin G., Pua B.B. Clinical outcomes after pulmonary cryoablation with the use of a triple freeze protocol. *J Vasc Interv Radiol*. 2018; 29(5): 714-21.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.12.029.
18. Moore W., Talati R., Bhattacharji P., Bilfinger T. Five-year survival after cryoablation of stage i non–small cell lung cancer in medically inoperable patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26(3): 312-9.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.12.006.
19. Yamauchi Y., Izumi Y., Hashimoto K., et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of medically inoperable stage i non-small cell lung cancer. *PLoS ONE*. 2012; 7(3): e33223.-DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033223.-URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.003322.
20. Zemlyak A., Moore W.H., Bilfinger T.V. Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage i non−small cell lung cancer. *J Am Coll Surg*. 2010; 211(1): 68-72.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.020.
21. Королев, Д.Г., Каганов, О.И., Кривощеков, Е.П., et al. Роль радиочастотной абляции в лечение первичного и метастатического рака легкого. *Известия Самарского*

научного центра Российской академии наук. 2015; 17(2-3): 562-6.- EDN: UKKYKP. [Korolev D.G., Kaganov O.I., Krivoshchekov E.P., et al. The role of radiofrequency ablation in the treatment of primary and metastatic lung cancer. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015; 17(2-3): 562-6.-EDN: UKKYKP (In Rus)].

22. Li H.W., Long Y.J., Yan G.W., et al. Microwave ablation vs. cryoablation for treatment of primary and metastatic pulmonary malignant tumors. *Mol Clin Oncol*. 2022; 16(3): 62.-DOI: https://doi.org/10.3892/mco.2022.2495.
23. Das S., Huang Y., Li B., et al. Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Oncol Lett*. 2019; 19(1); 1031-41.-DOI: https://doi.org/10.3892/ol.2019.11149.
24. Xu Z., Wang X., Ke H., Lyu G. Cryoablation is superior to radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cryobiology*. 2023; 112: 104560.-DOI: https://doi.org/ 10.1016/j.cryobiol.2023.104560.
25. Callstrom M.R., Woodrum D.A., Nichols F.C., et al. Multicenter study of metastatic lung tumors targeted by interventional cryoablation evaluation (SOLSTICE). *J Thorac Oncol*. 2020; 15(7): 1200-9.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.022.
26. de Baère T., Woodrum D., Tselikas L., et al. The ECLIPSE study: Efficacy of cryoablation on metastatic lung tumors with a 5-year follow-up. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(11): 1840-9.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.021.
27. Alexander E., Petre N., Offin M., et al. Abstract no. 13 safety and efficacy of percutaneous cryoablation for primary and metastatic intrathoracic, pleural based tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2023; 34(3): S8.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.12.052.
28. Petrella F., Danuzzo F., Sibilia M., et al. Colorectal cancer pulmonary metastasectomy: When, why and how. *Cancers*. 2024; 16(7): 1408.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers16071408.
29. Hasegawa T., Takaki H., Kodama H., et al. Three-year survival rate after radiofrequency ablation for surgically resectable colorectal lung metastases: A prospective multicenter study. *Radiology*. 2020; 294(3): 686-95.-DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.2020191272.
30. Каганов О.И. Оценка результативности хирургического лечения колоректальных метастазов в легкие с применением метода радиочастотной аблации. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2009; 3: 72-8.-EDN: MVKCUJ. [Kaganov O.I. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of colorectal lung metastases using radiofrequency ablation. *Public Health and Healthcare*. 2009; 3: 72-8.-EDN: MVKCUJ (In Rus)].
31. Han Y., Yan X., Zhi W., et al. Long-term outcome following microwave ablation of lung metastases from colorectal cancer. *Front Oncol*. 2022; 12: 943715.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.943715.
32. Wang F. Ming, Luo R., Tian J. Ming, et al. CT-guided percutaneous cryoablation for lung metastasis of colorectal cancer: A case series. *Technol Cancer Res Treat*. 2023; 22: e15330338231201508.-DOI: https://doi.org/10.1177/15330338231201508.
33. Yamauchi Y., Izumi Y., Kawamura M., et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PLoS ONE*. 2011; 6(11): e27086.-DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027086.-URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027086.
34. Garcia-Exposito N., Ramos R., Navarro-Perez V., et al. Stereotactic body radiotherapy versus surgery for lung metastases from colorectal cancer: Single-institution results. *Cancers*. 2023; 15(4): 1195.-DOI: https://doi.org/10.3390/cancers15041195.
35. Gupta R., van de Ven T., Pyati S. Post-thoracotomy pain: Current strategies for prevention and treatment. *Drugs*. 2020; 80(16): 1677-84.-DOI: https://doi.org/10.1007/s40265-020-01390-0.
36. Khanmohammadi S., Noroozi A., Yekaninejad M.S., Rezaei N. Cryoablation for the palliation of painful bone metastasis: A systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2023; 46(11): 1469-82.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00270-022-03356-z.
37. Буровик И.А., Прохоров Г.Г., Багненко С.С., et al. Пункционная чрескожная стереотаксическая криоаблация в купировании боли при метастатическом поражении костей. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2022; 5(1): 65–73.-DOI: https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-1-65-73. [Burovik I.A., Prokhorov G.G., Bagnenko S.S., et al. Punctural percutaneous image-guided cryoablation for pain relief in bone metastases. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022; 5(1): 65-73.-DOI: https://doi.org/10.37174/2587-7593-2022-5-1-65-73 (In Rus)].
38. Li F., Wang W., Li L., et al. An effective therapy to painful bone metastases: Cryoablation combined with zoledronic acid. *Pathol Oncol Res*. 2014; 20(4): 885-91.-DOI: https://doi.org/10.1007/s12253-014-9769-7.
39. di Staso M., Gravina G.L., Zugaro L., et al. Treatment of solitary painful osseous metastases with radiotherapy, cryoablation or combined therapy: Propensity matching analysis in 175 patients. *PLOS ONE*. 2015; 10(6): e0129021.-DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129021.-URL: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129021.
40. Thacker P.G., Callstrom M.R., Curry T.B., et al. Palliation of painful metastatic disease involving bone with imaging-guided treatment: Comparison of patients' immediate response to radiofrequency ablation and cryoablation. *Am J Roentgenol*. 2011; 197(2): 510-5.-DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.10.6029.
41. Fintelmann F.J., Braun P., Mirzan S.H., et al. Percutaneous cryoablation: Safety and efficacy for pain palliation of metastases to pleura and chest wall. *J Vasc Interv Radiol*. 2020; 31(2): 294-300.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.09.013.
42. Буровик И.А., Прохоров Г.Г., Багненко С.С., Васильев А.В. Пункционная чрескожная криоабляция при метастатическом поражении ребер. *Креативная хирургия и онкология*. 2022; 12(3): 187-92.-DOI: https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-187-192. [Burovik I.A., Prokhorov G.G., Bagnenko S.S., Vasilev A.V. Percutaneous puncture cryoablation in patients with rib metastatic lesions. *Creative Surgery and Oncology*. 2022; 12(3): 187-192.-DOI: https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-187-192 (In Rus)].
43. Chen S.Y., Mack S.J., Stein J.E., et al. Intercostal nerve cryoablation is associated with reduced opioid use in pediatric oncology patients. *J Surg Res*. 2023; 283: 377-84.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.11.004.
44. Yasin J., Thimmappa N., Kaifi J.T., et al. CT-guided cryoablation for post-thoracotomy pain syndrome: a retrospective analysis. *Diagn Interv Radiol*. 2020; 26(1): 53-7.-DOI: https://doi.org/10.5152/dir.2019.19179.
45. Marasso A., Gallo E., Massaglia G.M., et al. Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis.

Chest. 1993; 103(2): 472-4.-DOI: https://doi.org/10.1378/chest.103.2.472.
46. Maiwand M.O. The role of cryosurgery in palliation of tracheo-bronchial carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 15(6): 764-8.-DOI: https://doi.org/10.1016/S1010-7940(99)00121-9.
47. Hetzel M., Hetzel J., Schumann C., et al. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *The J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 127(5): 1427-31.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2003.12.032.
48. Schumann C., Hetzel M., Babiak A.J., et al. Endobronchial tumor debulking with a flexible cryoprobe for immediate treatment of malignant stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139(4): 997-1000.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.06.023.
49. Inaty H., Folch E., Berger R., et al. Unimodality and multimodality cryodebridement for airway obstruction. A single-center experience with safety and efficacy. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(6): 856-61.-DOI: https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-486OC.
50. Jeong J.H., Kim J., Choi C.M., Ji W. Clinical outcomes of bronchoscopic cryotherapy for central airway obstruction in adults: An 11-years' experience of a single center. *J Korean Med Sci*. 2023; 38(32).-DOI: https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e244.
51. Vergnon J.M., Schmitt T., Alamartine E., et al. Initial combined cryotherapy and irradiation for unresectable non-small cell lung cancer. *Chest*. 1992; 102(5): 1436-40.-DOI: https://doi.org/10.1378/chest.102.5.1436.
52. Chung F.T., Chou C.L., Lo Y.L., et al. Factors affecting survival in patients with endobronchial malignant mass after flexible Bronchoscopic cryotherapy: a cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 101.-DOI: https://doi.org/10.1186/s12890-019-0854-2.
53. Simhan V., Lokeshwaran S., Gupta N., et al. Cryodebulking to relieve critical airway narrowing due to a central airway tumor at the carina: A case report and literature review. *Cureus*. 2024; 16(2): e53762.-DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.53762.-URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10921973/.
54. Sabel M.S. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*. 2009; 58(1): 1-11.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2008.10.126.
55. Lin M., Liang S.Z., Wang X.H., et al. Clinical efficacy of percutaneous cryoablation combined with allogenic NK cell immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Immunol Res*. 2017; 65(4): 880-7.-DOI: https://doi.org/10.1007/s12026-017-8927-x.
56. Velez A., DeMaio A., Sterman D. Cryoablation and immunity in non-small cell lung cancer: a new era of cryo-immunotherapy. *Front Immunol*. 2023; 14: e1203539.-DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203539.
57. Feng J., Guiyu D., Xiongwen W. The clinical efficacy of argon-helium knife cryoablation combined with nivolumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cryobiology*. 2021; 102: 92-6.-DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2021.07.007.
58. Abdo J., Cornell D.L., Mittal S.K., Agrawal DK. Immunotherapy plus cryotherapy: Potential augmented abscopal effect for advanced cancers. *Front Oncol*. 2018; 8.-DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00085.
59. Gu X., Jiang Z., Fang W. Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Int Med Res*. 2011; 39(5): 1736-43.-DOI: https://doi.org/10.1177/147323001103900516.
60. Eiken P.W., Welch B.T. Cryoablation of lung metastases: review of recent literature and ablation technique. *Semin Intervent Radiol*. 2019; 36(04): 319-25.-DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1697002.
61. Kaseda K., Asakura K., Nishida R., et al. Feasibility and safety of percutaneous cryoablation under local anesthesia for the treatment of malignant lung tumors: a retrospective cohort study. *J Thorac Dis.* 2022; 14(11): 4297-308.-DOI: https://doi.org/10.21037/jtd-22-830.
62. Bourgouin P.P., Wrobel M.M., Mercaldo N.D., et al. Comparison of percutaneous image-guided microwave ablation and cryoablation for sarcoma lung metastases: A 10-year experience. *Am J Roentgenol*. 2022; 218(3): 494-504.-DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.21.26551.
63. Leppelmann K.S., Levesque V.M., Bunck A.C., et al. Outcomes following percutaneous microwave and cryoablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A bi-institutional retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(11): 5829-39.-DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-021-09714-4.
64. Perikleous P., Mayer N., Finch J., et al. Treatment of pulmonary carcinoid tumors with bronchoscopic cryotherapy. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2022; 29(1): 71-82.-DOI: https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000791.
65. Yılmaz A., Aktaş Z., Alici İ.O., et al. Cryorecanalization: keys to success. *Surg Endosc*. 2012; 26(10): 2969-74.-DOI: https://doi.org/10.1007/s00464-012-2260-1.

Поступила в редакцию / Received / 10.03.2025
Прошла рецензирование / Reviewed / 02.05.2025
Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Диана Тимуровна Кабирова / Diana T. Kabirova / ORCID ID: https://orcid.org/0009-0001-9475-7404.
Ирина Леонидовна Липская / Irina L. Lipskaya / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1055-3613.
Георгий Георгиевич Прохоров / Georgiy G. Prokhorov / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9015-3817.
Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4714-1228.
Евгений Владимирович Левченко / Evgeny V. Levchenko / ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3837-2515.

Профессор Елена Юрьевна Златник (к 70-летию со дня рождения)



21 декабря отмечает 70-летний юбилей доктор медицинских наук, профессор Елена Юрьевна Златник

Видный ученый в области онкоиммунологии, Елена Юрьевна родилась в семье врачей. После окончания в 1979 году Ростовского медицинского института с отличием работала на кафедре микробиологии, затем младшим научным сотрудником в Ростовском институте эпидемиологии, микробиологии и гигиены, где подготовила кандидатскую диссертацию по исследованию локального иммунитета при применении препарата Лактоглобулина, которую защитила в 1987 году. С 1988 по 1993 год работала младшим научным сотрудником в отделе иммунитета и аллергии в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета, где изучала вопросы экспериментальной, лабораторной и клинической иммунологии, иммунодиагностики и иммунотерапии. В 1993 году Елена Юрьевна пришла работать старшим научным сотрудником лаборатории экспериментальной гормонотерапии опухолей в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, с 1995 года являлась ведущим научным сотрудником, затем, с 2006 года, главным научным сотрудником патологоанатомического отделения с цитологией и группой «Культура тканей», а затем лаборатории иммунофенотипирования опухолей. Занималась оценкой иммунного статуса у онкологических больных при проведении различных методов химиотерапии, иммунотерапии, магнитотерапии и других приемов лечения, а также изучением иммунологических механизмов действия этих методов. На основании проведенных исследований выполнила и в 2003 году успешно защитила докторскую диссертацию «Роль иммунной системы в реализации эффектов химиотерапии на аутологичных жидких тканях у онкологических больных». В 2006 году Е.Ю. Златник присуждено звание профессора.

Ведущий ученый института в области онкоиммунологии, Елена Юрьевна проводит экспериментальные и клинико-диагностические исследования, занимается оценкой иммунного статуса и факторов локального иммунитета онкологических больных, изучением иммунологии опухолей, а также роли и места иммунопрепаратов в комплексном лечении злокачественных новообразований; исследованием взаимодействия опухоли и регуляторных систем организма-опухоленосителя, иммунодиагностикой и иммунотерапией опухолей, определением противоопухолевой и иммуномодулирующей активности наноразмерных частиц и других новых противоопухолевых веществ при воздействии физических факторов в эксперименте.

Ряд фундаментальных исследований Елены Юрьевны нашли отражение в более чем 800 научных работах, она является соавтором 64 патентов на изобретения, один из которых награжден дипломом «100 лучших изобретений России-2012».

За 32 года работы в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России Елена Юрьевна стала настоящим профессионалом, пройдя путь от старшего до главного научного сотрудника. На протяжении этого времени она оказывает существенную помощь диссертантам-клиницистам в выполнении

и подготовке иммунологических фрагментов их кандидатских и докторских диссертационных работ. Является научным руководителем или консультантом семи кандидатских и одной докторской диссертации, а также многих курсовых и дипломных работ студентов Южного федерального университета. Профессор Е.Ю. Златник участвует в обучении ординаторов, читает лекции по иммунологии. Елена Юрьевна — член диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций, член Ученого совета при НМИЦ онкологии, она входит в состав этического комитета, а также является членом общества иммунологов. Постоянный участник научных конференций, съездов, симпозиумов.

Коллеги знают Елену Юрьевну Златник как целеустремленного, вдумчивого, опытного и преданного работе ученого, который обладает невероятным запасом знаний, эрудицией, умеет сопоставлять и анализировать.

Коллектив сотрудников Национального медицинского исследовательского центра онкологии сердечно поздравляет Елену Юрьевну с юбилеем. В своей работе Вы нашли самый короткий путь к успеху — Вы искренне любите свое дело и получаете большое удовольствие от проделанного. Мы от всей души желаем Вам крепкого здоровья, всегда прекрасного настроения, оптимизма, благополучия и творческого долголетия!

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ и редколлегия журнала «Вопросы онкологии» присоединяются к поздравлениям и желают Елене Юрьевне крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов!