



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 15
№ 2 • 2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 7 Хирургическое лечение больных раком желудка и кардиэзофагеальным раком с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями
- 16 Кахексия и ее влияние на ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с резектабельным раком желудка
- 25 Малоинвазивное хирургическое лечение глиобластом методом интерстициальной фотодинамической терапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 40 Место аналогов соматостатина в адъювантном лечении НЭО желудка СТ1-2N0M0, GRADE I-II, 1-го клинико-морфологического типа: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 46 Роль неоадьювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки или 40 лет хождения по доказательной пустыне
- 54 Первичная внескелетная саркома Юинга мягких тканей грудной стенки у взрослого больного (клинический случай). Возможности и роль лучевой терапии

КОНСЕНСУС

- 66 Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы инструментальной диагностики

РЕЗОЛЮЦИЯ

- 73 Резолюция экспертного совета по подходам к диагностике и терапии RET-позитивного немелкоклеточного рака лёгкого в РФ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 15 №2 • 2025

Журнал «Злокачественные опухоли» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.9. Хирургия.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российской индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Цели издания — информировать врачей различных специальностей о достижениях в области онкологии, включающих в себя диагностику, лечение и профилактику развития злокачественных новообразований, способствовать повышению эффективности лечения пациентов со злокачественными образованиями.

Главная задача журнала «Злокачественные опухоли» — публикация оригинальных статей о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных исследованиях, обзоров, лекций, описаний клинических случаев, а также вспомогательных материалов по лечению злокачественных новообразований.

Адрес редакции:

127051 Москва,
Трубная, 25, корп. 1, этаж 2
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org
www.rosoncoweb.ru

Главный редактор Д. А. Носов
Координатор А. А. Плыкина
plykina@russco.org
Редактор Н. В. Деньгина

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-77419
от 10 декабря 2019 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Злокачественные
опухоли» обязательна.
Редакция не несет
ответственности за содержание
публикуемых рекламных
материалов.

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)
Злокачественные опухоли. 2025.
Том 15. № 2. 1–76
© RUSSCO, 2025

Подписной индекс в каталоге
«Урал-Пресс» — 71159
Тираж 4500 экз.
Распространяется среди
членов Российского общества
клинической онкологии
бесплатно.

Учредитель и издатель:

Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
клинической онкологии»
www.rosoncoweb.ru



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Носов Дмитрий Александрович,
д. м. н., профессор РАН, ФГБУ
«Центральная Клиническая
Больница с Поликлиникой»
Управления делами Президента
РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Болотина Лариса Владимировна,
д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герценя — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Владимирова Любовь Юрьевна,
д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Гладков Олег Александрович,
д. м. н., профессор, клиника «ЭВИМЕД» (Челябинск, Россия)

Деньгина Наталья Владимиrowна, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Центр лучевой терапии «R-Speи» (Ульяновск, Россия)

Жигулов Антон Nikolaевич, к. м. н., ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь, Россия)

Жуков Николай Владимирович, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», (Москва, Россия)

Жукова Людмила Григорьевна, д. м. н., член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Зуков Руслан Александрович, д. м. н., профессор, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (Красноярск, Россия)

Карабина Елена Владимировна, ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер» (Тула, Россия)

Кононец Павел Вячеславович, к. м. н., НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Моисеенко Фёдор Владимиrowич, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Орлова Рашида Вахидовна, д. м. н., профессор, ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Петровский Александр Валерьевич, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Покатаев Илья Анатольевич, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы (Москва, Россия)

Раскин Григорий Александрович, д. м. н., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Румянцев Алексей Александрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д. м. н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Трякин Алексей Александрович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндина Александра Сергеевна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Федягин Михаил Юрьевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский много-профильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Черных Марина Васильевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аллахвердиев Ариф Керимович, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Барчук Антон Алексеевич, к. м. н., научный центр «Институт междисциплинарных медицинских исследований» (Санкт-Петербург, Россия)

Бесова Наталья Сергеевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бредер Валерий Владимирович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., «Городская онкологическая больница №62» ДЗМ (Москва, Россия)

Долгушин Михаил Борисович, д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

Ефанов Михаил Германович, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Загайнов Владимир Евгеньевич, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия)

Израилов Роман Евгеньевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Кекеева Татьяна Владимировна, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Кислов Николай Викторович, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Россия)

Колядина Ирина Владимировна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Коваленко Елена Игоревна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Королева Ирина Альбертовна, д. м. н., профессор, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д. м. н., профессор, ГК «Медскан», Институт онкологии Хадасса (Москва, Россия)

Малыгин Сергей Евгеньевич, к. м. н., Институт пластической хирургии и косметологии (Москва, Россия)

Минаков Сергей Николаевич, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Митин Тимур, к. м. н., Орегонский университет здоровья и науки (Портленд, США)

Нечушкина Валентина Михайловна, д. м. н., профессор, АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» EAFO», «Health Direct» (Москва, Россия)

Никулин Максим Петрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Протасова Анна Эдуардовна, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Романов Илья Станиславович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рыков Иван Владимирович, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» (Санкт-Петербург, Россия)

Самойленко Игорь Вячеславович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор, МНОЦ университетская клиника МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Трофимова Оксана Петровна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шишин Кирилл Вячеславович, д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Верморкен Ян, профессор, Университетская больница (Эдегем, Бельгия)

Мур Анна, доктор философии, Колледж медицины человека Мичиганского государственного университета (Мичиган, США)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
Malignant Tumors

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

A peer-reviewed
scientific and practical
quarterly journal

The journal of the all-Russian
public organization Russian Society
of Clinical Oncology

Vol. 15 No 2 • 2025

Malignant Tumors Journal is included in the list of major peer-reviewed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission (HAC) for publishing the main scientific findings from theses for the Candidate of Science and Doctor of Science academic degrees.

The journal has the following codes of scientific specialty groups: 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy, 3.1.9. Surgery.

The journal is included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor. Articles are indexed using a digital object identifier (DOI).

The main objective of Malignant Tumors Journal is the publication of original articles on clinical, clinical and experimental, and fundamental scientific research, reviews, lectures, case reports, as well as supplementary materials on the treatment of malignancies.

The goals of the Journal are to inform physicians of different specialties about advances in oncology, including the diagnosis, treatment and prevention of malignant tumors, and to improve the efficacy of cancer treatment.

Editorial Office:

Floor 2, 25 Trubnaya, Build 1,
Moscow 127051
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org

Editor-in-Chief D.A. Nosov
Coordinating Editor A.A. Plykina
plykina@russco.org
Proofreader N.V. Dengina

The journal was registered at the
Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ПИ №. ФС 77-77419
dated 10 December 2019).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the Malignant Tumors.

The editorial board is not responsible
for advertising content.

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Malignant Tumors. 2025.
Vol 15. No 2. 1-76
© RUSSCO, 2025

Ural-Press catalogue index: 71159.
Circulation 4500 copies.
Distributed free of charge among
members of the Russian Society of
Clinical Oncology.

Founder and Publisher:

The all-Russian
public organization
Russian Society
of Clinical Oncology
www.rosoncoweb.ru



EDITOR-IN-CHIEF

Nosov, Dmitry A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Bolotina, Larisa V., MD, PhD, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia)

Vladimirova, Lyubov Yu., MD, PhD, Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

Gladkov, Oleg A., MD, PhD, Professor, Oncology clinic EVIMED (Chelyabinsk, Russia)

Dengina, Natalia V., MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Radiation Therapy Center "ErSpey" (Ulyanovsk, Russia)

Zhigulev, Anton N., MD, PhD, Perm Regional Oncology Center (Perm, Russia)

Zhukov, Nikolay V., MD, PhD, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

Zhukova, Lyudmila G., MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow (Moscow, Russia)

Zukov, Ruslan A., MD, PhD, Professor, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky (Krasnoyarsk, Russia)

Karabina, Elena V., Regional Oncology Center (Tula, Russia)

Kononets, Pavel V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Moiseyenko, Vladimir M., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia)

Moiseyenko, Fedor V., MD, PhD, N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia)

Orlova, Rashida V., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)

Petrovsky, Aleksandr V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Pokataev, Ilya A., MD, PhD, City Clinical Oncological Hospital No. 1 (Moscow, Russia)

Raskin, Grigorii A., MD, PhD, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

Rumyantsev, Aleksey A., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Serniglazova, Tatiana Yu., MD, PhD, Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia)

Tryakin, Aleksey A., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Tjulandina, Aleksandra S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Fedyanin, Mikhail Yu., MD, PhD, Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center (Moscow, Russia)

Chernykh, Marina V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Allakhverdiev, Arif K., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Barchyk, Anton A., MD, PhD, Institute for Interdisciplinary Health Research (St. Petersburg, Russia)

Besova, Natalia S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Breder, Valeriy V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Demidova, Irina A., MD, PhD, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia)

Doldushin, Mikhail B., MD, PhD, Professor, Federal Center for Brain and Neurotechnology (Moscow, Russia)

Efanov, Mikhail G., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Zagainov, Vladimir E., MD, PhD, Professor, Privozhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Izrailov, Roman E., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Kekeeva, Tatiana V., MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Kislov, Nikolay V., MD, PhD, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital (Yaroslavl, Russia)

Kolyadina, Irina V., MD, PhD, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kovalenko, Elena I., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Koroleva, Irina A., MD, PhD, Professor, Medical University "Reaviz" (Samara, Russia)

Malikhova, Olga A., MD, PhD, Professor, Medscan Group of Companies, Hadassah Medical Moscow (Moscow, Russia)

Malygin, Sergey E., MD, PhD, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology (Moscow, Russia)

Minakov, Sergey N., MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Mitin T., MD, PhD, Oregon Health and Science University (Portland, USA)

Nechushkina, Valentina M., MD, PhD, Professor, Eurasian Federation of Oncology, Expert advice "Health Direct", Privozhsky Research Medical University (Moscow, Russia)

Nikulin, Maksim P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Protasova, Anna E., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

Romanov, Ilya S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Rykov, Ivan V., MD, PhD, Saint Petersburg Clinical Hospital (St. Petersburg, Russia)

Samoylenko, Igor V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Sinitsyn, Valentin E., MD, PhD, Professor, Moscow state University M.V. Lomonosov (Moscow, Russia)

Trofimova, Oksana P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Khokhlova, Svetlana V., MD, PhD, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Shishin, Kirill V., MD, PhD, Professor, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Vermorken Jan B., MD, PhD, Emeritus Professor of Oncology, Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital (Edegem, Belgium)

Moore Anna, PhD, Professor, Departments of Radiology and Physiology, Assistant Dean, College of Human Medicine Michigan State University East Lansing (Michigan, USA)

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования. Вопросы онкохирургии

- 7 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ С КОНКУРИРУЮЩИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
Р.Н. Комаров, Ф.П. Ветшев, С.В. Осминин, И.Р. Билялов, М.О. Астаева, А.Г. Мелехов
- 16 КАХЕКСИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА
В.К. Лядов, Т.С. Болдырева, С.В. Гамаюнов, В.Е. Загайнов, Н.М. Киселев, С.А. Климин, В.Н. Галкин
- 25 МАЛОИНВАЗИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛИОБЛАСТОМ МЕТОДОМ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, Г.В. Папаян

Оригинальные исследования

- 40 МЕСТО АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА В АДЬЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ НЭО ЖЕЛУДКА СТ1–2N0M0, GRADE I–II, 1-го КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
И.Н. Перегородиев, Э.А. Мустафазаде, О.А. Малихова, А.О. Богданова, М.Ю. Федягин, В.А. Иванов, В.В. Делекторская, В.Ю. Бохян

Обзоры и аналитика

- 46 РОЛЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ, ИЛИ 40 ЛЕТ ХОЖДЕНИЯ ПО ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ПУСТЬИНЕ
Р.К. Танделов, А.А. Петрожицкая, А.Е. Солопова, К.Ю. Морхов
- 54 ПЕРВИЧНО-РЕФРАКТЕРНАЯ САРКОМА ЮИНГА ГРУДНОЙ СТЕНКИ У ВЗРОСЛОГО БОЛЬНОГО (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ). ВОЗМОЖНОСТИ И РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
А.А. Поляков, П.А. Лушникова

Консенсус

- 66 РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА. ВОПРОСЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
И.Д. Амелина, З.В. Галкова, Б.И. Долгушин, Р.Е. Израилов, Г.Г. Кармазановский, С.В. Кашин, В.А. Ким, Ю.В. Кулезнева, О.А. Малихова, Б.М. Медведева, И.Ю. Недолужко, Е.В. Парфенчикова, С.С. Пирогов, Н.Е. Семенов, Е.Н. Солодинина, Ю.Г. Старков, О.Б. Ткаченко, Л.Н. Шевкунов, К.В. Шишин, В.В. Щадрова

Резолюция

- 73 РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ПО ПОДХОДАМ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ RET-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО В РФ
К.К. Лактионов, В.В. Бредер, О.А. Гладков, И.А. Демидова, Л.Г. Жукова, Ф.В. Моисеенко, С.В. Орлов

CONTENTS

Original Reports. Oncosurgery Issues

- 7 SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CANCER IN PATIENTS WITH CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASES
R.N. Komarov, F.P. Vetshev, S.V. Osminin, I.R. Bilyalov, M.O. Astaeva, A.G. Melekhov
- 16 CACHEXIA AND ITS IMPACT ON EARLY POSTOPERATIVE RESULTS IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC CANCER
V.K. Lyadov, T.S. Boldyрева, S.V. Gamayunov, V.E. Zagainov, N.M. Kiselev, S.A. Klimin, V.N. Galkin
- 25 MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT OF GLIOBLASTOMAS USING INTERSTITIAL PHOTODYNAMIC THERAPY
A.Y. Rynda, V.E. Olyushin, D.M. Rostovtsev, Y.M. Zabrodskaya, G.V. Papayan

Original Reports

- 40 THE ROLE OF SOMATOSTATIN ANALOGUES IN THE ADJUVANT TREATMENT OF NETS OF THE STOMACH CT1-2N0M0, GRADE I-II, 1ST CLINICAL AND MORPHOLOGICAL TYPE: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY
I.N. Peregorodiev, E.A. Mustafazade, O.A. Malikhova, A.O. Bogdanova, M.Yu. Fedyanin, V.A. Ivanov, V.V. Delektorskaya, V.Yu. Bokhyan

Reviews & Analysis

- 46 THE ROLE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER, OR 40 YEARS OF WALKING IN THE EVIDENCE DESERT
R.K. Tandelov, A.A. Petrozhitskaya, A.E. Solopova, K.Yu. Morkhov
- 54 PRIMARY REFRACTORY EWING SARCOMA OF THE CHEST WALL IN AN ADULT PATIENT (CASE REPORT). THE POTENTIAL AND ROLE OF RADIATION THERAPY
A.A. Polyakov, P.A. Lushnikova

Consensus

- 66 RUSSIAN CONSENSUS ON PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER. QUESTIONS OF INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS
I.D. Amelina, Z.V. Galkova, B.I. Dolgushin, R.E. Izrailov, G.G. Karmazanovskii, S.V. Kashin, V.A. Kim, Yu.V. Kulezneva, O.A. Malikhova, B.M. Medvedeva, I.Yu. Nedoluzhko, E.V. Parfenchikova, S.S. Pirogov, N.E. Semenov, E.N. Solodinina, Yu.G. Starkov, O.B. Tkachenko, L.N. Shevkunov, K.V. Shishin, V.V. Shchadrova

Resolution

- 73 RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE EXPERT COUNCIL ON APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY OF RET-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION
K.K. Laktionov, V.V. Breder, O.A. Gladkov, I.A. Demidova, L.G. Zhukova, F.V. Moiseenko, S.V. Orlov

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-041>

Хирургическое лечение больных раком желудка и кардиоэзофагеальным раком с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Р.Н. Комаров, Ф.П. Ветшев, С.В. Осминин, И.Р. Билялов, М.О. Астаева, А.Г. Мелехов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Астаева Марина Олеговна astaeva_m_o@staff.sechenov.ru

Введение: Вопрос тактики лечения больных раком желудка (РЖ) с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) остаётся дискуссионным ввиду распространённости данных заболеваний и отсутствия клинических рекомендаций по хирургическому лечению данной группы больных.

Цель исследования: Анализ результатов одномоментного и этапного хирургического лечения больных РЖ и кардиоэзофагеальным раком (КЭР) Зиверт тип I–III с конкурирующими ССЗ.

Материалы и методы: Период набора материала: январь 2020 года — март 2024 года. Критерии включения: больные с резектабельным, морфологически верифицированным РЖ и КЭР Зиверт тип I–III. Первичные конечные точки: количество летальных исходов, интра- и послеоперационных осложнений, число удаленных лимфатических узлов и частота R1-края резекции. Вторичные конечные точки: длительность операции и госпитализации, количество осложнений и длительность промежутка (дни) между операциями при выборе этапной тактики лечения. Основная группа: 31 больной РЖ с конкурирующими ССЗ (15 пациентов — симультанные вмешательства, 16 пациентов — этапные). Контрольная группа: 69 больных РЖ без конкурирующих ССЗ. Группы статистически не различались по полу, возрасту, стадиям онкологического заболевания, шкале ECOG, объему онкологического вмешательства. В основной группе были достоверно более тяжёлые пациенты по шкале ASA, в группе сравнения чаще использовались мини-инвазивные технологии. Группы одномоментного и этапного лечения достоверно не различались по всем параметрам.

Результаты: Количество интраоперационных, послеоперационных осложнений и летальных исходов достоверно не различалось во всех группах. В группе больных с конкурирующими ССЗ достоверно больше была продолжительность оперативных вмешательств и послеоперационных «крайко-дней»; при этом в группе этапного лечения данные показатели были больше, чем в группе одномоментного. Частота положительных краёв резекции и число удаленных лимфатических узлов достоверно не различались во всех группах.

Выводы: При одномоментном и этапном хирургическом лечении больных РЖ и КЭР с конкурирующими ССЗ достоверно не повышается количество интра- и послеоперационных осложнений. Хирургическое лечение конкурирующего заболевания не снижает радикальность онкологического этапа. Преимущество одномоментной или этапной тактики лечения выявлено не было.

Ключевые слова: рак желудка, симультанные операции, коморбидность, этапное лечение, конкурирующие сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Комаров Р.Н., Ветшев Ф.П., Осминин С.В. и соавт. Хирургическое лечение больных раком желудка и кардиоэзофагеальным раком с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Злокачественные опухоли 2025;15(2):7–15. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-041>.

Surgical treatment of gastric and gastroesophageal junction cancer in patients with concomitant cardiovascular diseases

R. N. Komarov, F. P. Vetshev, S. V. Osminin, I. R. Bilyalov, M. O. Astaeva, A. G. Melekhov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

Contacts: Astaeva Marina Olegovna astaeva_m_o@staff.sechenov.ru

Introduction: The treatment strategy for gastric cancer (GC) in patients with concomitant cardiovascular disease (CVD) remains a subject for debate due to the prevalence of CVD and the lack of clinical guidelines for surgical management of these patients.

Aim: To review the outcomes of simultaneous and consequent surgical treatment of GC and Siewert type I–III gastroesophageal junction cancer (GJC) in patients with concomitant CVD.

Materials and methods: Patients with resectable biopsy-proven GC and Siewert type I–III GJC were recruited between January 2020 and March 2024. Primary endpoints: numbers of deaths, intra- and postoperative complications, removed lymph nodes, and R1 resection margins rate. Secondary endpoints: duration of surgery, length of hospital stay, morbidity, and duration of the interval (days) between the stages of consequent procedures. The main group consisted of 31 GC patients with concomitant CVD (15 and 16 patients underwent simultaneous and staged procedures, respectively). The control group consisted of 69 GC patients without concomitant CVD. The groups were balanced in terms of sex, age, cancer stage, ECOG score, and type of surgical procedure. Patients in the main group had significantly higher ASA scores, and minimally invasive procedures were more common in the control group. There were no differences between the groups of simultaneous and staged surgery in any parameter.

Results: There were no significant differences in the rate of intraoperative and postoperative complications and mortality between the groups. The duration of surgery and number of postoperative bed-days were significantly greater in the main group, and in the consequent surgery group than in the simultaneous surgery group. There were no significant differences in the rate of R1 resection margins or number of the lymph nodes removed between the groups.

Conclusions: No significant increase in intra- and postoperative complications were observed in patients with GC or GJC and concomitant CVD undergoing simultaneous or consequent procedures. The proportion of radically treated patients was not lower among those who had prior surgery for the concomitant disease. Neither the simultaneous nor the staged approach was more advantageous.

Keywords: gastric cancer, simultaneous surgery, comorbidity, staged surgery, concomitant cardiovascular disease

For citation: Komarov R.N., Vetshev F.P., Osminin S.V., et al. Surgical treatment of gastric and gastroesophageal junction cancer in patients with concomitant cardiovascular diseases. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):7–15 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-041>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности во всём мире [1]. Рак желудка (РЖ) занимает 5-е место по заболеваемости и смертности в мировой статистике онкологических заболеваний [2]. Согласно данным мировой литературы, до 7% пациентов с онкологическими заболеваниями, страдают конкурирующими ССЗ [3]. Среди больных РЖ, примерно у 5,7% причиной летального исхода становятся заболевания сердечно-сосудистой системы [4]. Наличие конкурирующих заболеваний сердца и сосудов повышают уровень 5-летней смертности у пациентов, страдающих РЖ, с 20,9% до 31,9% [5]. Более того, именно коморбидность больного зачастую не позволяет провести полноценное комбинированное лечение, являясь противопоказанием как к оперативному вмешательству, так и химиотерапии, компонентами которой являются кардиотоксичные препараты [6]. Так, частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при операциях на других органах варьирует от 7% до 11% [7], а использование 5-фторурацила в процессе лекарственного лечения у 29,5% пациентов приводит к нежелательным явлениям со стороны сердечно-сосудистой системы [8]. Исходя из сказанного выше, вопросы тактики лечения больных РЖ с конкурирующими ССЗ в настоящее время сохраняют свою актуальность и требуют разностороннего исследования.

Мы провели анализ результатов одновременного и этапного хирургического лечения больных РЖ и кардиоэзофагеальным раком (КЭР) Зиверт тип I–III с конкурирующими ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, оперированные с января 2020 года по март 2024 года в Клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Университетской клинической больницы №1 Сеченовского университета.

Критерии включения: больные с резектабельным, морфологически-верифицированным РЖ и КЭР Зиверт тип I–III (cT1–4N0–3M0 TNM 8-го пересмотра). Все пациенты были оперированы в плановом порядке после предварительного комплексного обследования согласно клиническим рекомендациям [9,10]. Тактика ведения каждого пациента определялась индивидуально на междисциплинарном консилиуме с участием врачей-хирургов, онкологов, сердечно-сосудистых и рентген-эндоваскулярных хирургов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, при необходимости — врачей других специальностей. Пациенты проходили предварительную предоперационную подготовку, направленную на коррекцию сопутствующих заболеваний, в отделении кардиологии с привлечением смежных специалистов. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на оперативное вмешательство.

Критерии исключения: наличие удаленных метастазов (M1-статус по TNM8), общее состояние онкологического больного по шкале ECOG более 3, использование эндоваскулярных методов лечения конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Первичные конечные точки: количество летальных исходов, интра- и послеоперационных осложнений (по Clavien–Dindo) в течение первых 30 суток после операции,

число удаленных лимфатических узлов и положительных краев резекции (R1).

Вторичные конечные точки: длительность операции и госпитализации, необходимость использования АИК во время сердечно-сосудистой операции (ССО), количество осложнений и длительность промежутка (в днях) между операциями при выборе этапной тактики лечения.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

В основную группу были включены больные раком желудка (РЖ) с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), нуждающимися в хирургическом лечении ($n = 31$): 15 пациентам выполнили одномоментные оперативные вмешательства, 16 — этапные. В контрольную группу были включены больные РЖ без конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний, требующих хирургического лечения ($n = 69$). Характеристики групп представлены в таблице 1. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Группы пациентов статистически значимо не различались по полу ($p = 0,537$), возрасту ($p = 0,085$), стадиям онкологического заболевания ($p = 0,389$), шкале оценки общего состояния онкологического больного (ECOG) ($p = 0,681$), объему операции, выполненной по поводу рака желудка и кардиоэзофагеального рака ($p = 0,054$). В группе пациентов с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями были достоверно более тяжелые больные по шкале анестезиологического риска ASA ($p < 0,001$). В группе сравнения было значимо больше пациентов, оперированных с применением мини-инвазивных технологий: 37 (53,6%) наблюдений против 9 (29%) ($p = 0,005$).

Также был проведен подгрупповой анализ пациентов с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, подвергнутыми одномоментному и этапному лечению (табл. 2).

Группы одномоментного и этапного лечения не различались по полу ($p = 1,00$), возрасту ($p = 0,786$), шкале оценки общего состояния онкологического больного (ECOG) ($p = 0,076$), шкале анестезиологического риска

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включённых в исследование: группа больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (группа РЖ + ССЗ), группа больных раком желудка без конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний (группа РЖ)

Table 1. Characteristics of the patient groups included in the study: a group of patients with gastric cancer with competing cardiovascular diseases (GC + CVD group), a group of patients with gastric cancer without competing cardiovascular diseases (GC group).

Показатели	Группа пациентов		
	Группа (РЖ + ССЗ) (n = 31)	Группа РЖ (n = 69)	P
Пол, абс. (%)	Мужчины Женщины	20 (64,5%) 11 (35,5%)	40 (58,0%) 29 (42,0%)
Возраст, M (SD)		67,16 (6,99)	64,01 (10,79)
ECOG, абс. (%)	ECOG 0 ECOG 1 ECOG 2	10 (32,2%) 14 (45,2%) 7 (22,6%)	17 (24,7%) 37 (53,6%) 15 (21,7%)
ASA, абс. (%)	ASA II ASA III ASA IV	0 (0,0%) 11 (35,5%) 20 (64,5%)	47 (68,1%) 22 (31,9%) 0 (0,0%)
Стадирование рака желудка (TNM8), абс. (%)	I II III	12 (38,7%) 7 (22,6%) 12 (38,7%)	26 (37,7%) 18 (26,1%) 25 (36,2%)
Оперативное вмешательство по поводу РЖ и КЭР, абс. (%)	Дистальная субтотальная резекция желудка Гастрэктомия Проксимальная резекция желудка Экстирпация пищевода, субтотальная резекция пищевода Экстирпация культи желудка Эндоскопическая подслизистая диссекция	17 (54,8%) 7 (22,5%) 2 (6,5%) 2 (6,5%) 1 (3,2%) 2 (6,5%)	37 (53,6%) 21 (30,4%) 10 (14,5%) 0 (0,0%) 1 (1,5%) 0 (0,0%)
Оперативный доступ, абс. (%)	Лапаротомия Эндолюминальный доступ (ЭГДС) Мини-инвазивный доступ: Лапароскопический Робот-ассистированный	20 (64,5%) 2 (6,5%) 9 (29%) 6 (19,4%) 3 (9,6%)	32 (46,4%) 0 (0,0%) 37 (53,6%) 35 (50,7%) 2 (2,9%)

Таблица 2. Характеристика групп пациентов с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: группа одномоментного лечения, группа этапного лечения

Table 2. Characteristics of groups of patients with competing cardiovascular diseases: single-stage treatment group, consequent treatment group

Показатели	Одномоментное лечение (n = 15)	Этапное лечение (n = 16)	P
Пол, абс. (%)			
Мужчины	10 (66,7%)	10 (62,5%)	1,000
Женщины	5 (33,3%)	6 (37,5%)	
Возраст, M (SD)	66,80 (5,67)	67,50 (8,21)	0,786
ECOG, абс. (%)			
ECOG 0	2 (13,33%)	8 (50,0%)	0,076
ECOG 1	8 (53,33%)	6 (37,5%)	
ECOG 2	5 (33,33%)	2 (12,5%)	
ASA, абс. (%)			
ASA II	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,135
ASA III	3 (20,0%)	8 (50,0%)	
ASA IV	12 (80,0%)	8 (50,0%)	
Стадия рак желудка, абс. (%)			
I	5 (33,3%)	7 (43,7%)	0,852
II	4 (26,7%)	3 (18,8%)	
III	6 (40,0%)	6 (37,5%)	
Оперативное вмешательство по поводу РЖ и КЭР, абс. (%)			
Дистальная субтотальная резекция желудка	7 (46,6%)	10 (62,6%)	0,896
Гастрэктомия	4 (26,6%)	3 (18,8%)	
Проксимальная резекция желудка	1 (6,7%)	1 (6,2%)	
Экстирпация пищевода, субтотальная резекция пищевода	1 (6,7%)	1 (6,2%)	
Экстирпация культи желудка	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Эндоскопическая подслизистая диссекция	1 (6,7%)	1 (6,2%)	
Оперативный доступ для РЖ, абс. (%)			0,059
Лапаротомия	13 (86,6%)	7 (43,8%)	
Эндолюминальный доступ (ЭГДС)	1 (6,7%)	1 (6,2%)	
Мини-инвазивный доступ:	1 (6,7%)	8 (50%)	
– лапароскопический	1 (6,7%)	5 (31,2%)	
– роботассистированный	0 (0,0%)	3 (18,8%)	
Сердечно-сосудистые заболевания, абс. (%)			0,595
ИБС	4 (26,6%)	7 (43,8%)	
Заболевания клапанного аппарата	1 (6,7%)	2 (12,5%)	
ИБС + заболевания клапанов	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Стенозирующий атеросклероз БЦА	3 (20,0%)	2 (12,5%)	
Заболевания абдоминального отдела аорты	4 (26,6%)	3 (18,8%)	
Стенозир. атеросклероз подвздошных сосудов	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
ИБС + стенозир. атеросклероз БЦА	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Заболевания клапанов + аневризма восходящего отдела аорты	0 (0,0%)	1 (6,2%)	
Миксома левого предсердия	0 (0,0%)	1 (6,2%)	
Использование АИК, абс. (%)			0,220
Без использования АИК	13 (86,7%)	10 (62,5%)	
С использованием АИК	2 (13,3%)	6 (37,5%)	
Время ИК, Me [IQR]	141,00 [135,50; 146,50]	127,50 [99,50; 130,00]	0,172
Время ИМ, Me [IQR]	48,00 [48,00; 48,00]	54,50 [47,00; 67,50]	0,480

ASA ($p = 0,135$), стадиям онкологического заболевания ($p = 0,852$), объему операции, выполненной по поводу рака желудка и кардиоэзофагеального рака ($p = 0,896$), выбранному хирургическому доступу ($p = 0,059$), характеру сердечно-сосудистых заболеваний и объемам оперативных вмешательств по поводу данных заболеваний ($p = 0,595$), а также по частоте использования аппарата искусственного кровообращения (ИК) ($p = 0,22$) и времени ишемии миокарда (ИМ) ($p = 0,48$).

Не смотря на малый объем выборки и разнообразие сочетаний выполненных оперативных вмешательств у пациентов с конкурирующими заболеваниями, мы все же сочли важным провести анализ и обобщение непосредственных результатов хирургического лечения этой тяжелой категории пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сравнение результатов хирургического лечения больных РЖ с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них (табл. 3), а также сравнение результатов одномоментной и этапной тактики лечения (табл. 4). Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

В группе больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми вмешательствами достоверно больше была продолжительность оперативных вмешательств ($p < 0,001$). При этом в группе этапного лечения суммарное время выполненных операций было больше, чем при одномоментном вмешательстве ($p = 0,028$).

Количество интраоперационных осложнений статистически не различалось, как при групповом, так и при подгрупповом анализе ($p = 1,000$). В группе пациентов без

конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний интраоперационные осложнения были связаны с повреждением воротной вены ($n = 1$) и развитием внутрибрюшного кровотечения сразу же после ушивания лапаротомной раны ($n = 1$). В группе этапного лечения больных раком желудка и конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний было зарегистрировано одно интраоперационное осложнение — остановка сердечной деятельности у пациента с кардиоэзофагеальным раком и многососудистым поражением коронарного русла (первым этапом пациенту выполнялось АКШ/МКШ, вторым этапом после получения 4 курсов неoadьювантной полихимиотерапии по схеме FLOT выполнялась комбинированная операция McKeown. После торакоскопического этапа и резекции пищевода во время выполнения лапаротомии у пациента развилась остановка сердечной деятельности, потребовавшая реанимационных мероприятий. Был диагностирован инфаркт миокарда, выполнено стентирование правой коронарной артерии. Операция была завершена формированием гастростомы и эзофагостомы. В дальнейшем проводилась консервативная терапия с положительным эффектом. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 22-е сутки). Отношения шансов развития интраоперационных осложнений во всех группах также не были статистически значимыми (в группе РЖ + ССЗ в 1,117 раз выше, чем в группе РЖ, 95% ДИ: 0,097–12,796; в группе этапного лечения в 3 раза выше, чем в группе одномоментного, 95% ДИ: 0,113–79,499).

Число послеоперационных осложнений и летальных исходов, несмотря на большую травматичность оперативных вмешательств у пациентов с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, достоверно не различалось ($p = 0,109$). Различий в количестве послеоперационных осложнений при сравнении одномоментной

Таблица 3. Результаты хирургического лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (группа РЖ + ССЗ), без конкурирующих сердечно-сосудистых заболеваний (группа РЖ)

Table 3. Results of surgical treatment of patients with gastric cancer with competing cardiovascular diseases (group GC + CVD) and without competing cardiovascular diseases (group GC)

Показатели	Группа пациентов		P
	Группа (РЖ + ССЗ) (n = 31)	Группа РЖ (n = 69)	
Время операции, мин	475,00 ± 117,91 (431,75–518,25)	282,90 ± 87,91 (261,78–304,02)	< 0,001*
Интраоперационные осложнения	1 (3,2%)	2 (2,9%)	1,000
Послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo (CD):			
CD 0	13 (41,9%)	44 (63,8%)	0,109
CD I-II	5 (16,1%)	13 (18,8%)	
CD IIIA-IVB	11 (35,5%)	8 (11,6%)	
CD V	2 (6,5%)	4 (5,8%)	
Послеоперационные койко-дни, Ме (Q ₁ –Q ₃)	22,00 (18,00–28,50)	14,00 (11,00–17,00)	< 0,001*
R1-резекция	4 (12,9%)	4 (5,8%)	0,249
Количество удаленных лимфатических узлов, Ме (Q ₁ –Q ₃)	23,00 (16,00–28,00)	19,00 (15,00–24,00)	0,232

* Статистически значимые различия $p < 0,05$.

Таблица 4. Результаты хирургического лечения больных раком желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (группа РЖ + ССЗ): группа одномоментного лечения, группа этапного лечения

Table 4. Results of surgical treatment of patients with gastric cancer with competing cardiovascular diseases (GC + CVD group): single-stage treatment group, consequent treatment group

Показатели	Одномоментное лечение (n = 15)	Этапное лечение (n = 16)	P
Время операции, мин M ± SD (95% ДИ)	427,67 ± 83,53 (381,41–473,93)	519,38 ± 130,19 (450,00–588,75)	0,028*
Интраоперационные осложнения	0 (0,0%)	1 (6,2%)	1,000
Послеоперационные осложнения по классификации Clavien-Dindo (CD):			
CD 0	4 (26,7%)	9 (56,3%)	0,159
CD I-II	3 (20%)	2 (12,5%)	
CD IIIA-IVB	6 (40%)	5 (31,2%)	
CD V	2 (13,3%)	0 (0,0%)	
Послеоперационные койко-дни, Me (Q ₁ –Q ₃)	18,00 (15,50–22,50)	25,00 (21,50–34,25)	0,025*
R1-резекция	1 (6,7%)	3 (18,8%)	0,600
Количество удаленных лимфатических узлов, M ± SD (95% ДИ)	21,07 ± 8,87 (15,95–26,19)	19,07 ± 8,76 (14,21–23,92)	0,546

и этапной тактики лечения выявлено не было ($p = 0,159$). В группе одномоментного лечения было зарегистрировано 2 летальных исхода, связанных с развитием в послеоперационном периоде острого деструктивного панкреатита ($n = 1$) и COVID-19-ассоциированной пневмонии с последующей полиорганной недостаточностью. В контрольной группе было 4 летальных исхода, обусловленных развитием несостоятельности анастомозов с последующим перитонитом ($n = 2$), COVID-19-ассоциированной пневмонии ($n = 1$), мезентериального тромбоза ($n = 1$).

Длительность госпитализации была достоверно выше в группе больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями ($p < 0,001$). При этом в группе этапного лечения (показатель рассчитывался, как сумма 2 послеоперационных периодов) число послеоперационных койко-дней было выше, чем в группе одномоментного лечения ($p = 0,025$).

При сопоставлении частоты получения положительного края резекции установить статистически значимых различий между группами «РЖ» и «РЖ + ССЗ» не удалось ($p = 0,249$); аналогично показатели не различались при сравнении групп одномоментного и этапного лечения ($p = 0,600$). Также не было выявлено статистической разницы в качестве выполненной лимфаденэктомии ($p = 0,232$ при сравнении групп «РЖ» и «РЖ + ССЗ»; $p = 0,546$ при сравнении одномоментного и этапного лечения).

При выборе этапной тактики ведения пациентов медиана периода между оперативными вмешательствами составила 37,00 дней ($Q_1–Q_3$: 25,50–48,00). Стоит отметить, что поэтапная тактика лечения позволила провести 2 пациентам (12,5%) полный курс неoadьювантной полихимиотерапии после хирургического лечения сердечно-сосудистого заболевания, до выполнения онкологического этапа хирургического лечения. У 1 пациента с поэтапной тактикой лечения возникло не купируемое консервативными методами кровотечение из опухоли желудка после

выполнения каротидной эндартерэктомии, что потребовало выполнения операции по поводу онкологического заболевания в срочном порядке и не позволило пациенту получить курс НПХТ. Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также прогрессии заболевания между этапами лечения зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно хирургической тактики лечения больных РЖ с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а исследований, посвященных изучению данного вопроса, крайне мало. Большинство исследователей ограничиваются лишь описанием клинических наблюдений и/или серии наблюдений, при этом чаще представляются результаты выполнения одномоментных оперативных вмешательств [11–15].

Так, в 2014 году Komokata и соавт. опубликовали опыт 15 симультанных вмешательств, выполненных по поводу ишемической болезни сердца или поражения клапанов сердца и рака желудка или толстой кишки [16]. Послеоперационный период осложнился у 33,3% пациентов, был зарегистрирован 1 летальный исход. Авторы сообщили о высокой эффективности выполненных операций в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений в отдалённом периоде и безопасности вмешательств.

Комаров Р.Н. и соавт. опубликовали опыт 9 одномоментных оперативных вмешательств у пациентов с злокачественными новообразованиями желудка ($n = 8$) и пищевода ($n = 1$) и конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [17]. В данной работе удалось проанализировать и отдалённые результаты лечения (максимальный период наблюдения — 18 месяцев): сердечно-сосудистых событий зарегистрировано не было, 2 летальных исхода

были связаны с прогрессией онкологического заболевания и COVID-19-ассоциированной пневмонией. Авторы пришли к выводу о безопасности оперативных вмешательств при их выполнении в условиях многопрофильного стационара опытной мультидисциплинарной командой врачей.

Zwang et al. [18] сравнили непосредственные и отдалённые результаты лечения больных КЭР, страдавших ИБС ($n=22$), с пациентами без заболеваний коронарного сосудистого русла ($n=44$). Основной группе больных выполняли маммарокоронарное шунтирование и эзофагэктомию, 44 пациентам — только эзофагэктомию. В ближайшем и отдалённом периоде авторы не наблюдали осложнений, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Осложнений категории Clavien–Dindo III–V не было зарегистрировано ни в одной из групп. Пятилетняя выживаемость, как показатель онкологической радикальности, был сопоставим в обеих группах. Исследователи сделали вывод о безопасности одномоментных операций, несмотря на их высокую травматичность.

Нам удалось найти только 2 исследования наших соотечественников, в которых проведено сравнение одномоментной и этапной тактики ведения данной группы пациентов.

Одна из наиболее значимых работ опубликована М.И. Давыдовым и Р.С. Акчуриным с соавт. в 2013 году [19]. Авторы проанализировали результаты лечения 51 пациента (9 — одномоментная тактика, 42 — этапная тактика). При этом 13 больным выполнялись только паллиативные оперативные вмешательства по поводу онкологического заболевания. Также в анализ были включены пациенты ($n=14$), подвергнутые рентген-эндоваскулярным методам лечения атеросклероза коронарных артерий. При одномоментной тактике послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 5 пациентов (55,6%), летальных исходов не было. При этапной тактике отмечено 45,2% послеоперационных осложнений ($n=19$), 7,1% летальности ($n=3$). У 19% больных осложнения развились на сердечно-сосудистом этапе, у 35% — на онкологическом. После онкологического этапа у 2 пациентов было зарегистрировано развитие фатального инфаркта миокарда, в 15% не был достигнут профилактический эффект тяжёлых сердечно-сосудистых событий. Авторы заключили, что результаты одномоментного лечения были лучше. Однако в данном исследовании не рассчитывались показатели достоверности полученных ближайших результатов лечения, а также однородность групп. Трех- и пятилетняя выживаемость для всей выборки составили 51,1% и 40,4% соответственно.

Позднее Герасимов С.С. и соавт. обобщили опыт лечения 170 онкологических пациентов с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [20]. Авторы изучили непосредственные и отдаленные результаты одномоментного и этапного лечения пациентов, при этом не проводился подгрупповой анализ, основанный на локализации, характере и стадии онкологического процесса. В исследование были включены пациенты, подвергнутые паллиативным оперативным вмешатель-

ствам ($n=22$, 12,9%), рентген-эндоваскулярным методам лечения ($n=20$, 36,3%). Достоверных различий в количестве послеоперационных осложнений выявлено не было. Авторы отметили высокий уровень эффективности профилактики сердечно-сосудистых осложнений (92,4%). В ходе анализа не было установлено различий отдалённых результатов лечения при выборе одномоментной или этапной тактики лечения.

Учитывая малое количество исследований, их различный дизайн и разнородность групп, достоверно сравнить наши результаты с данными литературы не представляется возможным.

Ограничениями нашего исследования являлись малый объем выборки пациентов в основной группе, а также разнородность групп по сочетанию выполненных оперативных вмешательств. Также в нашем исследовании не представилось возможным оценить отдалённые результаты лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало безопасность одномоментного и этапного хирургического лечения больных раком желудка и КЭР (Зиверт тип I–III) с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выполнение оперативных вмешательств у данной тяжёлой группы больных, несмотря на повышенные риски операции и анестезиологического пособия, достоверно не повышает количество интра- и послеоперационных осложнений. Хирургическое лечение пациентов соответствует всем онкологическим принципам и не влияет на онкологическую радикальность оперативных вмешательств. Наше исследование не выявило преимуществ одномоментной или этапной тактики с точки зрения безопасности и онкологической радикальности. Лечение тяжелых коморбидных пациентов, к которым относятся больные основной группы наблюдения, с нашей точки зрения, необходимо осуществлять исключительно в условиях многопрофильного стационара. Решение о выборе одномоментной или этапной тактики подлежит индивидуальному обсуждению на мультидисциплинарном консилиуме с участием кардиохирургов, хирургов-онкологов, кардиологов и анестезиологов-реаниматологов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bray F., Laversanne M., Cao B., et al. Comparing cancer and cardiovascular disease trends in 20 middle- or high-income countries 2000–19: A pointer to national trajectories towards achieving Sustainable Development goal target 3.4. *Cancer Treat Rev* 2021;100:102290. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102290>
- 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Lorusso R., Vizzardi E., Johnson D.M., et al. Cardiac surgery in adult patients with remitted or active malignancies: a review of preoperative screening, surgical management and short- and long-term postoperative results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54(1):10–18. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy019>
- Lou T., Hu X., Lu N., Zhang T. Causes of Death Following Gastric Cancer Diagnosis: A Population-Based Analysis. *Med Sci Monit* 2023;29:e939848. <https://doi.org/10.12659/MSM.939848>
- Han K.T., Kim D.W., Kim W. Impact of Cardiovascular Diseases on Mortality in Gastric Cancer Patients with Preexisting Chronic Disease. *Yonsei Med J* 2022;63(11):1043–1049. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.0273>
- Curigliano G., Cardinale D., Dent S., et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin* 2016;66(4):309–25. <https://doi.org/10.3322/caac.21341>
- Bakker E.J., Ravensbergen N.J., Poldermans D. Perioperative cardiac evaluation, monitoring, and risk reduction strategies in noncardiac surgery patients. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(5):409–15. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328348d40f>
- Jin X., Bai Y., Gao L., Wu S. Incidence of and risk factors for cardiotoxicity after fluorouracil-based chemotherapy in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84(3):599–607. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03888-1>
- Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Белялов Ф.И., и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях 202323. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5555. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5555>. EDN: MQQWMW.
Sumin A.N., Duplyakov D.V., Belyalov F.I., et al. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. Russ J Cardiol 2023;28(8):5555 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5555>
- Заболотских И.Б., Потиевская В.И., Баутин А.Е., и соавт. Методические рекомендации «Периоперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца». 2020 года.
Zabolotskikh I.B., Potievskaya V.I., Bautin A.E., et al. Methodological guidelines “Perioperative management of patients with ischemic heart disease”. 2020 (In Russ.)
- Komarov R, Osminin S, Ismailbaev A, et al. The First Case of Simultaneous Surgical Procedure for Mitral Valve Disease and Esophageal Cancer. *Case Rep Oncol* 2021;14(3):1665–1670. <https://doi.org/10.1159/000519827>
- Komarov R.N., Tsarkov P.V., Osminin S.V., et al. Simultaneous Procedures in Patients with Cardiac Surgical Diseases and Colorectal Cancer. *Journal of International Medical Sciences Academy* 2022;35;2
- Zielinski J, Jaworski R, Pawlaczyk R, et al. Simultaneous surgery for critical aortic stenosis and gastric cancer: A case report. *World J Gastroenterol* 2010;16(9):1161–1164. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1161>
- Безденежных А.В., Сумин А.Н., Олейник П.А., и др. Симультанное оперативное вмешательство – коронарное шунтирование на работающем сердце и гастрэктомия при раке антрального отдела желудка. Сибирское медицинское обозрение 2017;(3):108–111. <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-108-111>
Bezdenezhnykh A.V., Sumin A.N., Oleinik P.A., et al. Simultaneous operative intervention – coronary shunting on the working heart and gastrectomy in cancer of the antral part of the stomach. *Siberian Medical Review* 2017;(3):108–111 (In Russ.). <https://doi.org/10.20333/2500136-2017-3-108-111>
- Стилиди И.С., Мерзляков В.Ю., Скопин А.И., и др. Симультанное аортокоронарное шунтирование и гастрэктомия у больного раком желудка и ишемической болезнью сердца. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2021;9(1):81–83. <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-81-83>.
Stiliidi I.S., Merzlyakov V.Yu., Skopin A.I., et al. Simultaneous coronary artery bypass and total gastrectomy. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal 2021;9(1):81–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-1-81-83>
- Komokata T., Fukueda M., Kaieda M., et al. Simultaneous operation for cardiac disease and gastrointestinal malignancy. *World J Gastrointest Surg* 2014;6(8):146–150. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v6.i8.146>
- Komarov R, Osminin S, Ismailbaev A, Ivashov I, Agakina Y, Schekoturov I. The First Case of Simultaneous Surgical Procedure for Mitral Valve Disease and Esophageal Cancer. *Case Rep Oncol* 2021;14(3):1665–1670. <https://doi.org/10.1159/000519827>
- Zhang W., Liu B., Zhou Y., et al. Combined surgical treatment of esophageal cancer and coronary heart diseases in elderly patients. *World J Surg Oncol* 2018;16(1):213. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1512-5>
- Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., и соавт. Хирургическое лечение больных раком желудка с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2013;(9):4–13.

- Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S., et al. Surgical treatment of patients with stomach cancer and severe concomitant cardio-vascular pathology. Pirogov Russian Journal of Surgery 2013;(9):4–13 (In Russ.)
20. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский онкологический журнал 2018;23(3–6):120–128. <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-120-128>.
- Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. Up-to-date strategy for surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology 2018;23(3–6):120–128 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-120-128>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

ORCID АВТОРОВ

Комаров Роман Николаевич

<https://orcid.org/0000-0002-7719-7898>

Ветшев Фёдор Петрович

<https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>

Осминин Сергей Викторович

<https://orcid.org/0000-0002-9950-6575>

Билялов Ильдар Равильевич

<https://orcid.org/0000-0002-8956-1765>

Астаева Марина Олеговна

<https://orcid.org/0000-0002-7719-7898>

Мелехов Артём Георгиевич

<https://orcid.org/0009-0004-7520-1605>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на оперативные вмешательства.

Статья поступила в редакцию журнала 19.11.2025, принята к публикации 18.02.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication

ORCID OF AUTHORS

Komarov Roman Nikolaevich

<https://orcid.org/0000-0002-7719-7898>

Vetshev Fedor Petrovich

<https://orcid.org/0000-0001-6589-092X>

Osminin Sergei Viktorovich

<https://orcid.org/0000-0002-9950-6575>

Bilyalov Ildar Ravilevich

<https://orcid.org/0000-0002-8956-1765>

Astaeva Marina Olegovna

<https://orcid.org/0000-0002-7719-7898>

Melekhov Artem Georgievich

<https://orcid.org/0009-0004-7520-1605>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Respect for patients' rights. All patients signed informed voluntary consent for surgical interventions.

Received 11 November 2025.

Accepted for publication 18 February 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-042>

Кахексия и ее влияние на ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с резектабельным раком желудка

В.К. Лядов^{1,2,3}, Т.С. Болдырева¹, С.В. Гамаюнов^{4,5}, В.Е. Загайнов^{4,5}, Н.М. Киселев^{4,5}, С.А. Климин^{4,5}, В.Н. Галкин¹

¹ Онкологический центр №1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

² ФГБОУДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, пр-кт Строителей, 5;

⁴ ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 603163 Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1;

⁵ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603950 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Контакты: Лядов Владимир Константинович vlyadov@gmail.com

Введение: Рак желудка является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, у многих пациентов требует агрессивного комбинированного лечения, которое сопровождается высокой частотой развития осложнений. Актуальным представляется поиск независимых предикторов развития послеоперационных осложнений и летальных исходов, коррекция которых потенциально могла бы улучшить результаты лечения. Целью данного исследования является оценка прогностической роли кахексии как предиктора развития осложнений в хирургии рака желудка.

Материалы и методы: В ретроспективно-проспективное исследование были включены данные о результатах хирургического лечения 144 пациентов, оперированных по поводу рака желудка с 2019 по 2023 гг. на базе 4 онкологического отделения ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» и ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер». Кахексию в соответствии с международными консенсусными критериями диагностировали при наличии потери массы тела $\geq 5\%$ от исходной за 6 месяцев до момента начала лечения либо при снижении массы тела $\geq 2\%$ и наличии саркопении или ИМТ $< 20 \text{ кг}/\text{м}^2$. Для оценки наличия саркопении использовали пороговые значения скелетно-мышечного индекса Prado: $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин, а также Martin: $41 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин и $43 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин при ИМТ $< 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ и $53 \text{ см}^2/\text{м}^2$ при ИМТ $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$. Оценивали частоту развития ранних послеоперационных осложнений в течение 30 дней после выполнения хирургического вмешательства по критериям Клавьен–Диндо, а также показатель 90-дневной летальности.

Результаты: У 57 из 144 пациентов (39,5%) на дооперационном этапе была диагностирована кахексия. Раковая кахексия была более распространена при III стадии заболевания (42,1% против 24,1%, $p = 0,023$), а также среди больных с саркопенией (как измеренной по массе скелетной мускулатуры, 49,1% против 18,3%, $p < 0,001$, так и подтвержденной динамометрической оценкой, 14,3% против 0%, $p = 0,006$). Согласно результатам многофакторного анализа, кахексия оказалась независимым предиктором развития послеоперационных осложнений ($\text{ОШ} = 2,208$, 95% ДИ 1,051–4,638, $p = 0,036$) и инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) ($\text{ОШ} = 3,916$, 95% ДИ 1,146–13,3874, $p = 0,029$). Показатель 90-дневной послеоперационной летальности был значимо выше в группе пациентов с кахексией (10,5% против 2,3%, $p = 0,039$).

Выводы: Данное исследование демонстрирует, что раковая кахексия является перспективным предиктором развития осложнений в хирургии рака желудка. Коррекция кахексии на дооперационном этапе может способствовать снижению числа послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, кахексия, саркопения, гастрэктомия

Для цитирования: Лядов В.К., Болдырева Т.С., Гамаюнов С.В. и соавт. Кахексия и ее влияние на ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с резектабельным раком желудка. Злокачественные опухоли 2025;15(2):16–24. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-042>

Cachexia and its impact on early postoperative results in patients with resectable gastric cancer

V.K. Lyadov^{1,2,3}, T.S. Boldyreva¹, S.V. Gamayunov^{4,5}, V.E. Zagainov^{4,5}, N.M. Kiselev^{4,5}, S.A. Klimin^{4,5}, V.N. Galkin¹

¹ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³ Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Studies branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia;

⁴ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1 Delovaya str., Nizhnii Novgorod 603163, Russia;

⁵ Prиволжский Research Medical University; 10/1 sq. Minina i Pozharskogo, Nizhnii Novgorod 603950, Russia

Contacts: Lyadov Vladimir Konstantinovich vlyadov@gmail.com

Background: Gastric cancer (GC) is one of the most common malignancies which requires aggressive combined treatment with a high incidence of complications. The search for modifiable risk factors or predictors of complications' development is ongoing. We aimed to investigate the prognostic value of cachexia in patients with resectable GC.

Materials and methods: A multi-center retro-prospective cohort study included data of 144 GC patients who underwent potentially curative gastrectomy between 2019 and 2023. Cachexia and sarcopenia were diagnosed according to the most recent consensus definitions. Cachexia was defined according to the international consensus criteria as the loss of $\geq 5\%$ of weight in 6 months or the loss of 2% body weight in the presence of sarcopenia or $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$. To assess the presence of sarcopenia we used Prado criteria ($52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men and $38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women) and Martin criteria ($41 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for women and $43 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for men with a $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ and $53 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ with a $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) for L3 skeletal-muscle index. The 30-day incidence of postoperative complications and 90-day mortality were evaluated.

Results: There were 57 (39.5%) patients with cachexia. Cachexia was more prevalent in patients with TNM stage III (42.1% vs 24.1%, $p = 0.023$) and sarcopenic patients (measured by skeletal muscle mass, 49.1% vs. 18.3%, $p < 0.001$, as well as dynamometry, 14.3% vs. 0%, $p = 0.006$). Multivariate analysis revealed that cachexia was a significant predictor of postoperative complications ($OR = 2.208$, 95% CI 1.051–4.638, $p = 0.036$) and surgical site infection ($OR = 3.916$, 95% CI 1.146–13.3874, $p = 0.029$). The 90-day mortality rate was higher among patients with cachexia (10.5% vs. 2.3%, $p = 0.039$).

Conclusion: Preoperative cachexia is a potentially modifiable predictor of complications after gastric cancer surgery which may help to identify high-risk patients for proactive multimodal prehabilitation.

Keywords: gastric cancer, cachexia, sarcopenia, gastrectomy

For citation: Lyadov V.K., Boldyreva T.S., Gamayunov S.V., et al. Cachexia and its impact on early postoperative results in patients with resectable gastric cancer. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):16–24 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-042>

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка занимает в России 5 место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [1]. Развитие хирургической техники и анестезиологического пособия расширяет показания к хирургическому лечению у пациентов старческого возраста и с коморбидными состояниями, что может приводить к значительному числу послеоперационных осложнений и летальных исходов даже в специализированных онкологических центрах [2–4]. Кроме того, большинству резектабельных пациентов требуется проведение неoadъювантной противоопухолевой терапии, что также ухудшает состояние пациентов и может негативно сказываться на течении послеоперационного периода [5].

В связи с этим актуальным представляется поиск модифицируемых предиктивных факторов, коррекция которых могла бы привести к улучшению результатов лечения пациентов раком желудка.

Считается, что более половины онкологических пациентов на момент смерти страдают от проявлений раковой кахексии [6]. В 2011 г. под эгидой Европейской группы по изучению паллиативной помощи (EPCRC — European Palliative Care Research Collaborative) международная группа экспертов сформулировала определение раковой кахексии как «многофакторного синдрома, характеризующегося прогрессирующей потерей массы скелетной мускулатуры (вне зависимости от наличия или отсутствия потери массы жировой ткани) и невозможностью полноценной коррекции с помощью нутритивной под-

держки, а также ведущего к нарастающим функциональным нарушениям» [7]. Представлены диагностические критерии раковой кахексии: потеря более 5% веса за последние 6 месяцев (при отсутствии голодания) либо снижение ИМТ ниже 20 кг/м² и потеря более 2% веса либо наличие саркопении с потерей веса более 2% от исходного. В определении кахексии подчеркивается, что истощение скелетной мускулатуры, или саркопения, является одним из ведущих компонентов данного синдрома. Синдром раковой кахексии служит важной причиной развития осложнений противоопухолевого лечения, снижения продолжительности жизни пациентов и ухудшения ее качества [8,9]. Однако до сих пор не изучено прогностическое значение кахексии у пациентов с резектабельным раком желудка.

В связи с этим целью нашей работы была проверка рабочей гипотезы о высокой распространенности кахексии у пациентов с резектабельным раком желудка и ее неблагоприятном влиянии на ближайшие результаты хирургического лечения. Учитывая выраженный дефицит данных о распространенности кахексии (диагностированной в соответствии с актуальными международными критериями) в данной группе пациентов в отечественной и мировой литературе, а также о степени ее влияния на ближайшие результаты лечения, мы посчитали нецелесообразным формальное определение объема выборки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В исследование были включены данные о 144 пациентах, проходивших хирургическое лечение по поводу рака желудка с 2019 по 2023 гг. на базе двух лечебных учреждений: ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина» ДЗМ (Онкологический центр № 1, онкологическое отделение № 4) и ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» (2-е онкологическое отделение абдоминальной онкологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения). Проспективный анализ проводился для группы пациентов, оперированных в 2022–23 гг.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Возраст пациентов от 18 лет
2. Гистологически подтвержденный резектабельный рак желудка
3. Функциональный статус 0–2 по шкале ECOG
4. Отсутствие удаленных (в том числе резектабельных) метастазов.

Критерии невключения пациентов

1. Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании или хирургического лечения
2. Предшествующее в течение последних 3 месяцев хирургическое лечение по поводу этого или иного

заболевания, за исключением диагностической лапароскопии

3. Наличие удаленных метастазов
4. Функциональный статус по шкале ECOG ≥ 3
5. Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации
6. Беременность или кормление грудью.

Основные демографические и клинические данные пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	Результат
Клинические стадии I–II, n (%)	94 (65,3)
Клиническая стадия III, n (%)	45 (31,2)
Клиническая стадия IV*, n (%)	5 (3,5)
Патоморфологическая стадия I–II, n (%)	89 (63,1)
Патоморфологическая стадия III, n (%)	55 (38,1)
Мужской пол, n (%)	90 (62,5)
Возраст, лет (среднее ± стандартное отклонение)	66,6 ± 10,2
Статус ECOG, n (%)	
0–1	137 (95,1)
2	7 (4,8)
Индекс коморбидности Чарлсон, балл (медиана (ИКР))	5 (2–9)
ИМТ, кг/м ² (медиана (ИКР))	27,1 (17,3–46,6)
НАПХТ, n (%)	90 (62,5)
Гистологический тип, n (%)	
Аденокарцинома низкой степени злокачественности (low grade)	81 (56,25)
Аденокарцинома высокой степени злокачественности (high grade)	44 (30,5)
Перстневидноклеточный рак	19 (13,2)
Доступ, n (%)	
Лапароскопия	47 (32,6)
Лапаротомия	97 (67,4)
Объем операции, n (%)	
ДРЖ	74 (51,4)
ПРЖ	7 (4,8)
Гастрэктомия	50 (34,7)
Комбинированные операции	13 (9)
Длительность операции, мин (медиана (ИКР))	240 (115–465)
Кровопотеря, мл (медиана (ИКР))	100 (0–600)
Послеоперационный койко-день, сут (медиана (ИКР))	9 (2–62)

* У 5 (3,5%) пациентов опухоль распространялась на соседние органы (селезенку, поджелудочную железу, поперечную ободочную кишку или печень), в связи с чем, согласно 8-й редакции классификации TNM, они были отнесены к клинической IVА стадии. Патоморфологически у этих пациентов определена стадия IIIIC.

ИМТ — индекс массы тела, ДРЖ — дистальная резекция желудка, ПРЖ — проксимальная резекция желудка, НАПХТ — неoadъюнтивная химиотерапия, ИКР — интерквартильный размах.

Предоперационное обследование

Пациентам после установления диагноза проводилось стандартное предоперационное обследование согласно актуальным российским клиническим рекомендациями [10]. Для оценки значимости сопутствующей патологии использовался индекс коморбидности Чарлсон, который рассчитывался как сумма баллов, соответствующих тем или иным заболеваниям [11].

Оценка кахексии проводилась до операции с использованием критерии EPCRC (Fearon, 2011) [7]:

1. Потеря массы тела $\geq 5\%$ от исходной за 6 месяцев до момента начала лечения
2. Потеря массы тела $\geq 2\%$ при наличии саркопении
3. Потеря массы тела $\geq 2\%$ при ИМТ $< 20 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Саркопения диагностировалась при одномоментном снижении мышечной силы и массы скелетной мускулатуры [12]. Наличие функционального дефицита (низкая переносимость физической нагрузки) требовалось для подтверждения наличия у пациента тяжелой саркопении.

Для измерения мышечной силы использовался показатель силы захвата руки, который измерялся при помощи кистевого электронного динамометра ДМЭР-150-0,5 (Производитель — АО «Тулиновский приборостроительный завод «ТВЕС», Россия). Оценка выполнялась за сутки до операции. Измерение проводилось трижды каждой рукой в сидячем положении пациента. При этом предплечье было частично согнуто в локтевом суставе (от 90 до 120 градусов), запястный сустав находился в нейтральном положении. Наибольшее значение принималось за показатель силы захвата руки. Использовались пороговые значения: 27 кг для мужчин и 16 кг для женщин [13].

Переносимость физической нагрузки оценивалась по скорости ходьбы с помощью теста ходьбы на 400 м, при

этом каждого пациента просили пройти 20 кругов по 20 м. Тест считался выполненным в случае завершения ходьбы в течение 6 минут [14].

Масса скелетной мускулатуры оценивалась по аксиальному срезу МСКТ на уровне З поясничного позвонка (L3) с помощью специализированного программного обеспечения SliceOmatic, ver. 6 (TomoVision, Канада) (рис. 1).

Использовался диапазон единиц Хаунсуфилда (HU) для скелетной мускулатуры от 150 до -29 HU . За единицу измерения показателя массы скелетной мышечной ткани применялся скелетно-мышечный индекс (СМИ), который рассчитывался как отношение показателя площади скелетной мускулатуры на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента (м^2) ($\text{см}^2/\text{м}^2$). Для оценки наличия саркопении использовались пороговые значения $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин, разработанные Prado и соавт. для когорты онкологических пациентов с ожирением [15]. Кроме того, использовали адаптированные для пациентов с различной массой тела критерии Martin и соавт., которые были разработаны для пациентов «западной» популяции: $41 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин и $43 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин при ИМТ $< 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ и $53 \text{ см}^2/\text{м}^2$ при ИМТ $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ [16].

Хирургическое лечение

Пациентам выполнялось радикальное хирургическое вмешательство в объеме гастрэктомии или проксимальной/дистальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 в зависимости от локализации опухоли. В случае вовлечения в опухолевый процесс соседних органов проводилось комбинированное вмешательство. При наличии раннего рака желудка допускалось выполнение D1+лимфодиссекции. Реконструктивный этап предполагал формирование эзофагоюноанастомоза или гастроюноанастомоза на изолированной по Ру петле тонкой кишки. После проксимальной резекции желудка выполнялась реконструкция "double tract" с последовательным формированием эзофагоюно- и юоногастроанастомозов.

Оценка послеоперационных результатов

Оценивали число ранних (в течение 30 дней после выполнения хирургического вмешательства) послеоперационных осложнений по критериям Клавье-Диндо а также 30- и 90-дневную летальность. К послеоперационным осложнениям легкой степени относились осложнения I/II степени по Клавье-Диндо, не требовавшие инвазивных подходов к лечению, к тяжелым — все осложнения, требовавшие инвазивных манипуляций для лечения. Дополнительно оценивали частоту инфекций в области хирургического вмешательства (ИОХВ).

Статистический анализ

Количественные переменные были представлены в значении медианы и диапазона значений, качественные переменные — в числах и процентах. Для количественных

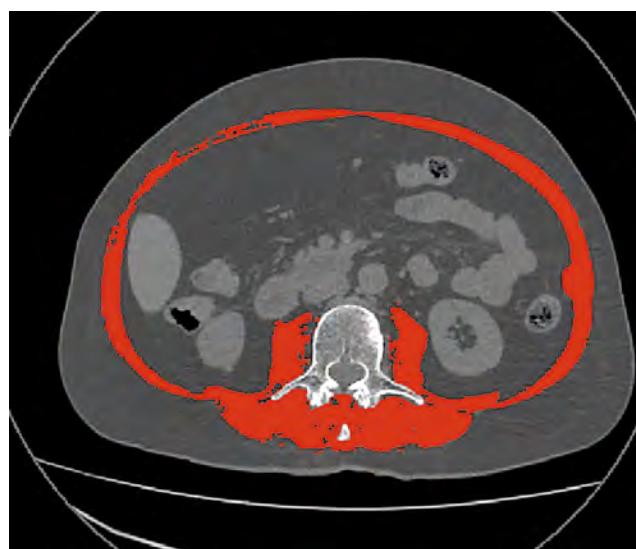


Рисунок 1. Пример оценки площади скелетной мускулатуры на уровне L3

Figure 1. Example of assessment of skeletal muscle area at L3 level

(параметрических) данных оценка статистической значимости проводилась с помощью t-критерия Стьюдента, для непараметрических данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Для поиска различий в выборках по качественным характеристикам использовался критерий χ^2 . При проверке гипотез различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Для оценки влияния кахексии на ближайшие результаты хирургического лечения использовался многофакторный анализ (метод логистической регрессии). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Статистический анализ был выполнен с использованием статистики SPSS версии 23.0.

Таблица 2. Характеристика состава тела и функционального статуса пациентов

Table 2. Characteristics of body composition and functional status of patients

Показатель	Результат
СМИ, $\text{см}^2/\text{м}^2$ (медиана (ИКР))	50,6 (22,2–79,6)
Сила захвата руки, кг (медиана (ИКР))	32 (16–60,5)
Время ходьбы 400 м, мин (медиана (ИКР))	5,4 (3,19–10,5)
Саркопения (Prado), n (%)	44 (30,5%)
Саркопения (Martin), n (%)	36 (25%)
Саркопения (Prado + динамометрия), n (%) n = 85	5 (5,8%)
Саркопения (Martin + динамометрия), n (%) n = 85	1 (0,69%)
Тяжелая саркопения (Prado + динамометрия + ходьба), n (%) n = 85	1 (0,69%)
Тяжелая саркопения (Martin + динамометрия + ходьба), n (%) n = 85	0

СМИ — скелетно-мышечный индекс

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Всего в исследование было включено 144 пациента (90-мужчины, 54-женщины, средний возраст — $66,6 \pm 10,2$ лет). У 57 (39,5%) пациентов была выявлена кахексия.

Между группами (с кахексией и без кахексии) статистически значимо различались только показатели стадии заболевания (среди больных с III стадией заболевания распространенность кахексии была выше и составила 42,1% против 24,1%, $p = 0,023$) и распространенности саркопении (как по массе скелетной мускулатуры, 49,1% против 18,3%, $p < 0,001$, так и подтвержденной с помощью динамометрии саркопении, 14,3% против 0%, $p = 0,006$). По остальным показателям (пол, возраст, индекс коморбидности Чарлсон, статус ECOG, наличие предшествующей НАПХТ, гистологический тип и локализация опухоли, объем хирургического вмешательства, доступ, кровопотеря, продолжительность операции) среди групп (с кахексией и без кахексии) не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,005$).

Анализ ближайших послеоперационных результатов

В таблице 3 представлены ближайшие послеоперационные результаты.

Для выявления факторов, связанных с ближайшими послеоперационными результатами, были применены однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Для однофакторного анализа были отобраны такие показатели, как возраст, пожилой возраст (60–75 лет), старческий возраст (> 75 лет), пол, ИМТ, ИМТ $< 18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$, СМИ, наличие ожирения, наличие коморбидности, индекс коморбидности Чарлсон, индекс коморбидности Чарлсон (≥ 5), проведение НАПХТ, наличие кахексии, наличие саркопении (вероятной по силе скелетной мускулатуры и подтвержденной

Таблица 3. Послеоперационные результаты в зависимости от наличия кахексии

Table 3. Postoperative results depending on the presence of cachexia

Результаты	Все пациенты (n = 144)	Кахексия (n = 57)	Без кахексии (n = 87)	P
Все осложнения, n (%)	51 (35,4)	27 (47,3)	24 (27,5)	0,015
Легкие осложнения, n (%) (Клавьеен–Диндо I–II)	21 (14,6)	10 (17,5)	11 (12,6)	0,415
Тяжелые осложнения, n (%) (Клавьеен–Диндо III–IV)	30 (20,8)	17 (29,8)	13 (14,9)	0,032
ИОХВ, n (%)	14 (9,7)	9 (15,7)	5 (5,7)	0,047
Несостоительность анастомоза, n (%)	12 (8,3)	8 (14)	4 (4,6)	0,045
30-дневная летальность, n (%)	5 (3,5)	5 (8,7)	0	0,006
90-дневная летальность, n (%)	8 (5,5)	6 (10,5)	2 (2,3)	0,039

Примечания: ИОХВ — инфекции области хирургического вмешательства

Таблица 4. Определение факторов риска ближайших послеоперационных результатов (многофакторный регрессионный анализ)

Table 4. Determination of risk factors for immediate postoperative results (multivariate regression analysis)

Факторы	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	Р	ОШ	95% ДИ	Р
Все осложнения						
Кахексия	2,557	1,267–5,160	0,009	2,208	1,051–4,638	0,036
Саркопения (Prado)	2,414	1,160–5,021	0,018	1,881	0,866–4,086	0,111
Тяжелые осложнения						
Кахексия	2,775	1,2155–6,336	0,015	1,9041	0,5147–7,004	0,335
Саркопения (Prado)	2,421	1,056–5,551	0,037	2,2143	0,5501–8,913	0,263
Саркопения (Prado + динамометрия)	9,409	1,4087–62,844	0,021	3,7005	0,4201–32,595	0,239
ИОХВ						
Кахексия	4,2708	1,2698–14,364	0,019	3,91633	1,146–13,3874	0,029
Длительность операции	1,0084	1,00043–1,016	0,039	1,00740	0,999–1,0155	0,073
Несостоятельность анастомоза						
Вид операции	4,2857	1,2221–15,030	0,023			
Гастрэктомия						

Примечания: ИОХВ — инфекции области хирургического вмешательства

с использованием пороговых значений Prado и Martin), наличие тяжелой саркопении, стадия заболевания, статус ECOG (0–1 и 2), доступ, вид операции, длительность операции, объем кровопотери, гистологический тип опухоли. Результаты однофакторного анализа в связи с их объемностью могут быть предоставлены по запросу. В результате последующего многофакторного анализа (табл. 4) было выявлено, что только кахексия являлась независимым предиктором развития послеоперационных осложнений ($\text{ОР} = 2,208$, 95% ДИ 1,051–4,638, $p = 0,036$), а также ИОХВ ($\text{ОР} = 3,916$, 95% ДИ 1,146–13,3874, $p = 0,029$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Раковая кахексия представляет собой многофакторный синдром, основой патогенеза которого являются потеря массы тела, гиперкатаболизм и системное воспаление [17,18]. Причины нутритивной недостаточности и кахексии при злокачественных новообразованиях желудка многофакторны и включают в себя не только снижение потребления пищи, но и метаболические изменения, связанные с влиянием опухоли и противоопухолевого лечения [19]. Цитокины, продуцируемые опухолевыми клетками и клетками иммунной системы, негативно влияют на аппетит, приводят к угнетению синтеза белка мышечной ткани, потеря массы тела, что сопровождается ухудшением как физического, так и психологического состояния пациентов [20].

Влияние снижения массы тела на отдаленные результаты лечения онкологических пациентов, в том числе страдающих раком желудка, изучается в течение длительного времени. При этом проблема изучения раковой кахексии

продолжает оставаться актуальной и в настоящее время [21–23]. Так, в 2024 г. был опубликован крупный мета-анализ, включавший 125 нерандомизированных исследований (более 137 тыс. пациентов) и изучавший влияние кахексии на результаты лечения пациентов с резектабельными опухолями различных локализаций (21,7% из них составили пациенты с опухолями ЖКТ) [22]. В работах использовалось более 30 различных критериев кахексии, в 58,4% применялись международные консенсусные критерии Fearon и соавт. Для мета-анализа авторами было отобрано 26 работ (более 11 тыс. пациентов), по результатам которых кахексия оказала негативное влияние на показатели ОВ у данной когорты больных как при применении всех критериев ($\text{ОР} = 1,93$ (95% ДИ: 1,67–2,22), так и в подгрупповом анализе для критериев Fearon ($\text{ОШ} = 1,58$ (95% ДИ: 1,45–1,73)).

В российской литературе данные о распространенности кахексии среди больных раком желудка весьма ограничены. Так, в работе, включавшей 43 больных с диссеминированным раком желудка, средняя потеря массы тела больными за последние полгода составила $14,9 \pm 9,1\%$ от исходной [24]. В 2024 г. было опубликовано исследование по оценке параметров нутритивного статуса у пациентов с резектабельным раком желудка I–III стадии в предоперационном периоде. В работу были включены данные 102 пациентов, у 70,6% из них диагностировалась нутритивная недостаточность по шкале NRS-2002, при этом саркопения была выявлена у 12,5% пациентов, а в группе $\text{NRS-2002} \geq 3$ баллов — у 23,1% пациентов [25]. Несмотря на растущий интерес к механизмам развития, патогенезу и прогностическому значению раковой кахексии, в современной мировой и российской литературе нам не удалось найти крупных исследований, детализирующих влияние

раковой кахексии на ближайшие результаты хирургического лечения пациентов с резектабельными опухолями желудка. Чрезвычайная гетерогенность опубликованных результатов работ в отношении критериев раковой кахексии и саркопении не позволяет провести их систематический анализ.

Нами была впервые изучена частота развития саркопении и кахексии согласно международным консенсусным критериям в крупной когорте больных с резектабельными опухолями желудка с последующим проведением многофакторного анализа риска развития послеоперационных осложнений в указанной группе пациентов. По результатам нашего исследования, распространенность кахексии среди больных резектабельным раком желудка составила 39,5%, что коррелирует с данными общемировой литературы [22,26]. Многофакторный анализ позволил установить, что кахексия является независимым предиктором развития послеоперационных осложнений ОШ = 2,208, 95% ДИ 1,051–4,638, $p = 0,036$, а также ИОХВ (ОШ = 3,916, 95% ДИ 1,146–13,3874, $p = 0,029$) и 90-дневной летальности (10,5% против 2,3%, $p = 0,039$) после плановых хирургических вмешательств по поводу рака желудка. Наши результаты сопоставимы с данными других исследований: так, в проспективное исследование Mason и соавт. было включено 253 пациента с опухолями различных локализаций (7,1% — рак желудка), при этом наблюдалась тенденция к увеличению числа послеоперационных осложнений в группе кахексии (64,3% против 49,3%, $p = 0,07$) [27].

Ограничениями нашего исследования являются его лимитированный объем, отсутствие рандомизации и то, что 40,9% пациентов были включены ретроспективно на основании данных историй болезни, что не позволило провести полноценное тестирование функциональных показателей (сила захвата руки и длительность ходьбы) у этой части пациентов, и, несомненно, могло негативно повлиять на точность результатов. Из-за недостаточного размера выборки не удалось провести подгрупповой анализ влияния кахексии в зависимости от стадии заболева-

ния или наличия саркопении. Кроме того, недостаточный размер выборки в сочетании с коротким периодом наблюдения (медиана проследженности — 21 мес.) не позволили нам оценить влияние кахексии на отдаленные результаты. Тем не менее, с нашей точки зрения, полученные данные подтверждают необходимость как своевременной диагностики кахексии у пациентов с резектабельным раком желудка, так и проведения исследования по оценке возможности коррекции кахексии с целью профилактики осложнений хирургического лечения.

Признание неблагоприятной роли кахексии в развитии послеоперационных осложнений может позволить модифицировать предоперационную подготовку больных. В частности, учитывая многофакторный характер синдрома раковой кахексии, одним из возможных способов снижения ее отрицательного влияния на дооперационном этапе может стать мультимодальная преабилитация — сочетание нутритивной, психологической поддержки и лечебной физкультуры (ЛФК) на этапе подготовки больных к специализированному противоопухолевому лечению [28]. Нам представляется, что дальнейшие работы должны быть сосредоточены не только на оценке влияния раковой кахексии на послеоперационные результаты, но и на поиске наиболее эффективных способов ее коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа показывает, что наличие кахексии является предиктором развития ближайших послеоперационных осложнений, прежде всего инфекционного характера, при резектабельном раке желудка. На наш взгляд, необходимо проведение проспективных многоцентровых исследований, направленных на дальнейшее изучение феномена раковой кахексии и возможностей ее коррекции на дооперационном этапе.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2024. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.
- The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” Ministry of Health of Russia, 2024.262 p. (in Russ).
- Pasquer A., Renaud F., Hec F., et al. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. AnnSurg 2016;264(5):823–30. <https://doi.org/10.1097/SLA.00000000000001768>
- Jínek T., Adamčík L., Vrba R., et al. Risk factors and post-operative complications after gastrectomy for cancer. Rozhl Chir 2018;97(8):384–93
- Седаков И.Е., Попович А.Ю., Заика А.Н. и соавт. Непосредственные результаты гастрэктомий при раке желудка. Новообразование 2019;11(2):72–75. <https://doi.org/10.26435/neoplasm.v11i2.280>.
- Sedakov I.E., Popovich A.Y., Zaika A.N., et al. Immediate results of gastrectomies in case of gastric cancer. Neoplasm 2019;11(2):72–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.26435/neoplasm.v11i2.280>
- Wu C., Wang N., Zhou H., et al. Effects of neoadjuvant chemotherapy toxicity and postoperative complications on short-term and long-term outcomes after curative resection of gastric cancer. J Gastrointest Surg 2020;24(6):1278–89. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04257-2>

6. Sadeghi M., Keshavarz-Fathi M., Baracos V., et al. Cancer cachexia: diagnosis, assessment and treatment. *Critical Reviews Oncol/Hematol* 2018;127:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.006>
7. Fearon K., Strasser F., Anker S.D., et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489–95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
8. Schiessl D.L., Vicente Cavagnari M.A., Mazur C.E., et al. The relationship between unintentional weight loss, grading system and overall survival in gastric cancer patients. *Nutr Cancer* 2022;74(5):1745–1753. <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1964545>
9. Liu X., Xu P., Qiu H., et al. Preoperative nutritional deficiency is a useful predictor of postoperative outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol* 2016;9(6):482–88. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.09.008>
10. Клинические рекомендации. Рак желудка, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1. Clinical Guidelines. Stomach cancer, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/574_1 (In Russ.)
11. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
12. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
13. Dodds R.M., Syddall H.E., Cooper R., et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PLoS One* 2014;9(12):113–37. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113637>
14. Newman A.B., Simonsick E.M., Naydeck B.L., et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295(17):2018–26. <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2018>
15. Mountzakis M., Prado C.M., Lieffers J.R., et al. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33(5):997–1006. <https://doi.org/10.1139/H08-075>
16. Martin L., Birdsall L., Macdonald N., et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1539–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2722>
17. Peixoto da Silva S., Santos J.M.O., Costa E Silva M.P., et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11(3):619–635. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12528>
18. Cho M.R., Lee S., Song S.K. A Review of sarcopenia pathophysiology, diagnosis, treatment and future direction. *J Korean Med Sci* 2022;37(18):146. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e146>
19. Bowen T.S., Schuler G., Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6:197–207. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12043>
20. Marzetti E., Lorenzi M., Landi F., et al. Altered mitochondrial quality control signaling in muscle of old gastric cancer patients with cachexia. *Exp Gerontol* 2017;87(Pt A):92–99. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.10.003>
21. Dunne R.F., Crawford J., Smoyer K.E., et al. The mortality burden of cachexia or weight loss in patients with colorectal or pancreatic cancer: A systematic literature review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2024;15(5):1628–1640. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13510>
22. Brown L.R., Sayers J., Yule M.S., et al. The prognostic impact of pre-treatment cachexia in resectional surgery for oesophagogastric cancer: a meta-analysis and meta-regression. *Br J Surg* 2023;110(12):1703–11. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad239>
23. Takaoka T., Yaegashi A., Watanabe D. Prevalence of and survival with cachexia among patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2024;15(9):100282. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100282>
24. Обухова О.А., Багрова С.Г., Бесова Н.С. и соавт. Оценка нутритивного статуса пациентов с неоперабельным раком желудка на момент начала противоопухолевого лечения. Предварительные результаты проспективного наблюдательного исследования. Трудный пациент 2018;16(6):6–11.
Obukhova O.A., Bagrova S.G., Besova N.S., et al. Evaluation of nutritional status of patients with inoperable gastric cancer at the start of antitumor treatment. Preliminary results of a prospective observational study. The difficult patient 2018;16(6):6–11 (In Russ.)
25. Уваров И.Б., Асипович О.М., Дербенев С.Н., и соавт. Оценка нутритивного статуса и индикаторов состояния скелетной мускулатуры у пациентов с операбельным раком желудка. Инновационная медицина Кубани 2024;(1):69–77. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-69-77>.
Uvarov I.B., Asipovich O.M., Derbenev S.N., et al. Assessment of the nutritional status and skeletal muscle condition in patients with resectable gastric cancer. Innovative Medicine of Kuban 2024;9(1):69–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-69-77>
26. Dijksterhuis W.P.M., Latenstein A.E.J., van Kleef J.J., et al. Cachexia and dietetic interventions in patients with esophagogastric cancer: a multicenter cohort study. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(2):144–52. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7615>. PMID: 33418527

27. Mason M.C., Garcia J.M., Sansgiry S., et al. Preoperative cancer cachexia and short-term outcomes following surgery. *J Surg Res* 2016;205(2):398–406. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.06.076>
28. Minnella E.M., Awasthi R., Loiselle S.E., et al. Effect of exercise and nutrition prehabilitation on functional capacity in esophagogastric cancer surgery: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(12):1081–1089. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1645>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лядов В.К., Болдырева Т.С., Галкин В.Н.: разработка концепции исследования;
Лядов В.К., Болдырева Т.С., Киселев Н.М., Климин С.А.: сбор клинических данных, обработка материалов, написание текста статьи, участие в проведении операций;
Болдырева Т.С., Лядов В.К.: статистический анализ;
Лядов В.К., Гамаюнов С.В., Галкин В.Н., Загайнов В.Е.: редактирование текста статьи

ORCID АВТОРОВ

Лядов Владимир Константинович
<https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Болдырева Татьяна Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0003-4174-6637>

Гамаюнов Сергей Викторович
<https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Загайнов Владимир Евгеньевич
<https://orcid.org/0000-0002-9202-1321>

Киселев Николай Михайлович
<https://orcid.org/0000-0002-9202-1321>

Климин Сергей Андреевич
<https://orcid.org/0009-0009-7832-7728>

Галкин Всеволод Николаевич
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Гранта №2021-01 Фонда поддержки научных исследований в онкологии «Преабилитация пациентов с резектируемыми опухолями органов пищеварения при наличии саркопении».

Соблюдение прав пациента и правил биоэтики. Получено разрешение Локального этического комитета ФГБОУ ДПО «РМАНПО МЗ РФ»(протокол № 6 от 30 мая 2022 г.). От всех пациентов проспективной группы было получено добровольное информированное согласие на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Статья поступила в редакцию журнала 12.12.2024, принята к публикации 29.04.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

Lyadov V. K., Boldyreva T. S., Galkin V. N.: development of a research concept;
Lyadov V. K., Boldyreva T. S., Kiselev N. M., Klimin S. A.: collection of clinical data, processing of materials, writing of the article, participation in operations;
Boldyreva T. S., Lyadov V. K.: statistical analysis;
Lyadov V. K., Gamayunov S. V., Galkin V. N., Zagainov V. E.: article editing

ORCID OF AUTHORS

Lyadov Vladimir Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Boldyreva Tatyana Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0003-4174-6637>

Gamayunov Sergei Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Zagainov Vladimir Evgenievich
<https://orcid.org/0000-0002-9202-1321>

Kiselev Nikolai Mikhailovich
<https://orcid.org/0000-0002-9202-1321>

Klimin Sergei Andreevich
<https://orcid.org/0009-0009-7832-7728>

Galkin Vsevolod Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of Grant No. 2021-01 of the Foundation for the Support of Scientific Research in Oncology “Prehabilitation of patients with resectable tumors of the digestive organs in the presence of sarcopenia.”

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Permission was received from the Local Ethics Committee of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (protocol No. 6 dated May 30, 2022). Voluntary informed consent was obtained from all patients in the prospective group to carry out the necessary treatment and diagnostic measures.

Received 12 December 2024.

Accepted for publication 29 April 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>

Малоинвазивное хирургическое лечение глиобластом методом интерстициальной фотодинамической терапии

А.Ю. Рында¹, В.Е. Олюшин¹, Д.М. Ростовцев¹, Ю.М. Забродская¹, Г.В. Папаян^{1,2}

¹ Российский нейрохирургический институт имени проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковская, 12;

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Рында Артемий Юрьевич artemii.rynda@mail.ru

Цель исследования: Изучить возможности использования метода интерстициальной фотодинамической терапии в составе комплексной терапии, как малоинвазивного метода лечения у пациентов с глиобластомой.

Материал и методы: В исследование были включены 9 пациентов глиобластомой, имеющих один опухолевый очаг, максимальным размером до 3,5 см и статусом по шкале Карновского не менее 70 баллов. В исследуемой группе было 6 (66,7%) мужчин и 3 (33,3%) женщины. Средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 9,8$ года; 7 (77,8%) пациентов имели первый рецидив опухоли глиобластомы, в 2 (22,2%) случаях глиобластома была диагностирована впервые. В качестве ФС использовали препарат фотодитазин, вводимый внутривенно в дозе 1 мг/кг. Внутритканевое облучение выполняли с использованием лазера (Латус 2,5 (Аткус, Россия)) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт цилиндрических рассеивающих волокон. Пространственное точное внутритечаневое облучение объема опухоли планировалось с использованием специального программного обеспечения. Длительность облучения не превышала 15 мин. Световая доза составила в среднем 180 Дж/см².

Результаты: Осложнений или побочных эффектов, связанных с введением ФС, у пациентов в раннем послеоперационном периоде не отмечено. Транзиторное нарастание неврологического дефицита после иФДТ в раннем послеоперационном периоде было отмечено у 2 (22,2%). У 1 пациента отмечено нарастание гемипареза, у другого пациента — появление дизартрии и дисфазии. При этом у одного пациента с гемипарезом неврологический дефицит после операции сохранялся более пяти недель после иФДТ, но отмечался значительный регресс симптоматики в последующие пять недель. Катамнез прослежен у всех 9 пациентов. Продолжительность наблюдения после иФДТ достигла 61 месяца. Основной причиной смерти у всех 9 пациентов было прогрессирование опухоли. Медиана общей выживаемости составила 29,1 месяца. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,3 месяца.

Заключение: иФДТ — селективная, минимально инвазивная методика с многообещающими результатами и минимальными побочными эффектами при лечении пациентов с глиобластомами. Методика является потенциальным вариантом лечения для небольших по размеру и глубоко расположенных опухолей у пациентов с высоким хирургическим риском и для пациентов с рецидивом опухоли.

Ключевые слова: интерстициальная фотодинамическая терапия (иФДТ), глиобластома, минимально инвазивная хирургия, результаты, хлорин еб, фотодитазин

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и соавт. Малоинвазивное хирургическое лечение глиобластом методом интерстициальной фотодинамической терапии. Злокачественные опухоли 2025;15(2):25–39. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>

Minimally invasive surgical treatment of glioblastomas using interstitial photodynamic therapy

А. Y. Rynda¹, V. E. Olyushin¹, D. M. Rostovtsev¹, Y. M. Zabrodskaya¹, G. V. Papayan^{1,2}

¹ Russian Neurosurgical Institute named after prof. A. L. Polenov — a branch of the National Medical Research Center named after V. A. Almazov Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskaya St., Saint Petersburg 191014, Russia;

² Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Rynda Artemii Yuryevich artemii.rynda@mail.ru

Aim: to study the possibilities of using interstitial photodynamic therapy as a part of complex therapy, a minimally invasive method of glioblastoma patients' treatment.

Material and methods: The study included 9 patients with glioblastoma who had one tumor focus with a maximum size of up to 3.5 cm and a Karnofsky score of at least 70 points. The study group included 6 (66.7%) men and 3 (33.3%) women. The average age of patients was 55.3 ± 9.8 years; 7 (77.8%) patients had the first relapse of

glioblastoma tumor, in 2 cases (22.2%) glioblastoma was diagnosed for the first time. Photoditazine was used as a photosensitizer (PS), administered intravenously at a dose of 1 mg / kg. Interstitial irradiation was performed using a laser (Latus 2.5 (Atkus, Russia)) with a wavelength of 662 nm and a maximum power of 2.5 W and cylindrical scattering fibers. Spatial precise interstitial irradiation of the tumor volume was planned using special software. The duration of irradiation did not exceed 15 min. The light dose averaged 180 J / cm².

Results: No complications or side effects associated with the introduction of PS were noted in patients in the early postoperative period. Transient increase in neurological deficit after iPDT in the early postoperative period was noted in 2 (22.2%). In 1 patient an increase in hemiparesis was noted, in another patient dysarthria and dysphasia appeared. At the same time, in one patient with hemiparesis, neurological deficit after surgery persisted for more than five weeks after iPDT, but significant regression of symptoms was noted in the following five weeks. Catamnesis was monitored in all 9 patients. The duration of observation after iPDT was up to 61 months. The main cause of death in all 9 patients was tumor progression. The median overall survival was 29.1 months. The median relapse-free survival was 13.3 months.

Conclusion: iPDT is a selective minimally invasive technique with promising results and minimal side effects in the treatment of patients with glioblastomas. The technique is a potential treatment option for small and deep tumors in patients with high surgical risk and for patients with tumor recurrence.

Key words: interstitial photodynamic therapy (iPDT), glioblastoma, minimally invasive surgery, results, chlorin e6, photoditazine.

For citation: Rynda A.Y., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Minimally invasive surgical treatment of glioblastomas using interstitial photodynamic therapy. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):25–39 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-044>

ВВЕДЕНИЕ

Глиобластома является наиболее распространенной и трудноизлечимой опухолью из всех первичных опухолей центральной нервной системы [1–4]. Анализ эпидемиологических данных, проводимых в разных странах, указывает на то, что заболеваемость глиобластомой растет из года в год. Низкая медиана выживаемости, не превышающая 16 месяцев, высокая частота рецидивов делают глиобластому одной из самых высокоагрессивных злокачественных опухолей [5–11]. Несмотря на развитие уровня современных медицинских технологий, вопрос лечения глиобластом остается более чем актуальным и обсуждаемым и по сей день [11–23].

Известными факторами, которые могут определять прогноз при глиобластоме, являются возраст пациента и соматический статус до лечения, объем хирургической резекции опухоли, послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия, а также молекулярно-генетические факторы (в частности, статус мутации в гене O (6) — метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), гена изоцитратдегидрогеназы (IDH)) [1,5,9,13,22,24–27].

Первым шагом в лечении пациентов с глиобластомой остается максимально безопасная резекция как можно большей части опухоли с учетом риска послеоперационного неврологического дефицита [3,8,18,28–31]. Проблема высокой инвазивности глиобластомы, отсутствие четких границ опухоли с нормальным мозгом является основной причиной сложности контроля резекции опухоли, даже если опухоль, как кажется хирургу, была удалена полностью. Большинство рецидивов опухоли приходится на место первичного расположения и удаления опухоли, поэтому очень

важен, контроль над инвазирующими опухолевыми клетками в дополнение к максимально безопасной резекции, с целью улучшения прогноза у пациентов [3,7,19,23,29,32].

Чтобы преодолеть эту проблему, мы изучили возможность дополнительной интраоперационной интерстициальной фотодинамической терапии (иФДТ) у пациентов с единичным первичным рецидивом опухоли и у пациентов с единичным небольшим первичным очагом опухоли. иФДТ представляет собой комбинированную терапию с использованием фотосенсибилизатора (ФС), который избирательно накапливается в опухолевых клетках, и лазерного излучения, которое может возбуждать ФС [3,6,9,11,20,22,25,28–48]. Принцип этой терапии заключается в том, что ФС, накапливающийся преимущественно в опухолевых клетках из-за их специфического метаболизма, и энергия, вырабатываемая в ходе фотохимической реакции возбуждающим лазерным излучением, преобразуют кислород, растворенный в опухолевых клетках, в высокотоксичный синглетный кислород, что и приводит к эффекту уничтожения опухоли на клеточном уровне. Кроме того, запускается каскад последовательных иммунных реакций способствующих апоптозу опухолевых клеток [6,11,22,28,35,37,39].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе Российского научно-исследовательского нейрохирургического института — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». В исследование были включены 9 пациентов с морфологически установленным диагнозом глиобластома IDH-wt (в соответствии с классификацией опухолей ЦНС от 2021 г.) [1].

В исследуемой группе было 6 (66,7%) мужчин и 3 (33,3%) женщины. Средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 9,8$ года. Медиана индекса Карновского перед операцией у пациентов составила 80 баллов. Всем пациентам перед операцией выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением гадолинием, компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением. Также все пациенты перед операцией были осмотрены офтальмологом, неврологом и терапевтом, пациентам выполнялась электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, осуществлялся забор общего клинического анализов крови и мочи, биохимического анализа крови и коагулограммы.

Отбор пациентов в исследование проводился случайным образом (метод генерации случайных последовательностей). Критерии включения в исследование пациентов были следующими: возраст пациента от 18 до 75 лет; индекс Карновского перед операцией не ниже 70 баллов; наличие нейровизуализационно подтвержденного единичного опухолевого очага, активно накапливающего контраст по данным КТ, МРТ; размер опухоли при измерении в диаметре не должен был превышать 3,5 см.

Критериями исключения из исследования были: наличие тяжелой соматической патологии (инфаркты и инсульты в анамнезе, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность), онкологических заболеваний других локализаций, более ранее наличие пролеченного рецидива глиобластомы в анамнезе, наличие у пациента активных инфекционных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов; пациенты с наличием в анамнезе аутоиммунных и аллергических заболеваний; наличие психических заболеваний; антиангиогенная терапия в предыдущие 3 месяца.

По локализации опухоли: в лобной доле опухоль располагалась у 1 (11,1%) пациента, в височной доле — у 3 (33,3%) пациентов, в теменной доле — у 2 (22,2%) пациентов, в затылочной доле — у 1 (11,1%) пациента, в таламической области — у 2 (22,2%) пациентов.Правостороннее расположение опухоли было у 4 (44,4%) пациентов, у 5 (55,6%) пациентов — левостороннее.

Основная клиническая симптоматика была представлена общемозговой симптоматикой у 88,9% пациентов, судорожным синдромом — у 22,2% пациентов, двигательными нарушениями — у 33,3% пациентов, речевыми нарушениями — у 22,2% пациентов.

Семь (77,8%) пациентов имели первый рецидив опухоли глиобластомы, в 2 (22,2%) случаях глиобластома была диагностирована впервые.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Good Clinical Practice (GCP) («Директива о клинических испытаниях» 2001/20/EC; «Директива GCP» 2005/28/EC; Регламент клинических испытаний 536/2014; Исполнительная комиссия (Регламент 2017/556)), стандартами Good Manufacturing Practice (GMP) и принципами Хельсинкской декларации 7 пересмотра от 2013 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом на базе РНХИ

им. проф. А.Л. Поленова № 4 от 17.12.2013 г. Исследование имело аprobационный характер и в международный регистр клинических испытаний не вносились.

У всех пациентов проведен иммуногистохимический анализ (определение индекса Ki-67, белка TP53, уровень экспрессии вазоэндотелиального ростового фактора (VEGF) и эпидермального ростового фактора (EGF)) и цитогенетический анализ морфологических биоптатов опухоли (определение MGMTстатуса, IDH статуса).

В послеоперационном периоде все пациенты получили стандартную адьювантную терапию (химиотерапия и лучевая терапия) согласно протоколу Stupp [49].

Техника проведения интерстициальной фотодинамической терапии

Процедура иФДТ, представленная ниже, является результатом работы многопрофильной команды, объединяющей исследователей в области ФДТ, инженеров-алгоритмистов, нейрохирургов, нейрорадиологов, патоморфологов, специализирующихся в области нейроонкологии.

Схема дизайна проводимого исследования представлена на рис. 1.

Планирование процедуры ФДТ перед оперативным лечением проводили заранее. Технически процедура была осуществима во всех предполагаемых случаях.

Так, на 1 этапе для точного пространственного ориентированного внутритканевого облучения опухоли использовали объединенные расчетные мультимодальные изображения, полученные от предоперационной МРТ головного мозга с контрастным усилением (гадолиний) 1,5 Тесла и КТ головного мозга с контрастным усилением (Омнипак). Были выполнены последовательности МРТ нейровизуализации с толщиной среза в один миллиметр: 3D в T1-режиме, T2-режиме и 3D FLAIR-режиме. Дополнительно была выполнена 3D визуализация в T1-режиме после инфузии гадолиния. Для суммирования изображений записи снимков обрабатывали с помощью программного обеспечения АРМ «Гамма Мультивокс 2D/3D» и получали суммарное трехмерное изображение опухоли и данные пространственного расположения объемного образования относительно других структур мозга и костей черепа, также рассчитывали зону перифокального отека вокруг опухоли, объем зоны некроза, кистозных компонентов опухоли (при их наличии) относительно общего объема опухоли, оценивали их плотностные характеристики. Также оценивали сосудистую сеть опухоли и зоны вокруг опухоли. Затем вручную оконтуривали опухолевый (называемый «целью») очаг поражения, определив объемную область интереса (cm^3), далее именуемую целевым объемом опухоли.

На втором этапе проводили расчет моделирования параметров для иФДТ с учетом данных, полученных на предыдущем этапе. Так, использовали данные полученного объема опухолевой ткани и её пространственного положения по данным расчета трехмерного моделирования. Расчет параметров иФДТ проводился с использованием программного

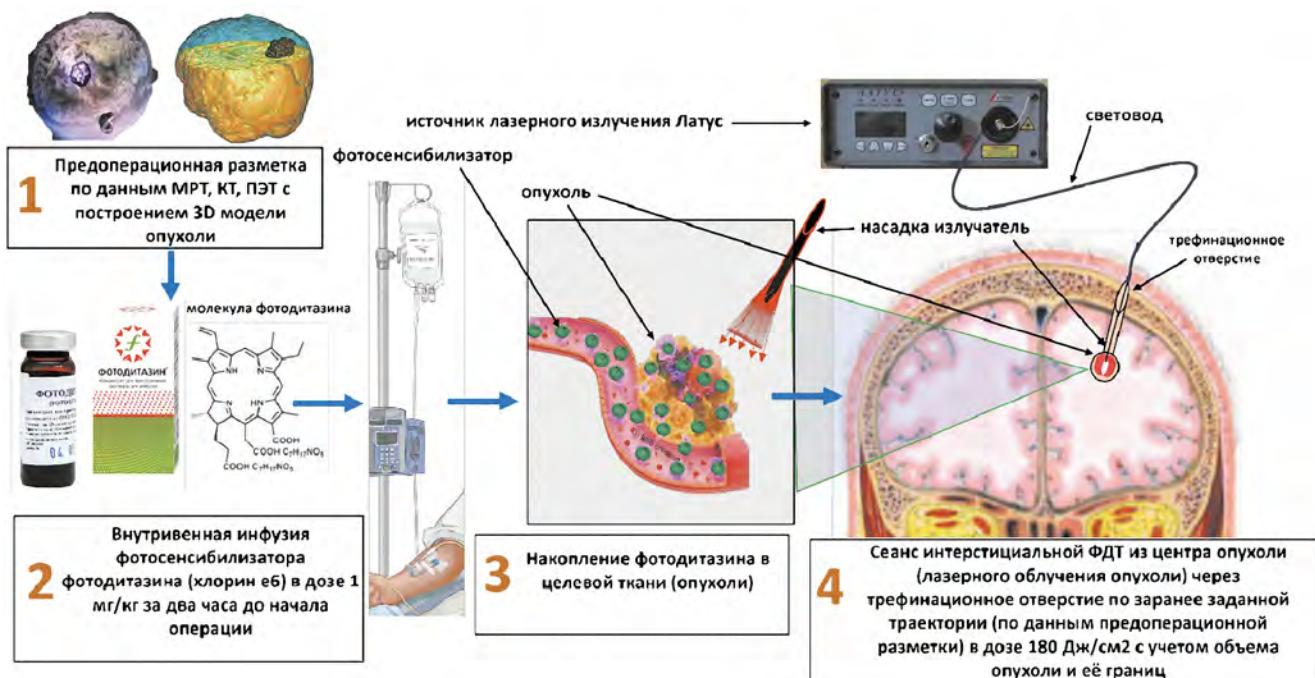


Рисунок 1. Блок-схема и дизайн метода интерстициальной фотодинамической терапии

Figure 1. Block diagram of the design of the interstitial photodynamic therapy method

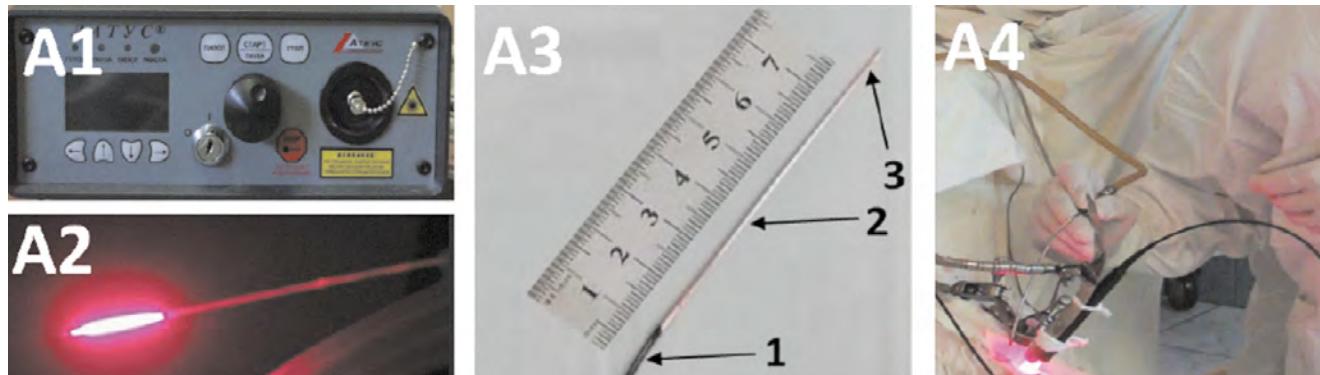


Рисунок 2A. Оснащение для иФДТ. А1 — лазерная установка для ФДТ Латус 2,5 (Аткус, Россия); А2 — вид насадки излучателя для иФДТ в рабочем состоянии; А3 — вид насадки излучателя для иФДТ (1 — кабель оптоволоконного излучателя, 2 — оптоволоконный наконечник, 3 — диффузор для лазерного излучения); А4 — интраоперационная картина сеанса иФДТ

Figure 2A. Equipment for iPDT. A — equipment for iPDT; A1 — laser system for PDT Latus 2.5 (Atkus, Russia); A2 — view of the emitter nozzle for iPDT in working condition; A3 — view of the emitter nozzle for iPDT (1 — fiber optic emitter cable, 2 — fiber optic tip, 3 — diffuser for laser radiation); A4 — intraoperative picture of an iPDT session

обеспечения интегрированной платформы моделирования Monte Carlo. Данное программное обеспечение позволяет проводить расчет доставки света от источника лазерного излучения и управления тепловым эффектом от его воздействия (анализ рассеивания тепла, распространения света и поглощения энергии). Все это позволяет выделить наилучший режим для иФДТ, который будет наиболее эффективным для активации ФС с учетом индивидуальных параметров и характеристик. Программное обеспечение учитывает такие важные характеристики с учетом выбранного ФС при

проведении ФДТ, как степень проникновения света, уровень равномерного поглощения энергии в опухолевой ткани, скорость поглощения энергии, оценка рассеивания тепла, диапазон изменения температуры и время, необходимое для доставки целевого объема световой энергии. Программа проводит интегрированный анализ полученных данных и позволяет выбрать количество источников лазерного излучения, длину волны спектра излучения.

В программное обеспечение интегрированной платформы моделирования Monte Carlo загружали данные

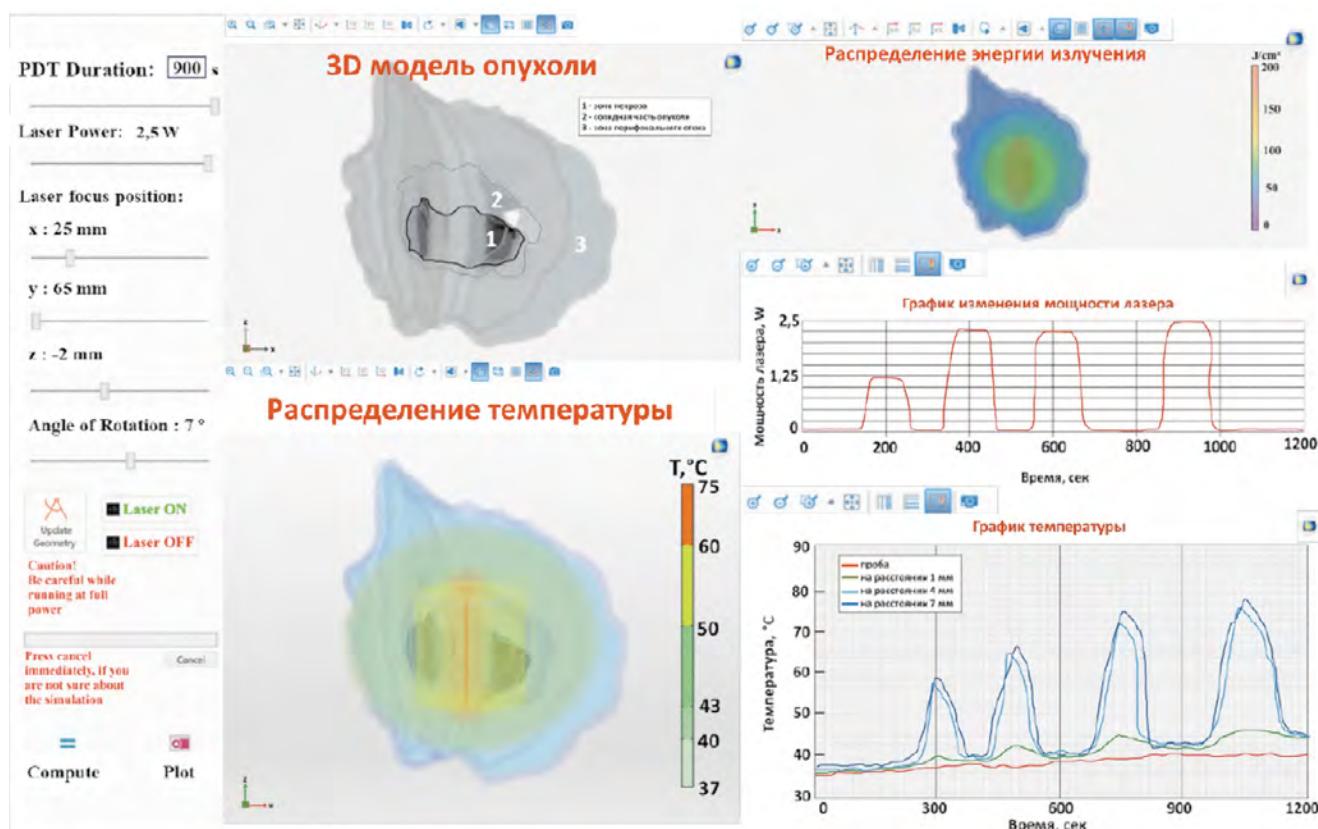


Рисунок 2B. Программное сопровождение сеанса иФДТ с контролем температуры и потокового распределения энергии в ткани опухоли от источника лазерного излучения по данным предоперационного планирования в 3D-модели опухоли

Figure 2B. Software support of an iPDT session, with temperature control and control of the energy flow distribution in the tumor tissue from the laser radiation source according to the preoperative planning data in the 3D tumor model

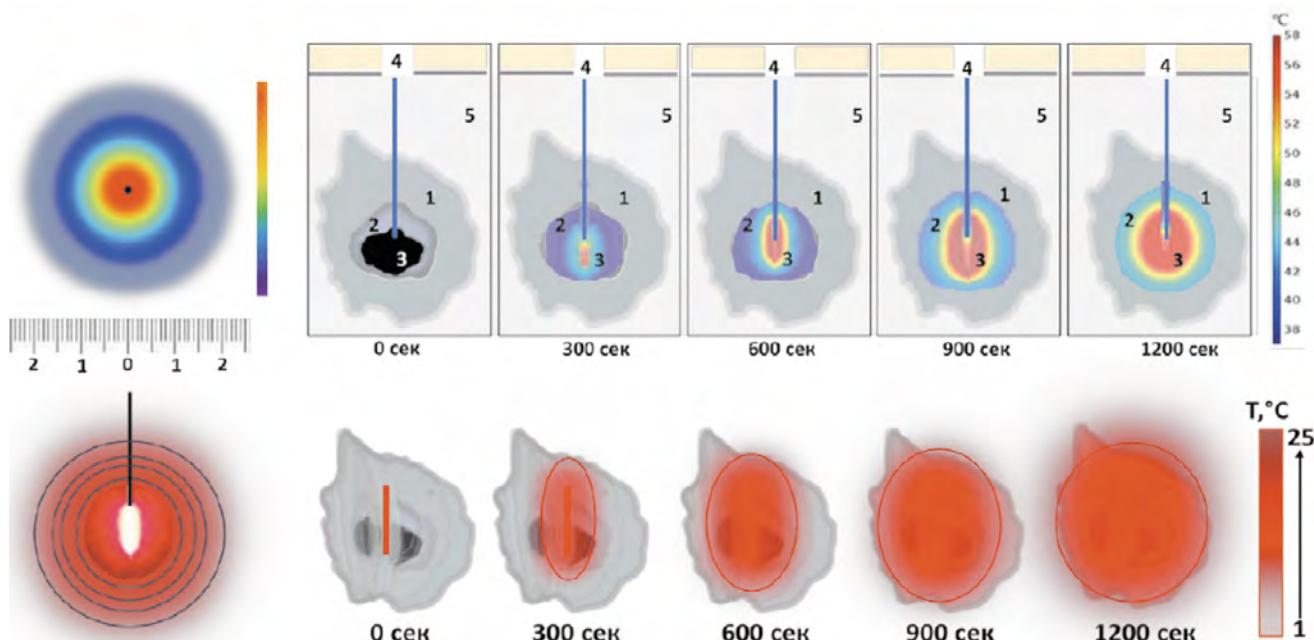


Рисунок 2C. Временной контроль сеанса проводимой иФДТ с целью достижения эффекта от ФДТ в запланированном объеме ткани

Figure 2C. Time control of the iPDT session being performed in order to achieve the effect of PDT in the planned tissue volume

виртуальной объемной трехмерной модели опухоли, далее проводили расчет режима иФДТ в зависимости от задаваемых параметров, осуществляли расчет возможного температурного повреждения окружающих тканей нормального мозга за счет теплового рассеивания от источников лазерного излучения, расчет температурных изменений в самой опухолевой ткани при цикличном и непрерывном параметрах излучения. Проводили расчет суммарной дозы поглощенной энергии, время облучения, интервалы между облучениями, количество диффузоров излучения для облучения, расстояние погружения диффузоров в ткань опухоли. Также рассчитывали время достижения пороговой энергии, значимой для подавления роста опухоли, и способность света проходить через различные ткани мозга, таких как серое и белое вещество головного мозга, зоны мозга находящиеся в перифокальном отеке, а также самой опухоли (с учетом кистозного и солидного компонентов). Данные расчетов представлены на рис. 2.

Так, данные расчетов, полученные при различных длинах волн, показали, что оптимальные условия для ФС хлорина e6 возникают при комбинации длин волн 400 и 662 нм и 25% рабочего цикла облучения.

Индуктором флуоресценции и ФС в исследовании выбран препарат группы хлоринов e6 2 поколения Фотодитазин (производства ООО «Вета-Гранд» Россия). Препарат предварительно за 2 часа до предполагаемого оперативного лечения разводили в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Препарат пациенту вводили внутривенно из расчета дозы 1 мг вещества на 1 кг массы тела пациента. Сам флакон во время внутривенного введения обертывался в светонепроницаемый материал во избежании разрушения активного вещества под воздействием естественного света.

Анализ уровня интраоперационного накопления ФС и интенсивность флуоресценции в ткани опухоли и по траектории продвижения к ткани опухоли проводили при помощи спектрального онлайн-мониторинга (установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-БИОСПЕК (Россия) (рис. 3-1,2,3). После выявления максимального уровня флуоресценции по данным онлайн-мониторинга проводили забор ткани на биопсию и отправляли в лабораторию патоморфологии, расположенную в этом же здании, на экспресс-патоморфологическое исследование для подтверждения наличия опухолевой ткани в образце и жизнеспособности этой ткани (для исключения изменений, ассоциированных с предыдущим лечением, или псевдопрогрессированием опухоли). У некоторых пациентов флуоресценция опухоли была также подтверждена визуально с помощью тонкого эндоскопа диаметром 2 мм фирмы Karl Storz (Германия) (рис. 4A) или при оценке визуального свечения ткани опухоли при заборе биопсийного материала (рис. 4B). При получении положительного результата на наличие опухоли (gliобластомы) в исследуемом участке проводили дальнейший этап иФДТ.

Используя интраоперационный спектральный онлайн мониторинг, мы контролировали передачу излучаемого

света между волокнами и светом, излучаемым ФС. При проведении большинства сеансов облучения флуоресценция ФС в опухоли была охарактеризована как хорошая до начала сеанса иФДТ, и её исчезновение во время облучения говорило о хорошем градиенте светопропускания и указывало на существенное потребление ФС (фотообесцвечивание ФС). Используемое специальное программное обеспечение, работающее в базе операционной системы Windows, позволяло сравнивать степень накопления ФС в опухоли в сравнении с нормальной тканью мозга (рис. 3-3).

В дальнейшем проводилось патоморфологическое исследование забранного биопсийного материала для анализа плотности опухолевых клеток, наличия некрозов, сосудистой пролиферации, тканевой пролиферации опухоли (индекс Ki-67, P53), иммуногистохимическое исследование VEGF (вазоэндотelialного ростового фактора), EGFR (эпидермального ростового фактора) CD 133 (клスター дифференцировок на стволовые клетки глиомы), а также экспрессию промотора MGMT, IDH (рис. 3C, 3D, 3I, 3K, 3M, 3N, 3L). У 2 пациентов проведена флуоресцентное исследование распределения ФС хлорина e6 в опухолевой ткани во режиме флуоресценции (темперальная флуоресцентная микроскопия под разным увеличением) (рис. 3F, 3G).

Само лазерное интерстициальное облучение проводили из целевой точки с максимальным испусканием свечения по данным спектроскопии с использованием лазерной установки (Латус 2,5 (Аткус, Россия)) (рис. 2A1) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт, при применении цилиндрических рассеивающих диффузоров (рис. 2A3). Волокна цилиндрических диффузоров были диаметром 600 мкм длиной 20 или 30 мм. Длина диффузора по размеру была сопоставима с длиной траектории направления до целевого участка опухоли. Волокна погружались в ткани мозга и опухоли с помощью стереотаксического подхода. Для оценки энергетической освещенности использовали прибор Optical power meter QB230 (ADVANTEST Corp., Япония). В каждой намеченной точке (как по данным предоперационного планирования, так и по данным интраоперационной спектроскопии) по ходу проведенного светоизлучателя проводили не менее одного сеанса облучения, а при наличии остаточного уровня накопления ФС после облучения, по данным спектроскопии, проводили повторный сеанс облучения в данной области (рис. 3-2). Общая длительность облучения составила 15 мин. Экспозиционная доза света рассчитывалась на базе интегрированной платформы моделирования Monte Carlo и данных о геометрии и размере опухолевого очага, наличия участков некроза и кистозной полости в ткани опухоли. Световая доза была в среднем 180 Дж/см².

В послеоперационном периоде пациент находился в течение 24 часов в очках со светонепроницаемыми стеклами и слабоосвещенном помещении во избежание фотосensитивных побочных эффектов (повреждения сетчатки глаза и кожных покровов) от введенного ФС.

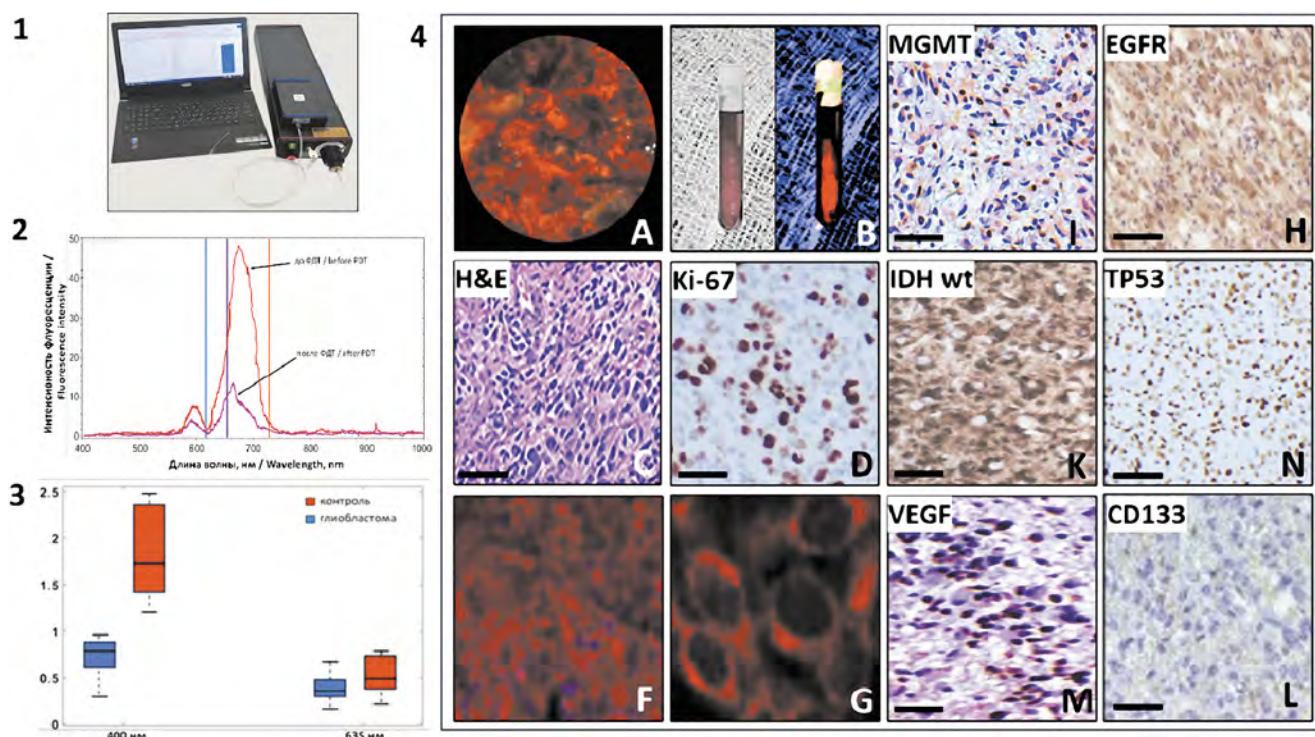


Рисунок 3. Интраоперационная спектроскопия и флуоресцентный и морфологический анализ опухоли. 1 — установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-БИОСПЕК (Россия); 2 — спектральный анализ флуоресценции в области целевой опухолевой ткани (до ФДТ и после ФДТ в дозе 180 Дж/см²); 3 — спектральный анализ флуоресценции с контрольным образцом и глиобластомой. 4 — флуоресцентный и морфологический анализ опухоли. А — вид опухоли во флуоресцентном режиме через тонкий эндоскоп (диаметр камеры 2 мм); В — вид биоптата опухоли в обычном свете (слева) и флуоресцентном режиме (справа); С — патоморфологическое исследование опухоли с окраской гематоксилин-эозин (увеличение 200); Д — иммуногистохимическое исследование для Ki-67 в опухоли (увеличение 400); Е — флуоресцентное изображение распределения ФС хлорина еб в опухолевой ткани в режиме флуоресценции (темнопольная флуоресцентная микроскопия) (увеличение 50); Ж — флуоресцентное изображение распределения ФС хлорина еб в опухолевой ткани в режиме флуоресценции (темнопольная флуоресцентная микроскопия) (увеличение 600); Н — иммунореактивность EGFR в неопластических клетках глиобластомы (увеличение 200); И — иммуногистохимическое исследование MGMT в опухоли глиобластомы (увеличение 200); К — иммуногистохимическое исследование IDH в опухоли глиобластомы (увеличение 200); Л — иммуноокрашивание CD133 в опухоли глиобластомы на наличие стволовых клеток глиомы (увеличение 200); М — иммунореактивность VEGF в неопластических клетках глиобластомы (увеличение 200); Н — иммуногистохимическое исследование для TP53 в опухоли (увеличение 400)

Figure 3. Intraoperative spectroscopy and fluorescence and morphological analysis of the tumor. 1 — laser electron-spectroscopic system LESA-01-BIOSPEC (Russia); 2 — spectral analysis of fluorescence in the area of the target tumor tissue (before PDT and after PDT at a dose of 180 J/cm²); 3 — spectral analysis of fluorescence with a control sample and glioblastoma. 4 — fluorescence and morphological analysis of the tumor. A — view of the tumor in fluorescence mode through a thin endoscope (chamber diameter 2 mm); B — view of the tumor biopsy in normal light (left) and fluorescence mode (right); C — pathomorphological examination of the tumor with hematoxylin and eosin staining ($\times 200$). D — immunohistochemical study for Ki-67 in the tumor ($\times 400$); F — fluorescence image of the distribution of PS chlorin e6 in the tumor tissue in fluorescence mode (dark-field fluorescence microscopy) ($\times 50$); G — fluorescence image of the distribution of PS chlorin e6 in the tumor tissue in fluorescence mode (dark-field fluorescence microscopy) ($\times 600$); H — EGFR immunoreactivity in neoplastic glioblastoma cells ($\times 200$); I — immunohistochemical study of MGMT in glioblastoma tumor ($\times 200$); K — immunohistochemical study of IDH in glioblastoma tumor ($\times 200$); L—CD133 immunostaining in glioblastoma tumor for the presence of glioma stem cells ($\times 200$); M — EGF immunoreactivity in neoplastic glioblastoma cells ($\times 200$); N — immunohistochemistry for TP53 in tumor ($\times 400$)

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

При обработке статистических данных использовали программное обеспечение Statistics 20.0 (IBM, США). Две первичные конечные точки исследования использовали для оценки эффективности интерстициальной ФДТ — показатели общей и безрецидивной выживаемости у пациентов.

Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера и сравнивалась с помощью логрангового критерия.

Для выявления эпидемиологических и молекулярных прогностических факторов использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Так, в качестве потенциальных прогностических факторов статус MGMT и возраст оценивались с помощью одномерной регрессии из-за малого количества событий в когорте иФДТ.

Вторичными конечными точками были оценка результатов спектров флуоресценции до и после сеанса иФДТ, а также результаты МРТ головного мозга с контрастным

усилением гадолинием (оценка накопления контраста в зоне опухоли, оценка перифокальной зоны опухоли и выявление участков отека мозгового вещества) в течение первых 24 часов и через 7–14 суток после операции.

Критериями остановки исследования, в целях защиты пациентов, были появление неприемлемой токсичности или серьезных побочных эффектов (локальных и общих) после приема ФС или после проведения иФДТ (основанное на сравнительной оценке соматического и неврологического статуса пациента до и после операции, данных нейровизуализации).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз глиобластомы был морфологически верифицирован у всех пациентов; 5 (55,6%) пациентов по результатам патоморфологического исследования имели неметилированный MGMT(–), 4 (44,4%) пациента — метилированный MGMT(+). Все пациенты имели IDH дикий тип глиобластомы.

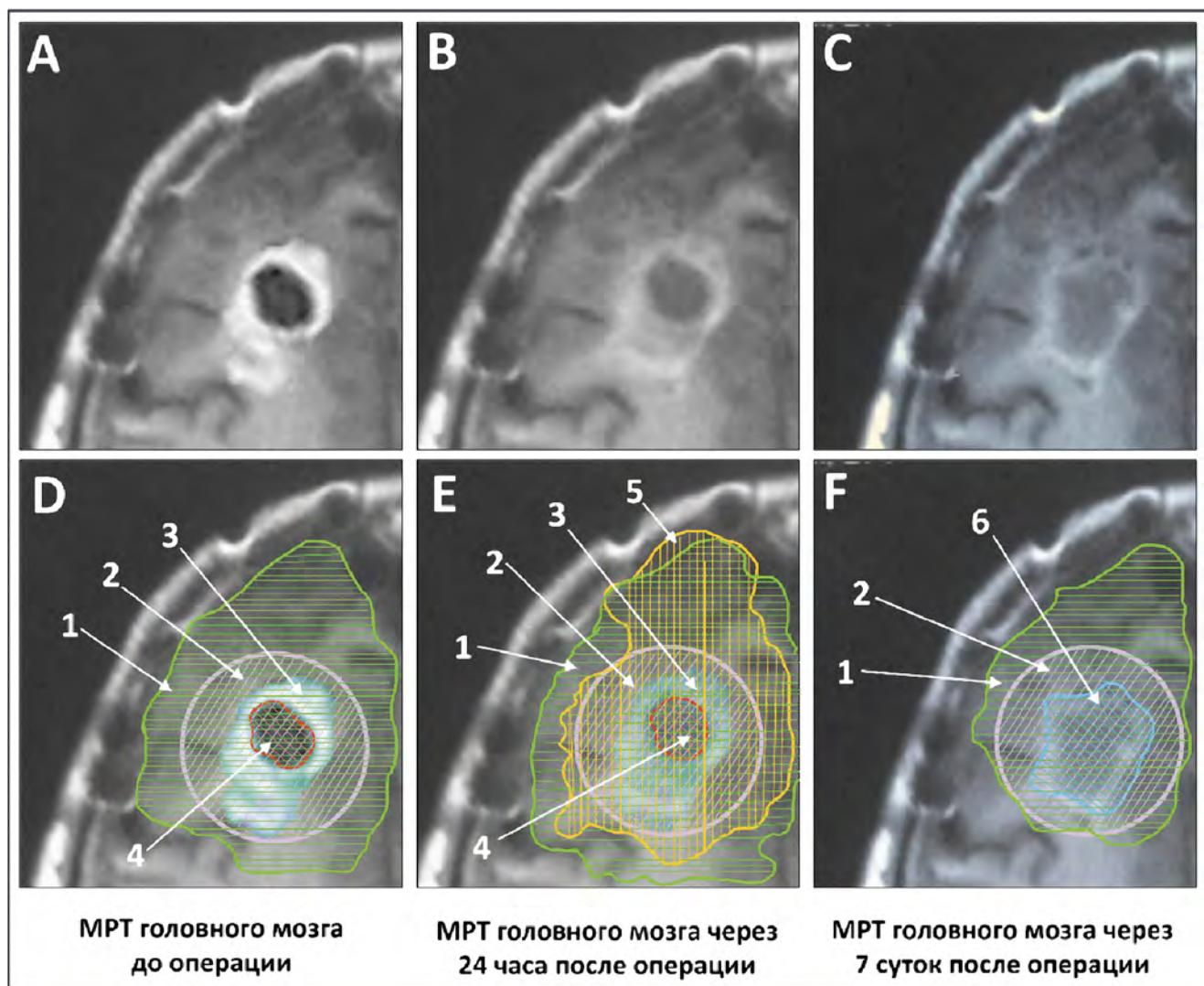


Рисунок 4. Анализ МРТ изображений в Т1-режиме у пациента до и после проведенной иФДТ. А, Д — МРТ головного мозга до операции В, Е — МРТ головного мозга через 24 часа после операции, С, F — МРТ головного мозга через 7 суток после операции (1 — зона перифокального отека (зеленый), 2 — предполагаемая зона воздействия иФДТ (сиреневый), 3 — солидная часть опухоли (лазурный), 4 — зона некроза опухоли (красный), 5 — зона изменения МР-сигнала в перифокальной зоне после операции (желтый), 6 — зона постоперационных изменений после иФДТ (лечебного патоморфоза) в области первичной локализации опухоли

Figure 4. Analysis of MRI images in T1 mode in a patient before and after iPDT. A, D — MRI of the brain before surgery B, E — MRI of the brain 24 hours after surgery, C, F — MRI of the brain 7 days after surgery (1 — zone of perifocal edema (green), 2 — supposed zone of iPDT effect (lilac), 3 — solid part of the tumor (azure), 4 — zone of tumor necrosis (red), 5 — zone of MR signal change in the perifocal zone after surgery (yellow), 6 — zone of postoperative changes after iPDT (therapeutic pathomorphosis) in the area of primary tumor localization

Интраоперационный спектральный онлайн-мониторинг

Была проанализирована интенсивность флуоресценции у всех пациентов. У всех пациентов наблюдали высокий уровень накопления ФС в ткани опухоли до сеанса облучения, что было подтверждено высокой концентрацией ФС в изъятых биоптатах. Всего было проанализировано по 109 пред- и послеоперационных спектров. Среднее количество спектров на пациента составило 13 (диапазон 13–79). Среднее значение концентраций ФС, измеренное по ходу траекторий движения при операции, варьировало от 1,5 до 3,1 μM . Сильная интенсивность флуоресценции ФС была отмечена в солидной части опухоли, что подтверждалось результатами патоморфологических исследований, более низкая интенсивность флуоресценции ФС отмечена в зоне некроза опухоли, перифокальной зоне.

Проведенный анализ спектральных измерений, выполненных до сеанса иФДТ и после сеанса иФДТ, показали высокую флуоресценцию ФС в опухоли до облучения и очень низкую флуоресценцию в ткани опухоли после облучения, что указывало на существенное фотообесцвечивание (рис. 3–2). У всех пациентов не удалось обнаружить остаточную флуоресценцию хлорина eb после иФДТ.

Оценка послеоперационной нейровизуализации по данным МРТ

В послеоперационном периоде всем пациентам в течение 24 часов была выполнена 1,5 Тл МРТ с контрастным усилением гадолинием. Минимальное накопление контраста в области опухоли и на расстоянии в 15 мм от центра облучения отмечено у 4 (44,4%) пациентов, полное отсутствие контрастного усиления — у 5 (55,6%) пациентов.

Анализ МРТ изображений проводился по разным методикам предварительной обработки. Так, изображения МРТ, выполненные до и после операции, были позиционно сопоставлены друг с другом с использованием пакета программного обеспечения APM «Гамма Мультивокс 2D/3D» с дальнейшей ручной визуальной проверкой и настройкой. Опытными нейрорадиологами оценивались такие показатели, как объем опухоли (состоящий из области контрастного усиления в T1-режиме и зоны некроза), зона перифокального отека вокруг опухоли, предполагаемый участок, вовлеченный в облучение, и зона изменений после сеанса облучения (рис. 4). Полученные сегментированные объемы округлялись до целых 3 мм. Соотношение участков некроз-опухоль рассчитывали до сеанса иФДТ для каждого случая отдельно, путем деления объема участка некроза опухоли на весь объем опухоли, в соответствии с методикой Henker C. с соавторами [19].

При анализе МРТ изображений, выполненных после операции, рассчитывали объем ткани, вовлеченный в фототоксическое воздействие после сеанса иФДТ. Так, в среднем расчетный размер фототоксического эффекта от одного волокна диффузора не превышал $3,1 \times 2,7 \times 2,8 \text{ см}^3$,

а средний общий целевой объем задействованной ткани от одного диффузора составил не более $3,57 \pm 0,32 \text{ см}^3$.

Оценка клинических результатов

Оценка клинического результата у пациентов проводилась по данным изменения в соматическом и неврологическом статусе в течение всего пребывания пациента в стационаре и на протяжении всего периода катамнеза. Пациентам в послеоперационном периоде выполнялись ЭЭГ, ЭКГ, также пациенты осматривались офтальмологом, неврологом и терапевтом не менее 2 раз до выписки из стационара и ежемесячно 1 раз в месяц на протяжении последующих 6 месяцев. Осложнений или побочных эффектов связанных с введением ФС (аллергических реакций различного типа), у пациентов в раннем послеоперационном периоде согласно критериям СТСАЕ не отмечено. Транзиторное нарастание неврологического дефицита в раннем послеоперационном периоде было отмечено у 2 (22,2%) из 9 пациентов и было связано с нарастанием зоны перифокального отека и/или появлением зоны геморрагической имбибиции в области проводимой иФДТ. Так, у одного пациента отмечено нарастание гемипареза с 4 баллов до 2 баллов, у второго пациента — появление дизартрии и дисфазии. При этом у одного пациента с гемипарезом неврологический дефицит после операции, сохранялся более пяти недель после иФДТ, но отмечался значительный регресс симптоматики в последующие пять недель. От использования гормонов с целью уменьшения перифокального отека старались воздерживаться из-за их снижения иммунологических эффектов ФДТ. Соматический статус пациентов при этом оставался на прежнем уровне. У одного пациента была диффузная, давящего характера головная боль в течение 3 дней после оперативного лечения, которая купировалась приемом таблетки анальгина. У одного пациента на 2 день после операции в течение дня отмечалась тошнота и легкое головокружение. Симптомы купировались на 5 сутки после операции, однократно пациент получил таблетку метоклопрамида.

Оценка отдаленных результатов

Катамнез прослежен у всех 9 пациентов. Продолжительность наблюдения после иФДТ составила 61 месяц. Основной причиной смерти у всех 9 пациентов было прогрессирование опухоли. Медиана общей выживаемости всей группы пациентов от момента постановки диагноза глиобластома до летального исхода составила 29,1 месяца. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,3 месяца. Медиана времени между от момента первой постановки диагноза и курсом иФДТ составила 9,8 месяцев.

Не было обнаружено значительного влияния возраста на величину безрецидивной и общей выживаемости у пациентов. Промотор MGMT сыграл значимую роль на исход заболевания у пациентов с иФДТ. Так, промотор MGMT был метилирован у 4 (44,4%) пациентов, у 5 (55,6%) пациентов промотор MGMT был не метилирован. Неме-

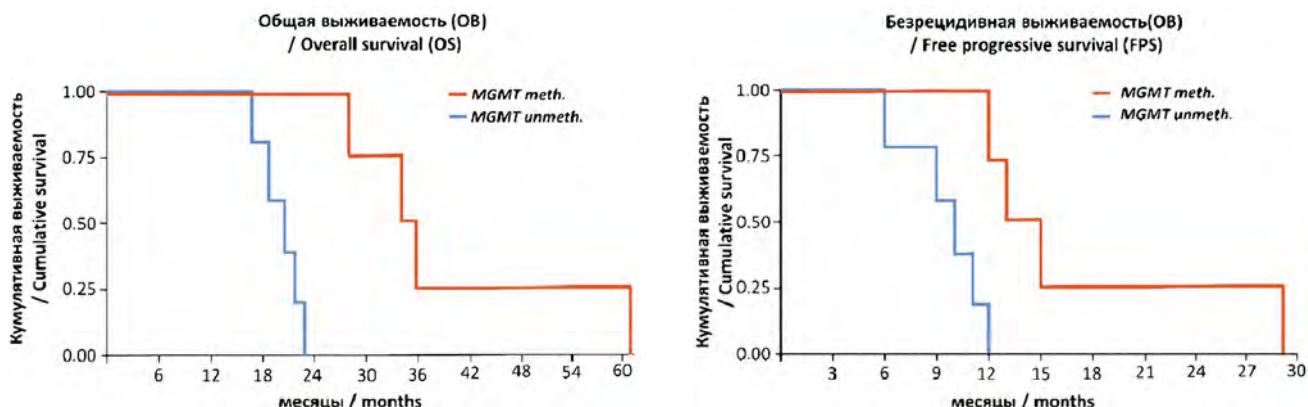


Рисунок 5. Общая и безрецидивная выживаемость пациентов

Figure 5. Overall and relapse-free survival of patients

тилированный MGMT связан с худшой выживаемостью по сравнению с метилированным MGMT ($p < 0,01$).

Пациенты с метилированным промотором MGMT жили дольше, чем пациенты с неметилированным промотором MGMT, в среднем на 22,8 месяца (на основе медианных значений общей выживаемости), и у них не наблюдалось прогрессирования заболевания в течение дополнительных 9,5 месяцев (на основе медианных значений безрецидивной выживаемости) (рис. 5). Медиана общей выживаемости у пациентов метилированным промотором MGMT составила 39,8 месяца, а для пациентов с неметилированным промотором MGMT — 19,7 месяца ($p < 0,003$). Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов метилированным промотором MGMT составила 17,3 месяца, для пациентов с неметилированным промотором MGMT — 9,1 месяца ($p < 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерстициальная ФДТ имеет много сильных сторон, которые могут улучшить результаты лечения у пациентов с глиобластомами. иФДТ может быть дополнительной терапией при неоперабельном варианте глиобластомы и/или при рецидиве опухоли [3,6,9,11,20,28,30,35,44]. Во-первых, иФДТ является минимально инвазивным методом лечения, которое проводится без краниотомии и без рассечения мозговой паренхимы. Как следствие, иФДТ снижает риск осложнений. Так, Lietke S. с соавт. недавно сообщили о своем клиническом опыте у 44 пациентов с рецидивом глиобластомы, которым проведена иФДТ. В их серии только у одного пациента (2%) сообщалось о нарастании неврологического дефицита, который сохранялся и через 6 недель после лечения. Все другие зарегистрированные осложнения, вызванные отеком мозга или диапедезными кровоизлияниями в зоне проводимой иФДТ, носили временный характер [6].

Во-вторых, относительно низкая инвазивность процедуры предполагает, что иФДТ можно повторять по требованию, в зависимости от течения глиобластомы. иФДТ

может быть сосредоточена на областях рецидива опухоли, которые накапливают контраст после инфузии гадолиния.

В-третьих, оптические волокна могут достигать областей мозга, которые невозможно рассечь, таких как базальные ганглии (например, таламус) или ствол мозга.

В-четвертых, селективные терапевтические эффекты иФДТ помогают сохранить функциональные проводящие пути в функционально значимых областях мозга, в отличие от лазерной интерстициальной термической терапии (LITT), которая приводит к гибели всей ткани в целевой области [6,20,38]. Действительно, LITT не требует никакого ФС и полагается только на тепловой эффект, который не является селективным по отношению к клеткам.

В-пятых, иФДТ выступает в качестве адаптированной терапии для ослабленных пациентов или тех, кто не соответствует критериям большой операции на мозге. Фактически, даже если процедура иФДТ проводится под общим наркозом, она короче, чем открытая операция (ориентировано на 2 часа), что обеспечивает более быстрое пробуждение пациента. Таким образом, иФДТ предоставляет пациентам с «нехирургическим вариантом глиобластомы» новый вариант лечения, будь то в случае de novo или рецидива опухоли.

Для разработки нашей методики мы использовали наш нейрохирургический опыт, особенно в области стереотаксических процедур. Вышеупомянутая иФДТ основана на определении целевого объема, будь то по данным T1-изображений после инфузии гадолиния или FLAIR-изображений, данных КТ головного мозга с контрастным усилением. Программа позволяет работать автоматически в стереотаксическом референте, т. е. каждая точка на экране определяется в соответствии с тремя координатами (x, y, z). Эти координаты впоследствии можно экспортовать в другие приложения.

В результате планирования мы сообщаем об объеме, обработанном при иФДТ, и индексе покрытия обработанной ткани. Использование определенного ФС, преимущественно локализованного в опухолевых клетках, делает иФДТ селективной методикой. Из этого следует, что облучение здоровых тканей без ФС не вызывает измене-

ния в нормальной паренхиме мозга. Поэтому имеет смысл планировать большую площадь облучения, чем целевая, чтобы достичь полного покрытия цели (т.е. индекса покрытия 100%).

Наибольший интерес представляет стандартизация и оптимизация процедуры иФДТ для лечения глиобластомы. Доступное на рынке программное обеспечение для планирования нацелено на определение целевого объема и размещение оптического волокна, но не обеспечивает расчетный объем обработки с помощью иФДТ. Наш алгоритм, основанный на моделировании в программном обеспечении Monte Carlo, включает оптические параметры всех тканей мозга и помогает позиционировать размещение волокна внутри поражения для достижения оптимального покрытия. Оно также помогает избегать нагрева между волокнами, соблюдая минимальное расстояние 7–9 мм между каждой рассеивающей частью [29]. Одним из ключевых моментов в разработке этого алгоритма было определение оптических параметров для каждой ткани мозга. Это потребовало систематического обзора. Согласованность этих параметров была подтверждена математическим моделированием, а также в интерфейсе программного обеспечения.

Один из основных аспектов эффективности и переносимости иФДТ зависит от уровня энергии, подаваемой в соседние ткани. В доступных литературных источниках информация о нем крайне скучна и неоднородна. Плотность потока (в Дж/см²), подаваемая во время иФДТ, варьировала от 32 до 1870 Дж/см² [16,34]. Тенденция к более высокой плотности потока появляется в недавней серии иФДТ [16,28,29,32,36,47], отчасти из-за использования более селективных ФС, которые уменьшают возникновение отека мозга после лечения. Предыдущие доклинические исследования сообщали, что доза 25 Дж/см² вызывает терапевтический эффект, вызывая гибель опухоли через воспалительные (некроз) и невоспалительные (апоптоз) процессы [35,38,49]. Однако эти результаты были получены с помощью оптического волокна прямого действия (не рассеивающего). В нашем работе мы использовали значение 180 Дж/см² в качестве терапевтической дозы и смоделировали объем, получающий дозу, равную или превышающую терапевтическую на 25 Дж/см². Используя указанные выше настройки (терапевтическая доза, оптические свойства), оптическое волокно с рассеивающей частью 3 см позволяет охватывать эффективный объем, обработанный иФДТ, в объеме около 1 см³.

Поскольку процедура выполняется под общим наркозом, мы считаем, что время облучения в 3 сеанса по 5 минут является достаточным.

Интраоперационная спектроскопия рекомендуется для мониторинга концентрации ФС внутри целевых тканей при выполнении индуцированной ФС иФДТ [6]. Поскольку терапевтический эффект зависит от присутствия ФС, можно продолжать освещение, пока присутствует ФС. Однако измерение локальной концентрации ФС воспроизводимым образом является сложным и зависит от расстояния между волокнами и наличия артефактов, маскирующих истинный

сигнал. Поскольку в нашей работе также учитывается концентрация ФС, мы рассматривали интраоперационную спектроскопию в операционном рабочем процессе.

Насколько нам известно, во всех сериях иФДТ у человека использовался непрерывный шаблон освещения [6,35]. В предыдущих доклинических исследованиях сообщалось об интересе к фракционированию света, чтобы позволило бы целевой ткани реоксигенироваться между периодами освещения [35,48,50]. Интервала в 2 минуты достаточно для достижения концентрации О2 до иФДТ в обработанной ткани [30]. Мы также выступаем за 100% вентиляцию О2 в течение всей процедуры. Использование схемы фракционированного света увеличивает невоспалительный ответ, вызывая избирательную гибель опухолевых клеток через апоптотический путь, и снижает воспалительный ответ с меньшим некрозом и периферическим отеком. Как сообщалось ранее, по данным анализа первых МРТ изображений после иФДТ, терапевтический эффект лечения также усиливается при использовании фракционирования света [35]. Индекс перфузии повышается в области, окружающей опухоль, что соответствует открытию гематоэнцефалического барьера, способствуя ответу иммунной системы и эффективности адьювантного лечения, такого как химиотерапия или иммунотерапия. Это открытие иллюстрирует потенциальную синергию иФДТ с современными методами лечения онкологии.

Другим вопросом в иФДТ является определение цели. При контурировании цели на МРТ головного мозга мы обычно придерживаемся периферического кольца усиления контрастного накопления на Т1-изображениях после инфузии гадолиния. Это соответствует пролиферирующей границе опухоли. Клетки глиобластомы, в меньшей пропорции, расположены на расстоянии до 1–2 см от контрастного участка. Этот инфильтративный паттерн является причиной неизбежного рецидива опухоли, в основном через 12 месяцев, несмотря на полную первоначальную резекцию опухоли, за которой в лучшем случае следует сопутствующая лучевая и химиотерапия. Поэтому было бы сомнительно расширять объем мишени до периферического отека (на Т2 Flair-изображениях), чтобы воздействовать на эти «изолированные» опухолевые клетки и снизить частоту рецидивов. Вопрос в том, эффективнее ли устанавливать волокна вокруг контрастного участка опухоли, а не внутри опухоли (потенциально внутри некроза, без эффекта из-за отсутствия кислорода). Krishnamurthy S. и соавт. сообщили о серии из 18 пациентов, прошедших лечение с помощью ФДТ с использованием неселективного ФС (производного гематопорфирина), размещая одно волокно в ядре опухоли и до 6 на периферии. Их уровень ответа составил 94% с многообещающими аблестическими результатами. Тем не менее, Krishnamurthy S. сообщил о значительном уровне нарастания неврологического дефицита (более 28%) [43]. Это описание подчеркивает риски использования неселективного ФС, а также риск периферического размещения волокон с присущим повреждением функционально значимых областей мозга и проводящих путей.

С хирургической и технической точки зрения рабочий процесс, изображенный здесь, также является инновационным.

Что касается ведения пациентов после иФДТ, оно не отличается от фактического хирургического лечения. Введение кортикостероидов следует рассматривать только в случае значительного послеоперационного отека мозга в зоне операции после иФДТ, чтобы не нивелировать иммунологические эффекты после иФДТ. Послеоперационную МРТ головного мозга следует проводить для оценки эффекта иФДТ, для оценки изменения накопления контраста, нарастания отека мозга и изменения перфузии вокруг обработанного участка. Потенциальный риск кровотечения из-за введения оптического волокна может изменить оптические параметры целевой ткани и, следовательно, повлиять на эффективность иФДТ. Однако такое кровотечение невозможно предсказать, и его можно увидеть/оценить только при послеоперационной визуализации (КТ или МРТ). Пребывание в больнице может составлять 5–7 дней, что снижает стоимость госпитализации. Пациентам, прошедшим лечение с помощью иФДТ, может быть ускорена адъювантная терапия, такая как лучевая и химиотерапия, даже раньше, чем пациентам с открытой краниотомией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

иФДТ сочетает в себе несколько качеств для улучшения результатов лечения глиобластомы. Во-первых, это селективная минимально инвазивная методика с многообещающими результатами. Во-вторых, иФДТ остается потенциальным вариантом для глубоко расположенных опухолей у пациентов с высоким хирургическим риском и для пациентов с рецидивом опухоли. У таких больных преимущество эффективного объема лечения, охватывающего объем солидной части опухоли, и для достижения инфильтративной части опухоли является актуальным. Интегрированный рабочий процесс, описанный в настоящей работе, помогает оптимизировать всю процедуру иФДТ с целью её стандартизации и воспроизводимости. Это включает использование предоперационного планирования с учетом МРТ, КТ изображений, а также специализированного программного обеспечения сопровождения сеанса иФДТ с учетом оптических параметров тканей мозга и с интраоперационным контролем 3D-визуализации. Подробное описание полностью интегрированного рабочего процесса иФДТ является шагом вперед к дальнейшему клиническому испытанию для оценки иФДТ в лечении глиобластом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. The 2021 WHO Classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro Oncol 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
2. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. Neuro Oncol 2021;23: III1–III105, <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAB200>
3. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2023;87(1):25–34, <https://doi.org/10.17116/neiro20238701125>.
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of malignant gliomas. Burdenko's Journal of Neurosurgery 2023;87(1):25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20238701125>
4. Stepp H., Stummer W. 5-ALA in the management of malignant glioma. Lasers Surg Med 2018;50:399–419. <https://doi.org/10.1002/lsm.22933>
5. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты использования интраоперационного флюoresцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко 2021;85(4):20–28, <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>.
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. Burdenko's Journal of Neurosurgery 2021;85(4):20–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20218504120>
6. Lietke S., Schmutzler M., Schwartz C. Interstitial Photodynamic Therapy Using 5-ALA for Malignant Glioma Recurrences. Cancers (Basel) 2021;13(8):1767, <https://doi.org/10.3390/cancers13081767>
7. Rynda A.Y., Rostovtsev D.M., Zabrodskaya Y.M., et al. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas - results. J Neurooncol 2024;166:309–319. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04559-1>
8. Foglar M., Aumiller M., Quach S., et al. Interstitial photodynamic therapy of glioblastoma: An MRI-based follow-up analysis. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2024;46:104117. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104117>
9. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy for malignant newly diagnosed supratentorial gliomas. J Clin Laser Med Surg 1996;14(5):263–270. <https://doi.org/10.1089/clm.1996.14.263>
10. Rynda A.Y., Olyushin, V., Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the structure of complex treatment of gliomas. Neurosurgery 2024;70(Suppl. 1):196. https://doi.org/10.1227/neu.0000000000002809_1244
11. Foglar M., Aumiller M., Bochmann K. Interstitial photodynamic therapy of glioblastomas: a long-term follow-up analysis of survival and volumetric MRI data. Cancers (Basel) 2023;15(9):2603. <https://doi.org/10.3390/cancers15092603>

12. Романишкин И.Д., Савельева Т.А., Оспанов А. и др. Сравнение оптико-спектральных характеристик глиобластомы при интраоперационной диагностике и оптической биопсии ex vivo. *Biomedical Photonics* 2024;13(4):4–12. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-4-12>.
- Romanishkin I.D., Savelieva T.A., Ospanov A., et al. Comparison of optical-spectral characteristics of glioblastoma at intraoperative diagnosis and ex vivo optical biopsy. *Biomedical Photonics*. 2024;13(4):4–12. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-4-12>
13. Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., et al. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). *Biomedical Photonics* 2020;9(2):45–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54>
14. Ospanov A., Romanishkin I., Savelieva T., et al. Optical differentiation of brain tumors based on raman spectroscopy and cluster analysis methods. *Int J Mol Sci* 2023;24(19):14432. <https://doi.org/10.3390/ijms241914432>
15. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;1:5–14. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>.
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022;(1):5–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/hirurgia20220115>
16. Johansson A., Faber F., Kniebühler G., et al. Protoporphyrin IX fluorescence and photobleaching during interstitial photodynamic therapy of malignant gliomas for early treatment prognosis. *Laser Surg Med* 2013;45(4):225–234. <https://doi.org/10.1002/lsm.22126>
17. Савельева Т.А., Романишкин И.Д., Оспанов А. и др. Методы машинного обучения для анализа спектрально-разрешенных изображений в нейроонкологии. *Biomedical Photonics* 2024;13(4):40–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-40-54>.
- Savelieva T.A., Romanishkin I.D., Ospanov A., et al. Machine learning methods for spectrally-resolved imaging analysis in neuro-oncology. *Biomedical Photonics* 2024;13(4):40–54. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-4-40-54>
18. Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е. и др. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом. *Архив патологии* 2021;83(5):13–20. <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>.
- Rynda A.Yu., Zabrodskaya Yu.M., Olyushin V.E., et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Russian Journal of Archive of Pathology* 2021;83(5):13–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218305113>
19. Henker C., Hiepel M.C., Kriesen T., et al. Volumetric assessment of glioblastoma and its predictive value for survival. *Acta Neurochir* 2019;161(8):1723–1732. <https://doi.org/10.1007/s00701-019-03966-6>
20. Церковский Д.А., Маслаков Е.А., Багринцев Д.А., и др. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга. *Biomedical Photonics* 2018;7(2):37–49. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49>.
- Tzerkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A., et al. The role of photodynamic therapy in the treatment of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors. *Biomedical Photonics* 2018;7(2):37–49. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-2-37-49>
21. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):35–43, <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>.
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):35–43. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43>
22. Kostron H., Obwegeser A., Jakober R. Photodynamic therapy in neurosurgery: a review. *J Photochem Photobiol B* 1996;36(2):157–168. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(96\)07364-2](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(96)07364-2)
23. Потапов А.А., Чобулов С.А., Никитин П.В. и др. Интраоперационная флуоресценция сосудов в структуре глиобластом головного мозга и их гистологическая характеристика. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко* 2019, 83(6): 21–34, <https://doi.org/10.17116/neiro20198306121>.
- Potapov A.A., Chobulov S.A., Nikitin P.V., et al. Intraoperative vascular fluorescence in cerebral glioblastomas and vascular histological features. *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2019;83(6):21–34. <https://doi.org/10.17116/neiro20198306121>
24. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Флюоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодитазином». *Вестник хирургии имени И.И. Грекова* 2017;176(5):10–15. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>.
- Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. Fluorescence-guided resection of glioma using “photoditazin”. *Grekov's Bulletin of Surgery* 2017;176(5):10–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15>

25. Rafaelian A., Martynov B., Chemodakova K., et al. Photodynamic interstitial stereotactic therapy for recurrent malignant glioma. *Asian J Oncol* 2023;9:14. [https://doi.org/10.25259/ASJO-2022-69-\(433\)](https://doi.org/10.25259/ASJO-2022-69-(433))
26. Baran T.M., Foster T.H. Comparison of flat cleaved and cylindrical diffusing fibers as treatment sources for interstitial photodynamic therapy. *Med Phys* 2014;41:1–8. <https://doi.org/10.1118/1.4862078>
27. Rynda A., Olyushin V., Rostovtsev D. Fluorescence navigation in glioma surgery using 5 ALA and chlorin E6. *Neuro-Oncology* 2021;23(Suppl. 2):ii25. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab180.086>
28. Schwartz C., Rühm A., Tonn J.-C., Kreth S., Kreth F.W. Surg-25 interstitial photodynamic therapy of DE-NOVO glioblastoma multiforme WHO IV. *Neuro-Oncol* 2015;17:v219–v220. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov235.25>
29. Beck T.J., Kreth F.W., Beyer W., et al. Interstitial photodynamic therapy of nonresectable malignant glioma recurrences using 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX. *Laser Surg Med* 2007;39(5):386–393. <https://doi.org/10.1002/lsm.20507>
30. Curnow A., Haller J.C., Bown S.G. Oxygen Monitoring during 5-Aminolaevulinic Acid Induced Photodynamic Therapy in Normal Rat Colon Comparison of Continuous and Fractionated Light Regimes. *J Photochem Photobiol B* 2000;58(2–3):149–155. [https://doi.org/10.1016/S1011-1344\(00\)00120-2](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(00)00120-2)
31. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2024;124(6):54–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>.
32. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(6):54–61 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412406154>
33. Рафаэлян А.А., Мартынов Б.В., Чемодакова К.А., и др. Стереотаксическая фотодинамическая терапия рецидивных злокачественных глиом. Современные технологии в медицине. 2024;16(2):58–67, <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.2.06>.
34. Rafaelian A.A., Martynov B.V., Chemodakova K.A., Kholyavin A.I., Martynov R.S., Klimenkova E.Yu., Prokudin M. Yu., Papayan G.V., Et al. Stereotactic photodynamic therapy of recurrent malignant gliomas. Sovremennye tehnologii v medicine 2024;16(2):58 (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2024.16.2.06>
35. Muller P.J., Wilson B.C. Photodynamic therapy of malignant brain tumours. *Can J Neurol Sci* 1990;17(2):193–198. <https://doi.org/10.1017/s0317167100030444>.
36. Leroy H.A., Vermandel M., Leroux B., et al. MRI assessment of treatment delivery for interstitial photodynamic therapy of high-grade glioma in a preclinical model. *Laser Surg Med* 2018;50(5):460–468. <https://doi.org/10.1002/lsm.22744>
37. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., и др. Результаты микрокирургической резекции глиобластом под эндоскопическим и флуоресцентным контролем. *Biomedical Photonics* 2024;13(3):20–30. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30>.
38. Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., et al. Results of microsurgical resection of glioblastomas under endoscopic and fluorescent control. *Biomedical Photonics* 2024;13(3):20–30. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30>
39. Origitano T.C., Reichman O.H. Photodynamic Therapy for Intracranial Neoplasms. *Neurosurgery* 1993;32(4):587–596. <https://doi.org/10.1227/00006123-199304000-00015>
40. Savelieva T., Romanishkin I. Ospanov A. Machine learning and artificial intelligence systems based on the optical spectral analysis in neuro-oncology. *Photonics* 2025;12(1):37. <https://doi.org/10.3390/photonics12010037>
41. Quach S., Schwartz C., Aumiller M., et al. Interstitial photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2023;162(1):217–223. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04284-9>
42. Рафаэлян А.А., Алексеев Д.Е., Мартынов Б.В., и др. Стереотаксическая фотодинамическая терапия в лечении рецидива глиобластомы. Случай из практики и обзор литературы. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко* 2020;84(5):81–88. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>.

- Rafaelyan A.A., Alekseev D.E., Martynov B.V., et al. Stereotactic photodynamic therapy for recurrent glioblastoma. Case report and literature review. Burdenko's Journal of Neurosurgery 2020;84(5):81–88. <https://doi.org/10.17116/neiro20208405181>
43. Krishnamurthy S., Powers S.K., Witmer P., Brown T. Optimal light dose for interstitial photodynamic therapy in treatment for malignant brain tumors. Laser Surg Med 2000;27(3):224–234. [https://doi.org/10.1002/1096-9101\(2000\)27:3<224::aid-lsm4>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/1096-9101(2000)27:3<224::aid-lsm4>3.0.co;2-#)
44. Powers S.K., Cush S.S., Walstad D.L., Kwock L. Stereotactic intratumoral photodynamic therapy for recurrent malignant brain tumors. Neurosurgery 1991;29(5):688–695. <https://doi.org/10.1097/00006123-199111000-00008>
45. Rynda A.Y., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas - results. Neurosurgery 2025;71(Supplement_1):54, https://doi.org/10.1227/neu.0000000000003360_209
46. Ramakrishnan D., Reppert M., Krycia M. Evolution and implementation of radiographic response criteria in neuro-oncology. Neurooncology Adv 2023;5(1):vdad118. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad118>
47. Myrzakhmetov B., Arnoux P., Mordon S., et al. Photophysical properties of protoporphyrin IX, pyropheophorbide-a, and Photofrin® in different conditions. Pharmaceuticals 2021;14(2):138, <https://doi.org/10.3390/ph14020138>
48. Leroy H., Vermandel M., Vignion-Dewalle A., et al. Interstitial photodynamic therapy and glioblastoma: light fractionation in a preclinical model. Laser Surg Med 2017;49(5):506–515. <https://doi.org/10.1002/lsm.22620>
49. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352(10):987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
50. Vermandel M., Quidet M., Vignion-Dewalle A., et al. Comparison of different treatment schemes in 5-ALA interstitial photodynamic therapy for high-grade glioma in a preclinical model: An MRI Study. Photodiagnosis Photodyn Ther 2018;25(4):166–176. <https://doi.org/10.1016/j.pdpt.2018.12.003>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М.: концепция и дизайн исследования;
Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М., Папаян Г.В.: сбор и обработка материала;
Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Папаян Г.В.: статистическая обработка;
Рында А.Ю., Олюшин В.Е.: написание текста;
Олюшин В.Е., Забродская Ю.М.: редактирование текста

ORCID АВТОРОВ

Рында Артемий Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>
Олюшин Виктор Емельянович
<https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>
Ростовцев Дмитрий Михайлович
<https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>
Забродская Юлия Михайловна
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>
Папаян Гарри Вазгенович
<https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 07.04.2025, принята к публикации 11.06.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M.: concept and design of the study;
Rynda A. Yu., Rostovtsev D. M., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V.: collection and processing of material;
Rynda A. Yu., Zabrodskaya Yu. M., Papayan G. V.: statistical processing;
Rynda A. Yu., Olyushin V. E.: article writing;
Olyushin V. E., Zabrodskaya Yu. M.: article editing

ORCID OF AUTHORS

Rynda Artemii Yuryevich
<https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>
Olyushin Victor Emelyanovich
<https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>
Rostovtsev Dmitrii Mikhailovich
<https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>
Zabrodskaya Yulia Mikhailovna
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>
Papayan Garry Vazgenovich
<https://orcid.org/0000-0002-6462-9022>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 07 April 2025.

Accepted for publication 11 June 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-043>

Место аналогов соматостатина в адъювантном лечении НЭО желудка CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1-го клинико-морфологического типа: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

И.Н. Перегородиев¹, Э.А. Мустафазаде¹, О.А. Малихова², А.О. Богданова¹, М.Ю. Федянин¹, В.А. Иванов¹, В.В. Делекторская¹, В.Ю. Бокхян¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Иван Николаевич Перегородиев ivan.peregordiev@gmail.com

Введение: Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудка 1-го клинико-морфологического типа характеризуются относительно благоприятным течением и низкой частотой метастазирования. Основным методом лечения является эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС), однако в ряде случаев применяется адъювантная терапия аналогами соматостатина (АС). Вопрос об эффективности такого подхода остаётся дискуссионным.

Цель: Определить, как назначение АС у больных НЭО желудка 1-го типа (CT1–2N0M0, Grade I–II) влияет на частоту повторных ЭРС, выполняемых в связи с появлением метахронных опухолевых очагов.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включавшее пациентов с НЭО желудка 1-го типа, перенёсших ЭРС в период с 2007 по 2024 годы. Для оценки влияния адъювантной терапии АС сформированы две группы: 1) получавшие АС после ЭРС; 2) динамическое наблюдение без противоопухолевого лечения. Для устранения групповых различий применён метод «псевдорандомизации»(propensity score matching) с использованием "cardinality matching". Основным критерием эффективности служила частота повторных ЭРС. Статистический анализ выполнен с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты: В итоговый анализ вошли 104 пациента (52 в каждой группе), сбалансированные по полу, возрасту, Ki67, Grade, TNM-стадии и другим факторам. Не выявлено статистически значимого снижения частоты повторных ЭРС в группе, получавшей АС, по сравнению с группой динамического наблюдения ($p > 0,05$). Также не отмечено достоверных различий в количестве выполняемых контрольных гастроскопий ($p > 0,05$).

Выводы: Назначение аналогов соматостатина в адъювантном режиме у больных НЭО желудка 1-го типа статистически значимо не влияет на частоту повторных вмешательств. Таким образом, рутинное использование АС для профилактики метахронных очагов после ЭРС представляется нецелесообразным.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли желудка, аналоги соматостатина, опухоли желудка, нейроэндокринные неоплазии

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Мустафазаде Э.А., Малихова О.А. и соавт. Место аналогов соматостатина в адъювантном лечении НЭО желудка CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1-го клинико-морфологического типа: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Злокачественные опухоли 2025;15(2):40–45. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-043>

The role of somatostatin analogues in the adjuvant treatment of NETs of the stomach CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1st clinical and morphological type: results of a single-center retrospective study

I. N. Peregorodiev¹, E. A. Mustafazade¹, O. A. Malikhova², A. O. Bogdanova¹, M. Yu. Fedyanin¹, V. A. Ivanov¹, V. V. Delektorskaya¹, V. Yu. Bokhyan¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Peregorodiev ivan.peregordiev@gmail.com

Background: Gastric type 1 neuroendocrine neoplasms (gNENs) are relatively indolent malignancies with low metastatic potential. Endoscopic resection (ER) is considered the primary treatment, while somatostatin analogs (SSAs) have proven anti-secretory and anti-proliferative effects. However, routine adjuvant SSA therapy after ER is not universally recommended.

Objective: To determine whether adjuvant therapy with SSAs in patients with type 1 gNENs affects the rate of repeated endoscopic resections due to metachronous lesions.

Methods: We conducted a retrospective, single-center study which included patients with gNENs cT1–2N0M0, Grade I–II who underwent ER from 2007 to 2024. Two groups were compared: one received SSAs in the adjuvant setting, the other remained under observation only. Propensity score matching using a “cardinality matching” approach ensured balanced cohorts. The primary endpoint was the frequency of repeated ER. Statistical analyses were performed using Student's t-test.

Results: After matching, there was no statistically significant reduction in repeated ER among patients receiving SSAs ($p > 0.05$). Furthermore, no significant difference in the number of endoscopic examinations was observed between the groups.

Conclusion: Routine adjuvant SSA therapy after ER does not appear to reduce the frequency of repeated resections in patients with type 1 gastric NENs, suggesting that such practice may be unnecessary.

Keywords: gastric neuroendocrine tumors, somatostatin analogs, gastric tumors, neuroendocrine neoplasms

For citation: Peregorodiev I.N., Mustafazade E.A., Malikhova O.A., et al. The role of somatostatin analogues in the adjuvant treatment of NETs of the stomach CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1st clinical and morphological type: results of a single-center retrospective study. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):40–45 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-043>

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудка 1-го клинико-морфологического типа относятся к благоприятно текущим злокачественным опухолям. Как правило, они характеризуются полиповидными неоплазиями небольшого размера, локализующимися в области тела и дна желудка, глубиной инвазии в пределах слизистого слоя. Частота регионарного метастазирования составляет 1–3% [5,6,9,11]. Прогноз у пациентов с данным заболеванием хороший. Общая пятилетняя выживаемость достигает 100% [6,11].

Основным методом лечения НЭН желудка 1-го клинико-морфологического типа является эндоскопический — эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) желудка. Этот подход позволяет осуществлять контроль заболевания у большей части пациентов. Ещё одним распространённым способом противоопухолевого лечения данной категории пациентов является терапия аналогами соматостатина (АС). На сегодняшний день доступны два синтетических АС: октреотид и ланреотид. АС обладают антисекреторным и антипролиферативным эффектом. Пролонгированные формы АС используются в группе пациентов с НЭН желудка в дозе 30 мг в/м 1 раз в 28 дней. Применение данной группы препаратов позволяет добиваться как уменьшения количества и размеров опухолевых узлов, так и их полной редукции [2,3]. Несмотря на известный антипролиферативный эффект, на сегодняшний день рутинное адъювантное лечение пациентов с НЭН желудка 1-го клинико-морфологического типа препаратами из группы АС ведущими профессиональными сообществами, занимающимися данной проблематикой, не рекомендуются

[7,8,12]. Обосновывается это тем, что хотя терапия АС позволяет добиться высокой частоты ответа на лечение (25–100%), на фоне отмены приёма препаратов, как правило, отмечается рецидив заболевания [10]. Несмотря на отсутствие рекомендаций по адъювантному лечению АС пациентам после ЭРС, данный терапевтический подход остаётся популярным в среде специалистов онкологов.

Для объективизации места АС в лечении пациентов НЭН желудка 1-го клинико-морфологического типа, было проведено научное исследование. Целью работы являлось определить, влияет ли назначение препаратов из группы АС у больных НЭН желудка 1-го клинико-морфологического типа на частоту повторных ЭРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами было проведено ретроспективное однокентровое исследование, в которое были включены пациенты с диагнозом НЭН желудка 1-го клинико-морфологического типа, cT1–2N0M0, Grade I–II, перенёсшие эндоскопическое вмешательство в объёме ЭРС. Было сформировано 2 группы пациентов: 1 группа — больные, получавшие в адъювантном режиме препараты из группы АС, 2 группа — пациенты, остававшиеся под динамическим наблюдением после ЭРС, не получая противоопухолевые препараты. В качестве основного критерия эффективности исследования выступала частота повторных ЭРС, поводом к которым служило появление новых метахронных опухолевых очагов в желудке.

Для обеспечения сбалансированности сравниваемых групп при проведении исследования было запланировано

использование метода «псевдорандомизации» (propensity score matching (PSM) анализ) с соотношением пациентов в контрольной и экспериментальной группе 1:1. Для проведения анализа методом «псевдорандомизации» проводилась балансировка групп пациентов в соответствии со следующими факторами: пол, возраст, индекс пролиферативной активности Ki67, Grade, TNM-стадия, экспрессия SSTR2A (не определялась, нет, есть), SSTR5 (не определялась, нет, есть), локализация опухолевого процесса (один отдел желудка, более одного отдела желудка), максимальный размер опухолевых узлов, количество опухолевых узлов (единичное, множественное), уровень хромогранина А (не определялся, норма, высокий) и серотонина крови (не определялся, норма, высокий), количество выполненных контрольных гастроскопий.

Для расчёта необходимого объема выборки было предположено, что получение пациентами терапии АС после выполнения ЭРС снижает вероятность появления метахронных очагов НЭО в желудке, и, как следствие, уменьшение числа повторных ЭРС на 25%. В соответствии с указанными расчётными данными для выявления статистически достоверных различий в результатах лечения между группами при ожидаемом снижении повторных ЭРС в экспериментальной группе на 25%, при одностороннем уровне ошибки первого рода (α) 0,05 и уровне ошибки второго рода (β) 0,2 в исследование необходимо включить ≥ 82 пациентов (≥ 41 пациента в каждую исследуемую группу), что с вероятной потерей данных по 5% пациентов при ожидаемом минимальном периоде наблюдения ≥ 12 мес., обеспечит ≥ 77 событий, достаточных для обеспечения вышеуказанных параметров проведения данного исследования.

Статистический анализ проводился при помощи набора программ R и RStudio. Псевдорандомизация пациентов проводилась с помощью пакета Matchit [4], был использован метод "cardinality matching", позволяющий обеспечить наиболее точное сопоставление на уровне анализируемых групп, а не отдельных субъектов, в отличие от классических вариантов PSM [1]. Анализ влияния адьювантного лечения препаратами из группы АС на частоту ЭРС оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Анализ выполнялся на популяции intention-to-treat (ITT).

ЭРС выполнялось врачами-эндоскопистами по стандартной методике: на первом этапе определялась точная локализация опухоли, затем с помощью термокоагуляции размечались границы выполнения вмешательства, после чего производилась инъекция физиологического раствора в подслизистый слой. Данная манипуляция позволяла обеспечить «подъём» образования от мышечного слоя. Следующим этапом производилась диссекция слизистой оболочки в едином блоке с НЭО желудка.

В рамках проведения динамического контроля всем пациентам в обязательном порядке выполнялось ЭГДС. В случае подозрения на наличие метахронных очагов НЭН из последних бралась биопсия. В случае подтверждения наличия метахронных очагов НЭН пациенту выполнялась повторная ЭРС желудка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После анализа медицинского архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в анализ было включено 247 пациентов, которым по поводу НЭН желудка выполнялись ЭРС. Десяти пациентам по результатам комплексного обследования был выставлен диагноз НЭН желудка 3-го клинико-морфологического типа. Они были исключены из исследования. В исследование были включены пациентов, проходивших лечение в период с 2007 по 2024 годы с диагнозом НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа. Ввиду того, что анализировались данные за длительный исторический период не все включенные пациенты были обследованы в одинаковом объёме. Для проведения ретроспективного исследования были выделены пациенты с определённым по результатам морфологического исследования индексом пролиферативной активности (Ki67), уровнем Grade, TNM-стадией, известной локализацией опухолевого процесса, размером и количеством опухолевых узлов, подтверждённым высоким уровнем гастринина в крови, известным количеством контрольных гастроскопий. Количество пациентов с известными вышеописанными характеристиками составило 147 человек.

При проведении псевдорандомизации методом "cardinality" из 147 пациентов было исключено 43 пациента. В каждой группе оказалось по 52 пациента.

После проведения псевдорандомизации оценены демографические характеристики групп пациентов. Анализ установления достоверности различий проводился методом однофакторного анализа с использованием критерия Пирсона для бинарных и дискретных переменных. Результаты анализа отражены в таблице 1. Медиана возраста в группе наблюдения составила 50 лет, в группе пациентов, получавших АС — 51 год ($p = 0,326$). Медиана индекса пролиферативной активности в обеих группах составила по 5% ($p = 0,334$), как и медиана максимального размера опухолевого узла — 6 мм ($p = 0,566$). Количество больных с высоко- и умереннодифференцированными опухолями составили 14 и 38 в группе пациентов, получавших АС, и 13 и 39 в группе контроля соответственно. В обеих группах подавляющее число пациентов были стадированы по системе TNM как cT1N0M0 (46 и 47 пациентов), и только у 6 и 5 пациентов стадия TNM была определена как cT2N0M0 (группа больных, получавших АС, и группа динамического контроля).

В дальнейшем проведен анализ по t-критерию Стьюдента: проанализирована связь между назначением в адьювантном режиме препаратов из группы АС и количеством выполненных эндоскопических резекций (в связи с появлением метахронных очагов в желудке). После псевдорандомизации не получено статистически значимых различий в количестве выполненных ФГДС между группами (4 в группе пациентов, получавших АС, и 3 в группе динамического контроля, $p = 0,184$). При медиане наблюдения в группе пациентов, получавших АС, 21 месяц (1–120 месяцев) и 20 месяцев в группе динамического кон-

троля (1–89 месяцев), статистически значимой разницы в количестве выполненных ЭРС и в группе адьювантного лечения АС и в группе динамического контроля не получено ($p = 0,3307$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных в нашем исследование был проведён с помощью метода «псевдорандомизации», что позволило нам обеспечить сбалансированность сравниваемых групп по ключевым факторам, влияющим на результат лечения, и, как следствие, повысить достоверность сделанных выводов.

Результаты проведённого исследования показали, что частота ЭРС одинакова и в группе пациентов, получавших АС, и в группе пациентов, находившихся на динамическом наблюдении. Для исключения влияния на результат фактора частоты выполнения контрольных гастроэнтерологических исследований (поскольку в группе пациентов, получавших АС, чаще выполнялась гастроэнтерология), данный критерий был учтён при балансировке групп пациентов. Это являлось важным фактором, ввиду того, что частота выполнения контрольных гастроэнтерологий может напрямую влиять на частоту ЭРС, поскольку у пациентов, которым чаще выполняют гастроэнтерологию, чаще обнаруживают метахронные очаги НЭО. В исходной группе (до проведения псевдорандомизации) среднее число гастроэнтерологий в группе пациентов, получавших АС, было в два раза выше, чем в группе пациентов, находившихся на динамическом контроле (6 против 3).

С учётом того, что у пациентов с диагнозом НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа благоприятный прогноз течения заболевания, и ОПВ достигает 100%,

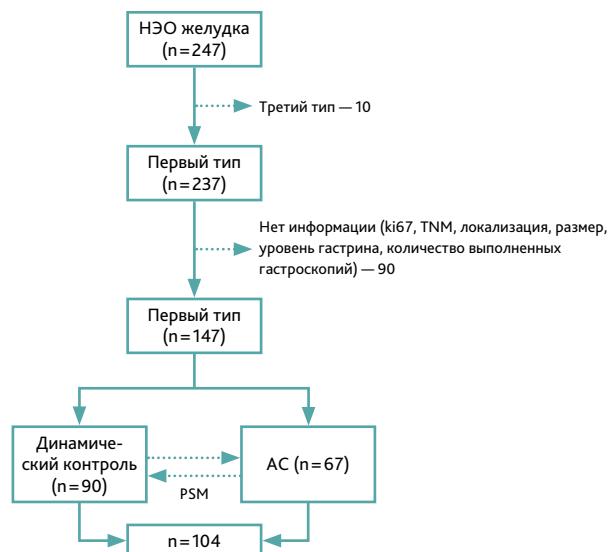


Рисунок 1. Отбор пациентов для проведения исследования

Figure 1. Selection of patients for the study

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Table 1. Demographic characteristics of patients

	Исходная группа		PSM анализ		
	AC	Контроль	AC	Контроль	
N	67	80	p	52	52
Пол (М/Ж)	5/62	8/72	0,589	5/47	5/47
Возраст (медиана)	54 (27–80)	52 (33–87)	0,039	51	50
Ki67 (%), медиана	4 (1–18)	4 (1–18)	0,365	5	5
Grade I/II	21/46	26/54	0,881	14/38	13/39
TNM (T1N0M0/T2N0M0)	59/8	70/10	0,684	46/6	47/5
Экспрессия SSTR2A (не определялась/ не было/высокая)	41/–/26	52/–/28	0,634	34/–/18	32/–/20
Экспрессия SSTR5 (не определялась/ не было/высокая)	43/15/9	52/16/12	0,921	36/10/6	32/12/8
Локализация опухолевого процесса (один отдел желудка/более одного отдела желудка)	51/16	62/18	0,843	38/14	39/13
Размер опухолевых узлов (мм, медиана)	6 (2–25)	6 (2–20)	0,862	6	6
Количество опухолевых узлов (1/> 1)	2/65	12/68	0,013	2/50	3/49
Уровень хромогранина А крови (неизвестно/норма/высокий)	3/22/42	12/29/39	0,068	3/18/31	4/21/27
Уровень серотонина крови (неизвестно/норма/высокий)	14/46/7	29/46/5	0,108	11/36/5	15/32/5
Количество выполненных гастроскопий (среднее)	3 (1–13)	6 (1–12)	< 0,001	4	3
					0,184

в исследовании было важно правильно выделить событие, которое являлось бы контрольной точкой. Мы определили таким событием частоту повторного выполнения ЭРС. Данная манипуляция является хирургическим вмешательством и требует полноценного предоперационного обследования, госпитализации, несёт риски периоперационных осложнений. Таким образом, снижение частоты выполнения повторных ЭРС служит достижением ряда позитивных эффектов: отсутствие госпитализации пациента, снижение риска неблагоприятных явлений, экономическая выгода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рутинное использование препаратов из группы АС в адьювантном режиме у больных НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа нецелесообразно, несмотря на имеющийся у этой группы препаратов антипролиферативный и антисекреторный эффект. Частота выполнения повторных ЭРС в группе пациентов, получавших АС, не меньше, чем в группе больных, находящихся на динамическом контроле.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fortin S.P., Johnston S.S., Schuemie M.J. Applied comparison of large-scale propensity score matching and cardinality matching for causal inference in observational research. *BMC Medical Research Methodology* 2021;21:109. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01282-1>
- Fykse V., Sandvik A.K., Qvigstad G., et al. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR. *Scan J Gastroenterol* 2004;39(7):621–628. <https://doi.org/10.1080/00365520410005225>
- Grozinsky-Glasberg S., Kaltsas G., Gur Ch., et al. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):475–482. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0420>
- Ho, D., Imai, K., King, G., & Stuart, E. A. MatchIt: nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *Journal of Statistical Software* 2011;42(8):1–28. <https://doi.org/10.18637/jss.v042.i08>
- Manfredi S., Walter T., Baudin E., et al. Management of gastric neuro-endocrine tumours in a large French national cohort (GTE). *Endocrine* 2017;57(3):504–511. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1355-9>
- Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Panzuto F., Ramage J., Pritchard D.M., et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol* 2023;35(8):e13306. <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
- Pavel M., Öberg K., Falconi M., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(7):844–860. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
- Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M., et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104(4):994–1006. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90266-f](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90266-f)
- Rossi R.E., Invernizzi P., Mazzaferro V., Massironi S., et al. Response and relapse rates after treatment with long-acting somatostatin analogs in multifocal or recurrent type-1 gastric carcinoids: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology J* 2019;8(2):140–147. <https://doi.org/10.1177/2050640619890465>
- Schindl M., Kaserer K., Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment. *Arch Surgery* 2001;136(1):49–54. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.1.49>
- Bergsland E. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2022/

ВКЛАД АВТОРОВ

Перегородиев И.Н.: сбор и обработка данных, написание статьи;
Малихова О.А., Богданова А.О., Федянин М.Ю., Иванов В.А., Делекторская В.В., Бокхян В.Ю.: помощь в сборе данных, редактирование статьи;
Мустафазаде Э.А.: помощь в сборе данных

AUTHORS' CONTRIBUTION

Peregorodiev I. N.: data collection and processing, article writing;
Malikhova O. A., Bogdanova A. O., Fedyanin M. Yu., Ivanov V. A., Delektorskaya V. V., Bokhyan V. Yu.: assistance in data collection, article editing;
Mustafazade E. A.: assistance in data collection

ORCID АВТОРОВ

Перегородиев Иван Николаевич
<https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>
Мустафазаде Эльшан Араз оглы
<http://orcid.com/0009-0002-2250-8772>
Федянин Михаил Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Делекторская Вера Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>
Малихова Ольга Александровна
<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>
Богданова Ангелина Олеговна
<https://orcid.org/0000-0002-9372-5195>
Иванов Валерий Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>
Бохян Ваган Юрикович
<https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 01.04.2025,
принята к публикации 28.05.2025

ORCID OF AUTHORS

Peregorodiev Ivan Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>
Mustafazade Elshan Araz oglu
<http://orcid.com/0009-0002-2250-8772>
Fedyanin Mikhail Yurevich
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Delektorskaya Vera Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>
Malikhova Olga Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>
Bogdanova Angelina Olegovna
<https://orcid.org/0000-0002-9372-5195>
Ivanov Valerii Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>
Bokhyan Vagan Yurikovich
<https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 01 April 2025.

Accepted for publication 28 May 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-046>

Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, или 40 лет хождения по доказательной пустыне

Р.К. Танделов, А.А. Петрожицкая, А.Е. Солопова, К.Ю. Морхов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Академика Опарина, 4

Контакты: Роман Казбекович Танделов r_tandelov@oparina4.ru

Изучение роли неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) началось с пионерских работ начала 1980-х годов и продолжается уже более 40 лет. За это время проведено множество рандомизированных клинических исследований, выполнено немало скрупулезных мета-анализов, не раз были пересмотрены клинические рекомендации. Однако имеющиеся на данный момент результаты трудно назвать полностью удовлетворительными. После 40 лет хождения по пустыне доказательной медицины у нас нет твёрдых знаний о базовых вещах, есть ли место НАХТ в лечении рака шейки матки? Если да, то когда и кому её нужно назначать? Как быть, когда ответ опухоли на химиотерапию далёк от удовлетворительного? Клиническое применение НАХТ остаётся во многом интуитивным, основанным на экстраполяции имеющихся знаний из других сфер онкологии. Авторы статьи смотрят на будущее НАХТ в лечении РШМ с осторожным оптимизмом и предлагают читателю вспомнить основные моменты исследования этого метода, чтобы попытаться понять, куда двигаться дальше.

Ключевые слова: рак шейки матки, расширенная гистерэктомия, расширенная трахеэктомия, адъювантная лучевая терапия, адъювантная химиолучевая терапия, неоадъювантная химиотерапия.

Для цитирования: Танделов Р.К., Петрожицкая А.А., Солопова А.Е. и соавт. Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении местнораспространенного рака шейки матки, или 40 лет хождения по доказательной пустыне. Злокачественные опухоли 2025;15(2):46–53. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-046>

The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer, or 40 years of walking in the evidence desert

R. K. Tandelov, A. A. Petrozhitskaya, A. E. Solopova, K. Yu. Morkhov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" Ministry of Health of Russia; 4 Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Roman Kazbekovich Tandelov r_tandelov@oparina4.ru

The study of the role of neoadjuvant chemotherapy (NACT) began with pioneering works in the early 1980s and has been ongoing for over 40 years. During this period, numerous randomized clinical trials have been conducted, many scrupulous meta-analyses have been performed, and clinical guidelines have been revised more than once. However, the results available at the moment can hardly be regarded as completely satisfying. After 40 years of walking in the desert of evidence-based medicine, we have no clear knowledge about the basic things: is there a place for NACT in the treatment of cervical cancer? If so, when and to whom should it be prescribed? What to do when the tumor response to chemotherapy is far from being satisfactory? The clinical application of NACT remains largely intuitive, based on extrapolation of available knowledge from other areas of oncology. The authors look at the future of NACT in the treatment of cervical cancer with cautious optimism, and invite the readers to recall the main points of the study of this method to help them understand where to go next.

Keywords: cervical cancer, extended hysterectomy, extended trachelectomy, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemoradiotherapy, neoadjuvant chemotherapy.

For citation: Tandelov R.K., Petrozhitskaya A.A., Solopova A.E., et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer, or 40 years of walking in the evidence desert. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):46–53 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-046>

Первые исследования эффективности неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) при раке шейки матки (РШМ) начались в 1980-х годах. В pilotном исследовании M.L. Friedlander et al., опубликованном в 1984 г., был представлен один из первых опытов применения НАХТ у больных местнораспространенным и метастатическим РШМ [1]. В предисловии авторы отмечали, что в лечении РШМ химиотерапия (ХТ) традиционно используется как терапия «последнего шанса», и достижение при этом длительной ремиссии является, скорее, исключением. Однако, опираясь на опыт предшествующих исследований, была предпринята попытка применить ХТ в первой линии лечения РШМ. Для pilotного исследования был выбран режим PVB (платиносодержащий агент, винblastин, блеомицин). Уже тогда авторами была отмечена корреляция между ответом опухоли на проводимую ХТ и прогнозом заболевания. Частота ответа опухоли на ХТ составила 67%, показанная в последующих исследованиях частота рецидивов составила 35,4% в группе ответивших на химиотерапию и 81,3% — в группе не ответивших. При медиане времени наблюдения за пациентами в 30 мес. в группе ответивших на ХТ были живы 45% пациентов, в группе не ответивших — лишь 19%.

На волне интереса к новому лечебному подходу начинают активно проводиться новые исследования, ставящие перед собой ряд задач: определить эффективность и безопасность НАХТ в сочетании с различными методами дальнейшего лечения, выбрать оптимальный режим НАХТ, определить когорту пациентов, получающих наибольшую пользу от её применения. В целом, все последующие исследования ставили перед собой задачу дать ответ на эти вопросы. НАХТ применялась как перед выполнением хирургического вмешательства для перевода опухоли в резектабельное состояние, так и перед лучевой терапией (ЛТ) по радикальной программе для повышения её эффективности.

В 1986 г. J.E. Sardi et al. сообщают об удовлетворительных результатах лечения 33 пациенток с местнораспространенным РШМ и РШМ с метастазами в регионарных лимфоузлах (ЛУ) в статье с говорящим названием «Вероятная новая тенденция в лечении карциномы шейки матки» ("A Possible New Trend in the Management of the Carcinoma of the Cervix Uteri") [2].

В 1991 г. P. Benedetti-Panici et al. публикуют результаты лечения 75 пациенток с IB–III ст. РШМ по FIGO, получивших 3 курса НАХТ по схеме PBM (платиновый агент, блеомицин, метотрексат) [3]. У 30% пациенток был зарегистрирован полный, у 68% — частичный ответ опухоли. Одними из первых исследователи отметили, что частота выявления метастазов в регионарных ЛУ после НАХТ была ниже ожидаемой и для всех стадий составила 24%.

Очень обнадеживающие данные по применению НАХТ были показаны в исследовании P. Benedetti-Panici et al. в 1998 г., где оценивались отделенные результаты лечения по схеме «НАХТ + операция» [4]. В анализ вошли 130 больных РШМ IB2–III ст. с опухолью ≥ 4 см., получивших на первом этапе лечения 3 курса НАХТ по схеме PBM

или 1–2 курса РВ с высокими дозами платины, после чего пациентам с резектабельной опухолью выполнялась расширенная гистерэктомия III–V типов по классификации Piver-Rutledge-Smith с тазовой и поясничной лимфодиссекцией [5]. Частота объективных ответов на НАХТ составила 83%, у 15% пациенток был зафиксирован полный ответ, 92% пациенток были признаны операбельными. Общая 10-летняя выживаемость составила 91% при IB2–IIA ст., 80% — при IIB ст. и 34,5% — при III ст. Безрецидивная 10-летняя выживаемость составила 91% при IB2–IIB ст. (100% при IB2–IIA ст., 88% при IIB ст.) и 44% при III ст. Независимыми факторами риска рецидива заболевания оказались наличие метастазов в лимфатических узлах и положительный край резекции параметриев.

К началу 1990-х годов исследования продемонстрировали, что проведение НАХТ перед лучевой терапией по радикальной программе («НАХТ + ЛТ») не улучшает результаты лечения, что было отмечено в Кокрейновском обзоре 2004 г., и дальнейшие работы были преимущественно посвящены изучению различных режимов «НАХТ + хирургия» и их сравнению с режимом «только ЛТ» [6]. Кроме того, был отмечен феномен «перекрестной резистентности опухоли», когда в большинстве случаев опухоли, не ответившие на проведение НАХТ, оказывались резистентными и к ЛТ.

Одним из первых рандомизированных исследований по этой теме стало многоцентровое итальянское исследование P. Benedetti-Panici et al., результаты которого были опубликованы в 2002 г. [7]. Основой исследования было предположение о потенциальной пользе проведения НАХТ благодаря уничтожению возможных микрометастазов и повышению доли операбельных пациенток из-за уменьшения размеров опухоли. Основной целью исследования было сравнение результатов лечения по схеме «НАХТ + хирургия» и «ЛТ по радикальной программе». В исследование была включена 441 больная РШМ IB2–III ст., из которых 210 были рандомизированы в группу «НАХТ + хирургия» и 199 — в группу «ЛТ». НАХТ допускала применение различных схем и режимов введения, основное требование — цисплатин в суммарной дозе ≥ 240 мг/м². Далее оценивалась операбельность пациенток, неоперабельные пациентки (18%) переводились в группу ЛТ по радикальной программе. Операбельным пациенткам (78%) выполнялась расширенная экстирпация матки III–V типа с тазовой лимфодиссекцией, требующей удаления не менее 20 ЛУ, поясничная диссекция — optional. Послеоперационная ЛТ проводилась только при выявлении факторов высокого риска прогрессирования: положительном крае резекции опухоли и/или метастазах в ЛУ. При наличии только метастазов в ЛУ допускались различные лечебные тактики: наблюдение, химиотерапия, ЛТ. В группе ЛТ по радикальной программе проводилась сочетанная ЛТ: дистанционная в дозе 45–50 Гр + брахитерапия 20–30 Гр. По результатам исследования существенных различий в частоте возникновения и тяжести НЯ не выявлено, летальных случаев не было. Относительный риск развития тяжёлых (3–4 ст.) поздних осложнений

ний был выше в группе ЛТ по радикальной программе на 14%. При этом следует учитывать, что такой результат был получен, несмотря на высокую (30%) частоту таких осложнений в группе пациенток, получивших ЛТ после операции. Неожиданными оказались результаты анализа выживаемости: группа НАХТ и хирургии показала достоверное 10–15% преимущество в 5-летней общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости вне зависимости от метода отбора больных для анализа: по намерению лечить, удовлетворяющих критериям включения, получивших лечение согласно протоколу (*intention-to-treat, eligible patients, per-protocol*). Относительный риск смерти или рецидива заболевания оказался ниже на 37 и 33% соответственно в группе НАХТ. Увеличение выживаемости показало обратную зависимость от стадии заболевания и было наибольшим при IB2–II ст. Авторами были отмечены несколько закономерностей:

- значительно более низкая, чем можно было ожидать при таких стадиях заболевания и размерах опухоли, частота выявления метастазов в ЛУ после НАХТ — 29%;
- отсутствие случаев изолированного поражения поясничных ЛУ;
- отсутствие достоверных различий в локализации рецидивов заболевания;
- при одно- и многофакторном анализе независимыми прогностическими факторами как для ОВ, так и для БРВ стали стадия заболевания, вид проведенного лечения, размер опухоли и статус ЛУ.

Однако, чтобы хотя бы немного ощутить под ногами твёрдую доказательную почву, обратимся к крупным рандомизированным исследованиям и мета-анализам. К этому вопросу обратились исследователи Группы мета-анализов European Journal of Cancer.

В 1999 г. авторами был опубликован первый мета-анализ 21 рандомизированного исследования, практически все из которых были посвящены сравнению различных вариаций НАХТ + ЛТ с ЛТ у больных РШМ IB–IVA ст. [8]. Достоверных различий в выживаемости выявлено не было. Однако сами авторы констатировали неубедительность проведенного анализа из-за недостатка данных: сведения о 2-летней выживаемости были приведены только в семи исследованиях, о 3-летней — в девяти. Примерно по половине пациентов данные о выживаемости отсутствовали.

Следующий мета-анализ был выполнен в 2003 г. [9]. В предисловии авторы отметили неубедительные результаты предшествующего мета-анализа и тот факт, что даже включение более 3000 участниц в уже проведенные рандомизированные исследования не позволили ясно определить место НАХТ в лечении РШМ. Было отдельно проведено попарное сравнение эффективности различных вариантов лечения у больных IB–IV ст. РШМ различных гистологических типов.

Сравнение 1. НАХТ + ЛТ и ЛТ. Доля пациенток с I–II ст. составила около 40%. Статистическая неоднородность данных по выживаемости оказалась столь значительна, что не позволила провести прямое сравнение двух лечебных методов. Было выявлено, что интервал между курсами

НАХТ ≤ 14 дней и доза цисплатина > 25 мг/м² в неделю положительно влияют на выживаемость.

Сравнение 2. «НАХТ + хирургия ± ЛТ» и «ЛТ». Доля пациенток с IB–II ст. составила 74%. Анализ показал достоверное улучшение выживаемости в группе НАХТ: 5-летняя ОВ составила 64 и 50% (снижение риска смерти на 35%, p = 0,00004); 5-летние БРВ и выживаемость без локорегионарного рецидива показали одинаковые результаты — 58% и 45% (снижение риска рецидива, прогрессирования или смерти на 32%, p = 0,0001), 5-летняя выживаемость без отдаленных метастазов — 5% и 15% (снижение риска отдаленного метастазирования или смерти на 37%, p = 0,0001). Не было выявлено значимых различий в эффективности НАХТ в зависимости от возраста и функционального статуса пациенток, стадии заболевания, гистологического типа и степени дифференцировки опухоли.

В заключение авторы ещё раз отметили разнообразие дизайнов и результатов исследований и необходимость осторожной трактовки результатов проведенного анализа.

Почему же столь многообещающие результаты не привели к заметным изменениям в клиническом применении НАХТ, которая не вошла в стандарты лечения и на многие годы впредь её применение было ограничено рамками клинических исследований? Различные объяснения этого феномена были предложены в работе González-Martín et al. в 2008 г. [10].

Сравнение 1 из вышеупомянутого исследования основывалось на анализе результатов лечения 2074 чел. из 18 исследований, 92% пациентов были включены в рандомизированные исследования. Уровень статистической неоднородности по оцениваемым исходам лечения (к примеру, значение p для выживаемости было 0,0003) оказался столь велик, что прямое сравнение этих двух лечебных стратегий оказалось неприемлемым. Фактически включенные в анализ исследования были посвящены поискам ответов на разные вопросы.

Сравнение 2 основывалось на 5 рандомизированных исследованиях с участием 872 чел. Сравнительно небольшое число пациентов требует осторожности при интерпретации результатов анализа. Кроме того, в 2-х исследованиях почти всем пациентам была проведена ЛТ, ещё в 2-х исследованиях ЛТ получили 30% пациенток экспериментальной группы. Из 872 включенных в анализ пациенток почти половина была из одного итальянского исследования, в котором почти 25% пациенток не получили запланированное лечение в полном объёме, а преимущество в выживаемости было продемонстрировано только при IB–II ст., но не при III ст. Дозы ЛТ в контрольной группе были существенно ниже стандартных на 2008 г., а облучения парааортальной зоны не проводилось, несмотря на наличие в исследовании 60% пациенток со II–III ст. Резюмируя, авторы отметили 3 основных слабых места Сравнения 2, снижающих доверие к его результатам: большую разнородность по стадиям заболевания, применение устаревших режимов химиотерапии без включения высокоэффективных препаратов, применение в контрольной группе устаревших режимов ЛТ.

Казалось бы, уже накоплен немалый исследовательский материал, на базе которого в ближайшие годы роль НАХТ в лечении РШМ будет окончательно прояснена. Но этим ожиданиям не суждено было сбыться. К началу 2000-х годов в лечении РШМ произошли существенные изменения. Данные крупных рандомизированных исследований и мета-анализов продемонстрировали значительное преимущество химиолучевой терапии (ХЛТ) перед стандартной на тот момент ЛТ. Применение ХЛТ по радикальной программе вместо ЛТ достоверно увеличивало ОВ на 12% ($p < 0,0001$), БРВ — на 16% ($p < 0,0001$), а также снижало частоту местных рецидивов и появления отдаленных метастазов [11]. Наибольший эффект наблюдался у пациенток с I-II ст. В последующих исследованиях было доказано преимущество ХЛТ над ЛТ и в адъювантном режиме после хирургического вмешательства [12]. Это повлекло за собой крупные изменения рекомендаций по лечению РШМ. Большая часть предшествующих исследований, посвященных изучению эффективности добавления НАХТ к различным схемам лечения, стали неактуальными. Фактически предстояло повторно изучить роль НАХТ при лечении РШМ в сравнении с новым методом лечения.

Для этого Европейской организацией по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC) в 2002 г. было запущено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование EORTC-55994, результаты которого были опубликованы совсем недавно, его результаты будут рассмотрены ниже.

Помимо необходимости повторять уже проведенные исследования из-за смены «золотого стандарта» лечения РШМ на интересе к изучению НАХТ негативно сказались результаты завершенного к 2008 г. рандомизированного исследования GOG-141 [13]. Его целью было установить, позволяет ли применение НАХТ перед хирургическим вмешательством повысить ОВ и БРВ, а также увеличить число операбельных больных при приемлемом уровне токсичности. В исследование были включены 288 больных РШМ IB2 ст. (опухоли > 4 см). После рандомизации в экспериментальной группе пациенткам проводилась НАХТ (3 курса цисплатин $50 \text{ мг}/\text{м}^2$ + винクリстин $1 \text{ мг}/\text{м}^2$ каждые 10 дней) и выполнялась расширенная гистерэктомия с тазовой/поясничной лимфодиссекцией. В контрольной группе выполнялось только хирургическое вмешательство в таком же объеме. Предполагалось проведение ЛТ в случае выявления метастазов в лимфатических узлах или врастания опухоли в параметрии. Исследование было прекращено досрочно при наборе 70% от запланированного количества пациенток. Причины — медленный набор пациенток и использование послеоперационной ЛТ в нарушение протокола исследования примерно у 12% пациенток. Частота ответов опухоли на НАХТ составила 52% (15% — полный ответ, включая 5% с полным патоморфологическим ответом; 37% — частичный ответ). Тем не менее, доля операбельных больных в группах значимо не отличалась: 79% в группе НАХТ и 78% в группе только хирургии. Также не было выявлено существенных различий и по выживаемости: в группе НАХТ и контрольной

группе 5-летняя ОВ составила 67,7 и 69,3%; 5-летняя БРВ — 59,7 и 60,4% соответственно. Хотя результаты исследования не были окончательными, по его итогам Международная онкогинекологическая группа (GOG) приняла решение не рекомендовать использование НАХТ перед выполнением расширенной гистерэктомии в будущих клинических исследованиях.

Тем не менее, постепенно накапливались новые данные, проливающие свет на различные аспекты применения НАХТ.

В мета-анализе Q. Hou с соавт. (2004) были изучены результаты 9 исследований — трёх рандомизированных и шести ретроспективных — с участием почти 2000 больных РШМ преимущественно IB2-IIA2/IIB ст. [14]. При использовании любых критериев оценки (RECIST или ВОЗ) ранний ответ опухоли на проведение НАХТ был связан с более высокой ОВ и БРВ.

В опубликованном в 2013 г. мета-анализе H.S. Kim с соавт. сфокусировались на сравнении эффективности лечебных режимов «НАХТ + хирургия» с «только хирургия» при РШМ IB1-IIA ст. [15]. Несмотря на широко заданные временные рамки при поиске подходящих исследований, с 1987 по 2010 гг., их финальное количество оказалось невелико: 5 рандомизированных и 4 наблюдательных, включающих в себя 1784 пациентки. Хирургический компонент лечения был представлен расширенной гистерэктомией II-III типа, а НАХТ — семью (!) различными платиносодержащими режимами. Показания к проведению адъювантной ЛТ/ХЛТ после хирургического лечения достаточно сильно различались, но в целом примерно соответствовали ныне действующим рекомендациям. Применение НАХТ показало достоверное снижение доли крупных опухолей (≥ 4 см) с 60 до 30%, частоты выявления лимфоваскулярной инвазии — с 64 до 43%, прорастания опухолью параметриев — с 17 до 13%, выявления метастазов в регионарных лимфатических узлах — с 35 до 28%. Проведение также НАХТ снижало частоту возникновения отдаленных метастазов с 11 до 8%, а также потребность в адъювантной ЛТ — с 53 до 35%. Однако столь впечатляющие результаты не оказали положительного влияния на отдаленные результаты лечения: ОВ и БРВ, общая частота развития рецидивов и частота локорегионарных рецидивов не различались в обеих группах. В качестве возможного объяснения подобному результату авторы указывают на ограничения исследования. Во-первых, это отсутствие возможности отдельно проанализировать подгруппы пациенток с опухолями более и менее 4 см, хотя очевидно, что наибольшую пользу от НАХТ должны получить пациентки с крупными опухолями. Во-вторых, это избыточное разнообразие режимов и схем НАХТ, различия в показаниях к назначению АЛТ/АХЛТ, что может дополнительно оказывать влияние на выживаемость. В-третьих, это недостаточное количество рандомизированных исследований, побудившее авторов включить в мета-анализ наблюдательные исследования.

В мета-анализе L. He с соавт. (2014) был исследован интересный с практической точки зрения вопрос об эффек-

тивности НАХТ у пациенток с различными гистологическими типами РШМ [16]. Анализ показал, что клиническая эффективность НАХТ непосредственно в момент её проведения не различается при плоскоклеточном (ПКР) и неплоскоклеточном раке (нПКР). Частота ответа опухоли на химиотерапию при ПКР составила 80%: полный ответ был отмечен в 21%, частичный — в 59% случаев. Аналогичный показатель при нПКР составил 75%, 32% и 43% соответственно. При оценке отдаленных результатов была выявлена существенно более высокая ОВ и БРВ в группе ПКР. Однако при подгрупповом анализе такая разница в выживаемости имелась только у пациенток с III–IV ст. заболевания, при IB–IIB ст. разницы в выживаемости не оказалось.

В проведенном в 2010 г. Кокрейновском обзоре было проведено сравнение НАХТ в сочетании с хирургией и только хирургии при РШМ IB–III ст. [17]. Анализ пяти исследований с участием 604 пациенток показал, что применением НАХТ сопряжено с достоверным увеличением БРВ и трендом к увеличению ОВ, не достигшем статистической значимости.

Кокрейновский обзор от 2010 г. был дополнен в 2012 г. аналогичным сравнением на материале шести исследований с участием 1078 больных IB–IIIB ст. [18]. Проведение НАХТ перед операцией показало достоверное увеличение ОВ и БРВ, а также снижение частоты выявления факторов высокого риска прогрессирования — метастазов в лимфатических узлах и прорастания опухоли в параметрии, что означает снижение потребности в адъювантной ЛТ.

В Кокрейновском обзоре 2015 г. «НАХТ + операция (простая или расширенная гистерэктомия)» сравнивалась с ЛТ по радикальной программе [19]. Результаты трёх рандомизированных исследований с участием 571 больной РШМ IB–IIIB ст. показали 29% снижения риска смерти в группе НАХТ и отсутствие достоверных различий в БРВ и ВБП между группами. Однако сделать однозначный вывод о том, какой метод лечения сыграл основную роль в снижении смертности, оказалось затруднительно, т. к. в группе НАХТ 29% пациенток получили адъювантное лечение, в т. ч. 23% — ЛТ.

В Кокрейновском обзоре 2022 г. сравнение «НАХТ + операция (расширенная гистерэктомия)» и «ХЛТ по радикальной программе» опиралось на данные двух рандомизированных клинических исследований с участием 1253 больных РШМ IB2–IIB ст. [20]. Различий в 5-летней ОВ выявлено не было, а 5-летние БРВ и ВБП оказались ниже в группе НАХТ, особенно при IIB ст.

Во всех приведенных обзорах отмечался очень низкий уровень доказательности данных по оценке частоты развития осложнений и отсутствие данных по качеству жизни пациенток. В заключении каждого из них указано, что применение НАХТ перед операцией рекомендуется только в рамках КИ.

Помимо идущего с 2002 г. исследования EORTC 55994 внимание исследователей привлекло одно из крупнейших среди завершённых на данный момент РКИ, посвященное изучению роли НАХТ при лечении РШМ.

Это опубликованное в 2018 г. S. Gupta et al. однокентровое исследование, в которое включались больные плоскоклеточным РШМ IB2, IIA и IIB ст. в возрасте от 18 до 65 лет [21]. После рандомизации в первой группе проводилось 3 курса НАХТ и выполнялась расширенная гистерэктомия III типа. Пациенткам второй группы проводилась ХЛТ по радикальной программе. Первичная контрольная точка — 5-летняя БРВ, вторичные — ОВ и частота осложнений. Основная гипотеза исследования — превосходство (superiority) сочетания НАХТ с хирургией над ХЛТ на 10% по 5-летней БРВ. С 2003 по 2015 г. было набрано 633 пациентки: 316 в первую группу и 317 во вторую. Медиана наблюдения составила 58,5 мес. Пятилетняя общая выживаемость достоверно не различалась: 75,4 и 74,7% ($p = 0,87$) в первой и второй группах соответственно. Пятилетняя БРВ оказалась достоверно выше в группе ХЛТ: 69,3 и 76,7% ($p = 0,038$). При этом привлекают внимание неожиданные результаты сравнения выживаемости по стадиям. При одно- и многовариантном анализе не было выявлено достоверных различий в ОВ и БРВ между IB2 и IIB, а также IIA и IIB стадиями. Наибольший выигрыш в БРВ от проведения ХЛТ был у пациентов со IIB ст. и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах по данным обследования. У пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов БРВ была выше в группе НАХТ. Отдаленные осложнения (позднее 24 мес. после завершения лечения) чаще встречались в группе ХЛТ. Их частота в первой и второй группах составила: осложнения со стороны прямой кишки — 2,2 и 3,5%; мочевого пузыря — 1,6 и 3,5%; влагалища — 12,0 и 25,6% соответственно. Однако при интерпретации результатов исследования нужно учитывать несколько существенных нюансов, что делает их не столь однозначными. Так, анализ проведён «по намерению лечить»(intention-to-treat), а в группе хирургии почти четверть (21,5%) пациентов были переведены в группу ХЛТ из-за неудовлетворительного ответа на химиотерапию или интраоперационной оценки опухолевого процесса как нерезектабельного. Главный результат исследования: между группами нет различий в ОВ и имеется преимущество группы ХЛТ в БРВ. Согласно протоколу исследования, в качестве события при оценке БРВ указаны рецидив или прогрессирование заболевания или смерть от основного заболевания. В тексте статьи к ним также добавляется выявление второй первичной злокачественной опухоли. При замене в качестве события смерти от причин, связанных с онкологическим заболеванием, на смерть от любой причины различия в 5-летней БРВ перестают быть достоверными (67,6% и 72,0% соответственно, $p = 0,086$). Это позволяет косвенно предположить, что проведение ЛТ может повышать риск смерти от причин, непосредственно не связанных с опухолевым процессом. Также вызывает сомнения необходимость проведения адъювантной ЛТ при наличии только факторов промежуточного риска прогрессирования после выполнения расширенной гистерэктомии III типа в столь крупном онкологическом учреждении (Tata Memorial Centre). Кроме того, из финального анализа были исключены пациенты, выбывшие из-под

наблюдения, что вызывает вопросы к его методологии. Таким образом, несмотря на большое число участников исследования и продолжительность периода наблюдения за пациентками (медиана прослеженности 59 мес.) его результаты остаются неоднозначными. Выбор специфических контрольных точек, вопросы к методологии анализа и противоречия с результатами предшествующих исследований и мета-анализов диктуют необходимость с осторожностью подходить к трактовке его результатов.

Наиболее же многообещающим и долгожданным исследованием последних лет было запущенное ещё в далеком 2002 г. EORTC-55994, результаты которого были опубликованы в 2023 г. [22]. Предполагалось, что оно поможет наконец оценить эффективность и определить роль НАХТ у больных местнораспространенным РШМ. Основной гипотезой исследования было превосходство (superiority) НАХТ с последующим хирургическим вмешательством над ХЛТ по радикальной программе. В него включались больные РШМ IB2, IIA (опухоль > 4 см) и IIB ст. с плоскоклеточным раком, железисто-плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой в возрасте от 18 до 75 лет.

В группе 1 проводилась НАХТ и выполнялось хирургическое вмешательство. В качестве НАХТ допускалось применение различных схем с обязательным включением цисплатина в суммарной дозе не менее 225 мг/м². В течение 6 недель после завершения НАХТ выполнялось хирургическое вмешательство в объёме расширенной гистерэктомии III–V типа по классификации Piver-Rutledge-Smith: удаление матки с параметриями и тазовой лимфодиссекцией и настоятельной рекомендацией выполнения поясничной лимфодиссекции при интраоперационном выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах. При выявлении метастазов в тазовых лимфатических узлах, врастания опухоли в параметрии или расстояния < 5 мм до края резекции рекомендовалось проведение адъювантной ЛТ или ХЛТ.

В группе 2 проводилась ХЛТ по радикальной программе. Химиотерапевтический компонент был представлен еженедельными введениями цисплатина (не более 6) в суммарной дозе 200–240 мг/м². Лучевая терапия состояла из ДЛТ области таза в суммарной дозе 45–50 Гр и последующей брахитерапии, общая доза от сочетанной лучевой терапии — не менее 75 Гр. Адъювантная гистерэктомия не рекомендовалась, но допускалась в случаях наличия гистологически подтверждённой остаточной опухоли.

Первичная контрольная точка — 5-летняя ОВ, вторичные — ОВ, БРВ, частота осложнений и качество жизни.

С 2002 по 2014 было randomизировано 626 пациенток, 314 в первую группу, и 316 — во вторую. При медиане наблюдения 8,7 года за время наблюдения умерли 198 пациенток (31,6%). Полностью завершили лечение согласно протоколу 71% пациенток в первой группе, и 82% — во второй. Основными причинами незавершенности лечения в первой группе были осложнения лечения (9,6%) и прогрессирование заболевания (6,7%), во второй группе — осложнения лечения (7,4%) и отказ пациентки (4,2%). В первой группе

ЛТ/ХЛТ после операции проведена 107 (48%) пациенткам, во второй группе были прооперированы 20 (8%) пациенток. Ранние осложнения чаще встречались в группе НАХТ (41 и 23%), поздние — в группе ХЛТ (15 и 21%), учитывались осложнения 3 степени и выше согласно CTCAE. Анализ выживаемости «по намерению лечить» не показал различий в общей выживаемости, но выявил различия в безрецидивной выживаемости: 5-летняя ОВ составила 72 и 76% ($p = 0,240$), 5-летняя БРВ — 57,0 и 65,6% ($p = 0,010$) соответственно. Однако при анализе пациенток, завершивших лечение «согласно протоколу», различий в выживаемости уже не оказалось: 5-летняя ОВ составила 78% в обеих группах, а 5-летняя БРВ — 61,8 и 67,7% ($p = 0,154$) соответственно. Качество жизни в обеих группах также не показало существенных различий. Резюме исследователей: сочетание НАХТ с хирургическим вмешательством не показало превосходящей эффективности над ХЛТ по радикальной программе, при приемлемой частоте осложнений и качестве жизни в обеих группах.

Таким образом, хотя исследование EORTC 55994 и дало новую информацию для понимания роли НАХТ в лечении местнораспространенного РШМ, ясно определить её роль в лечении этой категории больных оно не смогло. Нет превосходства, но нет и незквивалентности.

Подводя итог, трудно отделаться от некоторого чувства разочарования. Разумеется, нельзя не отметить длительный и планомерный труд огромного числа исследовательских коллективов по всему миру, благодаря усилиям которых НАХТ проделала длинный путь от пилотных исследований до реального применения в клинической практике. На этом пути были отобраны наиболее эффективные и наименее токсичные режимы химиотерапии, в общих чертах определены группы пациентов, у которых применение НАХТ должно приносить максимальную пользу. Было выяснено, что НАХТ, как минимум, не ухудшает прогноз пациенток и может применяться в клинической практике. Устоялись представления об основных плюсах и минусах НАХТ, которые, на взгляд авторов данной статьи, выглядят следующим образом:

Плюсы НАХТ:

- увеличение числа операбельных больных;
- уменьшение потребности в послеоперационной ЛТ и, как следствие, снижение частоты развития отдаленных осложнений, риска радиоиндуцированных опухолей, повышение качества жизни;
- возможное повышение ОВ и БРВ и снижение риска прогрессирования в виде появления отдаленных метастазов за счёт воздействия НАХТ на имеющиеся даже при клинически раннем РШМ микрометастазы;
- повышение эффективности ЛТ за счёт уменьшения количества опухолевых клеток в гипоксическом состоянии.

Минусы НАХТ:

- возможная отсрочка начала радикального лечения при незэффективности НАХТ;

- снижение эффективности лучевой терапии из-за феномена перекрёстной резистентности клеток опухоли к НАХТ и ЛТ (появление радиорезистентных клонов).

Однако, признавая существенный прогресс в изучении НАХТ, трудно в данный момент его результаты назвать полностью удовлетворительными. После 40 лет исследований мы не знаем, какие группы пациенток получают наибольший выигрыш от её применения, а кого лучше лечить уже устоявшимися методами. Мы не понимаем в желаемой мере роль НАХТ в лечении местнораспространенного РШМ, не имеем ясных критериев отбора пациенток для её проведения, не можем дать ответ на вопрос, как быть, когда ответ опухоли на химиотерапию далек от удовлетворительного. Несмотря на применение всех достижений доказательной медицины, проведение крупных и хорошо спланированных рандомизированных

исследований, клиническое применение НАХТ остаётся во многом интуитивным, основанным на экстраполяции имеющихся знаний из других сфер онкологии. Вроде бы не хуже, но вроде бы и не лучше имеющихся стандартных методик. Ответ может дать только новая информация из новых исследований, постепенное расширение клинического применения и накопление опыта использования НАХТ на базе крупных исследовательских центров. Возможно, в ближайшие годы применение НАХТ даст новый импульс благодаря результатам активно проводимых в настоящее время исследований по добавлению иммuno-терапевтического компонента к стандартной химиотерапии, особенно при условии ожидаемого существенного снижения стоимости этой группы препаратов. Авторы статьи являются сторонниками применения НАХТ у больных РШМ IB3–IIB ст. и смотрят на будущее этого метода лечения РШМ с осторожным оптимизмом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Friedlander M.L., Atkinson K., Coppleson J.V., et al. The integration of chemotherapy into the management of locally advanced cervical cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol* 1984;19(1):1–7. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(84\)90150-1](https://doi.org/10.1016/0090-8258(84)90150-1)
- Sardi J.E., di Paola G.R., Cachau A., et al. A possible new trend in the management of the carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1986;25(2):139–149. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(86\)90095-8](https://doi.org/10.1016/0090-8258(86)90095-8)
- Panici P.B., Scambia G., Baiocchi G., et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. Prognostic factors for response and survival. *Cancer* 1991;67(2):372–379. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910115\)67:2<372::aid-cncr2820670210>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910115)67:2<372::aid-cncr2820670210>3.0.co;2-5)
- Benedetti-Panici P., Greggi S., Scambia G., et al. Long-term survival following neoadjuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 1998;34(3):341–346. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)10029-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)10029-6)
- Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44(2):265–272
- Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2004(2):CD001774. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001774.pub2>
- Benedetti-Panici P., Greggi S., Colombo A., et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):179–188. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.179>
- Tierney J.F., Stewart L.A., Parmar M.K. Can the published data tell us about the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix? *Eur J Cancer* 1999;35(3):406–409. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(98\)00404-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(98)00404-3)
- Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39(17):2470–2486. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00425-8](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00425-8)
- González-Martín A., González-Cortijo L., Carballo N., et al. The current role of neoadjuvant chemotherapy in the management of cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 2):S36–S40. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.05.012>
- Green J.A., Kirwan J.M., Tierney J.F., et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9284):781–786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05965-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05965-7)
- Peters W.A. 3rd, Liu P.Y., Barrett R.J. 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18(8):1606–1613. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>
- Eddy G.L., Bundy B.N., Creasman W.T., et al. Treatment of (“bulky”) stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):362–369. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.04.007>

14. Hou Q., Shen J., Zhou S., et al. Early response to neoadjuvant chemotherapy helps decrease recurrence rate of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021;10(6):6092–6103. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2004>
15. Kim H.S., Sardi J.E., Katsumata N., et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(2):115–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.09.003>
16. He L., Wu L., Su G., et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):419–425. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.06.001>
17. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub2>
18. Rydzewska L., Tierney J., Vale C.L., Symonds P.R. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12(12):CD007406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007406.pub3>
19. Kokka F., Bryant A., Brockbank E., et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD010260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub2>
20. Kokka F., Bryant A., Olaitan A., et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;8(8):CD010260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010260.pub3>
21. Gupta S., Maheshwari A., Parab P., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1548–1555. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9985>
22. Kenter G.G., Greggi S., Vergote I., et al. Randomized phase III study comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus chemoradiation in stage IB2–IIB cervical cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol* 2023;41(32):5035–5043. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02852>

ВКЛАД АВТОРОВ

Р.К. Танделов: подбор, анализ и перевод литературы,

написание текста статьи;

А.А. Петрожицкая, А.Е. Солопова: анализ и перевод литературы, критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний и правок;

К.Ю. Морхов: редактирование финального текста статьи

AUTHORS' CONTRIBUTION

R. K. Tandelov: selection, analysis and translation of literature, article writing;

A. A. Petrozhitskaya, A. E. Solopova: analysis and translation of literature, critical revision of a draft manuscript with comments and corrections;

K. Yu. Morkhov: editing the final text of the article

ORCID АВТОРОВ

Танделов Роман Казбекович

<https://orcid.org/0009-0005-8135-5165>

Петрожицкая Анна Александровна

<https://orcid.org/0000-0001-9026-8331>

Солопова Алина Евгеньевна

<https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>

Морхов Константин Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>

ORCID OF AUTHORS

Tandelov Roman Kazbekovich

<https://orcid.org/0009-0005-8135-5165>

Petrozhitskaya Anna Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0001-9026-8331>

Solopova Alina Evgenyevna

<https://orcid.org/0000-0003-4768-115X>

Morkhov Konstantin Yurevich

<https://orcid.org/0000-0001-7985-9050>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила в редакцию журнала 13.02.2025,
принята к публикации 26.06.2025

Received 13 February 2025.

Accepted for publication 26 June 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-045>

Первично-рефрактерная саркома Юинга грудной стенки у взрослого больного (клинический случай). Возможности и роль лучевой терапии

А.А. Поляков¹, П.А. Лушникова^{1,2}¹ ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; Россия, 634009 Томск, пр-т. Ленина, 115;² НИИ онкологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный 5**Контакты:** Поляков Алексей Александрович alexey_indie@mail.ru

Введение: Саркома Юинга является второй по частоте опухолью костей, уступая только остеосаркоме, а среди группы детей до 15 лет это наиболее частая опухоль костной ткани. Достаточно редко эти опухоли встречаются у пациентов старше 30 лет и моложе 5 лет. Саркома Юинга грудной стенки является редким злокачественным новообразованием, о котором в научной литературе сообщается достаточно редко. В лечении данной нозологии зачастую применяется комплексный подход с применением химиотерапии, хирургии и лучевой терапии. Однако стандарта лечения данной опухоли при прогрессировании на фоне первой линии не существует.

Хотя современные комбинированные подходы в лечении, включающие химиотерапию, хирургию и лучевую терапию позволяют добиться контроля заболевания у части больных, отсутствие стандартизированных протоколов для терапии рефрактерных и рецидивирующих форм создает значительные сложности в определении оптимальных терапевтических опций. В реальной клинической практике врачи имеют ограниченный личный опыт ведения таких больных, что приводит к вариабельности в выборе тактики лечения рефрактерных форм и необходимости принятия решений на основе ограниченных данных. В статье рассмотрены основные подходы к лечению, а также возможности и роль лучевой терапии в терапии данного заболевания и представлен клинический случай неоперабельной саркомы Юинга грудной стенки у пациента 50 лет с местным прогрессированием на фоне первой линии химиотерапии.

Ключевые слова: саркома Юинга, рефрактерная саркома, грудная стенка, лучевая терапия, клинический случай

Для цитирования: Поляков А.А., Лушникова П.А. Первично-рефрактерная саркома Юинга грудной стенки у взрослого больного (клинический случай). Возможности и роль лучевой терапии. Злокачественные опухоли 2025;15(2):54–65.
DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-045>

Primary refractory Ewing sarcoma of the chest wall in an adult patient (case report). The potential and role of radiation therapy

А.А. Polyakov¹, Р.А. Lushnikova^{1,2}¹ Tomsk Regional Oncology Center; 115 Lenina Ave., Tomsk 634050, Russia² Cancer Research Institute Tomsk “Tomsk national research medical center of the Russian Academy of Sciences»; 5 Kooperativny Str., Tomsk 634009, Russia**Contacts:** Polyakov Aleksei Aleksandrovich alexey_indie@mail.ru

Introduction: Ewing sarcoma is the second most common bone tumor, behind osteosarcoma, and is the most common bone tumor among children under 15 years of age. Quite rarely, these tumors occur in patients over 30 years of age and under 5 years of age. Ewing sarcoma of the chest wall is a rare malignant neoplasm, which is rarely reported in the scientific literature. An integrated approach combining chemotherapy, surgery, and radiation therapy is commonly used in the treatment of this neoplasm. However, there is no standard treatment for this tumor when the disease progresses during the first-line treatment.

Although modern combined approaches to treatment, including chemotherapy, surgery, and radiation therapy, help achieve disease control in some patients, the lack of standardized protocols for the treatment of refractory and recurrent forms results in significant difficulties in determining optimal therapeutic options. In real-world clinical practice, physicians have limited personal experience in managing such patients, which leads to variability in the chosen treatment plans for refractory disease and the need to make decisions based on limited data. The article discusses the main approaches to the treatment, as well as the potential and role of radiation therapy in the treatment of this disease and presents a case report of unresectable Ewing sarcoma of the chest wall in a 50-year-old male patient with local progression during first-line chemotherapy.

Keywords: Ewing sarcoma, refractory sarcoma, chest wall, radiation therapy, case report.

For citation: A. A. Polyakov¹, P. A. Lushnikova^{1, 2}, et al. Primary refractory Ewing sarcoma of the chest wall in an adult patient (case report). The potential and role of radiation therapy . Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):54–65 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-045>

ВВЕДЕНИЕ

В 1921 году Джеймс Юинг сообщил в Трудах Нью-Йоркского патологического общества о случае не известного ранее злокачественного новообразования лучевой кости у девочки 14 лет. Он назвал данную опухоль диффузной эндотелиомой кости, так как полагал, что она происходит из эндотелия кровеносных сосудов ткани костного мозга [1]. В ходе дальнейших исследований были получены доказательства нейроэктодермального происхождения данной опухоли [2].

Среди детей и молодых взрослых саркома Юинга является второй по частоте опухолью костей, уступая только остеосаркоме, а среди группы детей до 15 лет является наиболее частой опухолью костной ткани. Достаточно редко такие опухоли встречаются у пациентов старше 30 лет и моложе 5 лет [3]. Отмечено преобладание пациентов мужского пола, особенно в первые 2–3 десятилетия жизни. Соотношение лиц мужского и женского пола составляет 1,6:1. По разным данным, опухоль в 10 раз чаще диагностируется у детей европеоидной расы, чем у коренных жителей и выходцев из стран Африки и Азии [4].

Появление химиотерапии в 1970-х годах и ее развитие в сочетании с хирургическими и лучевыми методами лечения способствовали улучшению общей и безрецидивной выживаемости, однако в случаях метастатического заболевания прогноз все равно остается неблагоприятным. У детей в возрасте до 15 лет 5-летняя выживаемость за последние 40 лет увеличилась с 59% до 75–80%, а у молодых людей в возрасте от 15 до 19 лет с 20% до 65%. Однако, у пациентов с изолированными метастазами в легких 5-летняя выживаемость составляет не более 30%, а при поражении костей и костного мозга — около 20% [5].

В 1990-х годах в мировой литературе принят термин «опухоли семейства саркомы Юинга» (ОССЮ), объединивший группу опухолей с единым гистологическим происхождением и общими молекулярно-генетическими маркерами:

- костную саркому Юинга (КСЮ);
- внескелетную саркому Юинга (ВСЮ);
- периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль кости (ПНЭО);
- злокачественную мелкоклеточную опухоль торако-пульмональной зоны (опухоль Аскина) [2,4].

Для клеток опухолей семейства саркомы Юинга типичным вариантом генетической аномалии является транслокация между геном EWSR1 на хромосоме 22 и геном FLI1 хромосомы 11 [$t(11;22)(q24; q12)$], приводящая к появлению химерного белка EWS/FLI1, который опосредует

аберрантные онкогенные транскрипционные программы и препятствуют основным сигнальным путям, участвующим в клеточном росте, дифференцировке и пролиферации [6].

Практически 100% клеток саркомы Юинга и РНЕТ экспрессируют на своих мембранах поверхностный гликопротеин p30/32MIC2 (CD99), являющийся продуктом онкогена MIC-2. Определение его экспрессии является убедительным подтверждением клинико-рентгенологического диагноза саркомы Юинга. Кроме того, для клеток саркомы Юинга и ПНЭО характерна экспрессия виментина [7].

В 1969 году Melvin Tefft и коллеги впервые описали клинические случаи внескелетной саркомы Юинга [8]. На долю ВСЮ приходится 20–30% всех случаев саркомы Юинга с частотой 0,4 на 1 миллион, что в 10 раз реже, чем при КСЮ [9]. Крайне редки случаи заболевания ВСЮ у пациентов в возрасте 50 лет и старше [10]. Среди мягкотканых сарком ВСЮ составляет от 1% до 2,3% [11]. Чаще ВСЮ локализуется в мягких тканях паравертебральной области [12,13], мягких тканях нижних конечностей [14] и грудной стенки [15]. Реже опухоль возникает в области таза и бедра, забрюшинного пространства и верхних конечностей [10]. Крайне редки первичные поражения легких [16], желудочно-кишечного тракта [17], почек [18], матки [19] и других органов [20]. Прогноз ВСЮ более благоприятен по сравнению с скелетным подтипов. По данным SEER (1973–2007 гг.), пятилетняя выживаемость при локализованной ВСЮ — 69,7% против 62,6% при КСЮ ($p=0,02$) [13]. Из-за редкости ВСЮ крупные исследования по лечению и исходам ограничены.

За последние четыре десятилетия было проведено множество международных исследований, целью которых был поиск, изучение прогностических факторов саркомы Юинга и определение групп риска, нуждающихся в персонифицированном лечении. В большом систематическом обзоре S.E. Bosma с соавторами сделали заключение, что наиболее значимыми прогностическими факторами, влияющими на выживаемость больных с саркомой Юинга, являются наличие удаленных метастазов при постановке диагноза, размер и объем опухоли, степень патоморфоза в ответ на специализированное лечение и расположение первичной опухоли. Взаимосвязь между такими факторами риска, как возраст, раса/этническая принадлежность, уровень ЛДГ, расположение метастазов, метод местного вида лечения (лучевая терапия или хирургия) и выживаемостью неубедительна [21].

Несмотря на достижения современной онкологии, по крайней мере, у четверти пациентов с первоначальной локальной стадией болезни происходит рецидив заболевания после завершения всей запланированной терапии,

и шанс на долгосрочную выживаемость у данной группы больных крайне низок. Кроме того, не существует стандартизованных протоколов для терапии рефрактерных и рецидивирующих форм, что вызывает множество вопросов о том, как лучше действовать в случае неудач первой линии терапии [22].

Современная тактика лечения больных саркомой Юинга подразумевает на первом этапе проведение курсов системной полихимиотерапии (ПХТ) с обязательным включением в схемы винкристина, доксорубицина, ifosфамида и этопозида. Продолжительность первой линии химиотерапии составляет от 6 месяцев до 1 года [23,24].

Общепринятое лечение второй линии противоопухолевого лекарственного лечения для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной саркомой Юинга не существует. Большинство пациентов с впервые выявленным рецидивом лечатся стандартной системной химиотерапией. Другие методы лечения, которые были изучены в отношении рецидивирующей саркомы Юинга, включают терапию моно-клональными антителами, иммунотерапию, таргетенную терапию мультикиназными ингибиторами [25].

После индукционной химиотерапии обычно решается вопрос о проведении местной терапии с использованием лучевой терапии, хирургического вмешательства или комбинации того и другого.

Хирургическое вмешательство является предпочтительным методом местного лечения в связи с лучшей частотой локального контроля и меньшим риском развития отдаленных осложнений по сравнению с лучевой терапией [26].

В ретроспективном исследовании Children's Oncology Group было оценено влияние метода локального контроля на клинические конечные точки (безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, местное прогрессирование, системное прогрессирование) у 465 пациентов с локализованной костной саркомой Юинга. При многофакторном анализе по сравнению с хирургическим вмешательством лучевая терапия имела более высокий риск локальной неудачи (ОР 2,41; 95% ДИ 1,24–4,68), хотя не было существенных различий в показателях БСВ (ОР 1,42; 95% ДИ 0,94–2,14), общей выживаемости (ОР 1,37; 95% ДИ 0,83–2,26) или отдаленных рецидивов (ОР 1,13; 95% ДИ 0,70–1,84) между группами [27].

Стоит отметить, что ни в одном рандомизированном исследовании не сравнивали хирургию и ЛТ. Объективная оценка преимуществ хирургии над лучевым лечением затруднена, потому что пациенты, получившие ЛТ как метод локального контроля, как правило, имеют более позднюю стадию заболевания и неблагоприятный прогноз [28].

Учитывая высокую радиочувствительность саркомы Юинга, которая была подтверждена с момента первого ее описания Джеймсом Юингом [1], роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении этой опухоли неоспорима. Она назначается как метод локального контроля в сочетании с хирургическими методами лечения, в самостоятельном варианте при невозможности оперативного лечения и в паллиативных целях.

Показаниями для проведения предоперационной ЛТ являются прогрессирование опухолевого процесса на фоне химиотерапии, невозможность оперативного лечения в объеме R0, наличие патологических состояний требующих срочной коррекции, таких как компрессия спинного мозга [29,30]. В ретроспективном анализе небольшой группы больных ($n = 49$) с саркомой Юинга малого таза изучалось влияние селективной и неселективной лучевой терапии на локальный контроль и выживаемость. Неселективная предоперационная ЛТ определялась как использование предоперационной (или неоадьювантной) ЛТ для всех пациентов с опухолями малого таза. Селективная послеоперационная ЛТ проводилась только группе больных с неблагоприятными факторами прогноза (положительный край резекции или недостаточный ответ на химиотерапию). Неселективная предоперационная ЛТ при опухолях области малого таза увеличила выживаемость без местного рецидива (88% против 66,5%), увеличила частоту радикальных резекций (81,5% против 59,1%) и ответ на ПХТ (96,3% против 63,6%) по сравнению с селективной послеоперационной ЛТ. Различий в выживаемости без отдаленных метастазов, 60,0% и 54,5% ($p = 0,728$) и общей выживаемости (ОВ), 57,7% и 63,6% ($p = 0,893$) не было [31].

Послеоперационная селективная лучевая терапия показана в случае плохого гистологического ответа на неоадьювантную химиотерапию (10% или более жизнеспособных опухолевых клеток), при наличии позитивных краев резекции после операции (R1 или R2 резекция), в случае оперативного лечения на этапе диагностики, если в последующем не была выполнена "second look" операция, и при расположении опухоли в паравертебральной области или области таза [29,30]. Группа Euro-E. W. I. N. G провела исследование для оценки влияния послеоперационной лучевой терапии (ПОРТ) на локальный контроль у пациентов с локализованной саркомой Юинга и хорошим гистологическим ответом на химиотерапию. В исследование были включены пациенты, участвовавшие в рандомизированном исследовании E99-P1, перенесшие операцию после индукционной химиотерапии; 142 из 599 пациентов получили ПОРТ в средней дозе 45 Гр. У пациентов, которым была рекомендована адьювантная лучевая терапия, но они ее не получали, 8-летняя частота местных рецидивов составила 30%, в отличие от 11% рецидивов среди тех, кто получил курс ПОРТ согласно рекомендациям по лечению. Польза ПОРТ была особенно заметна при опухолях объемом ≥ 200 мл и 100% некрозе [32].

Радикальная или самостоятельная лучевая терапия проводится в качестве местного метода лечения в случаях нерезектабельности опухоли, функциональной неоперабельности пациента, отказа больного от оперативного лечения, а также при опухолях, расположенных в критических областях (голова, таз, позвоночник), где радикальное хирургическое вмешательство привело бы к неприемлемому уровню травматизации тканей и развитию тяжелых осложнений [29,30].

В ретроспективном исследовании с включением 75 пациентов с локализованными опухолями Юинга

конечностей и области таза изучались факторы, влияющие на локальный контроль и функциональные результаты после лечения с помощью лучевой терапии (ЛТ). ЛТ проводилась один или два раза в день, средняя доза составила 55,2 Гр. Медиана продолжительности наблюдения составила 4,7 года. Десятилетняя общая выживаемость, выживаемость без рецидивов и локальный контроль составили 48%, 42% и 71% соответственно. Более низкая выживаемость без рецидивов была связана с более крупными опухолями (81% для опухолей размером менее 8 см против 39% для опухолей размером более 8 см, $p < 0,05$) [33].

В другом анализе, проведенном в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна-Кеттеринга, проводилась оценка результатов лечения 60 пациентов с саркомой Юнга. Все пациенты получали химиотерапию, включая винクリстин, доксорубицин и циклофосфамид, и лучевую терапию с модулированной интенсивностью в средней дозе 51 Гр. Трехлетний местный контроль составил 77%. У пациентов без метастазов 3-летняя выживаемость без признаков заболевания и общая выживаемость составили 70% и 86% соответственно, в то время как у пациентов с метастазами они составили 21% [34].

Паллиативная лучевая терапия применяется, как правило, в случае метастатического заболевания, с целью облегчения или предотвращения симптомов заболевания при минимизации влияния лечения на качество жизни. В ретроспективном анализе результатов лечения, больных получивших паллиативную лучевую терапию в средней дозе 30 Гр (диапазон 4,5–68,5 Гр) с целью купирования болевого синдрома у 55% наблюдался полный клинический ответ, у 29% наблюдался частичный ответ. Медианная продолжительность ответа составила 4,0 месяца (диапазон от 10 дней до 4,8 года) [35].

Дозы, режим фракционирования, методика лучевой терапии и объемы облучения во многом зависят от клинической ситуации, возраста больного, расположения критических органов. Согласно международным протоколам выделяют следующие объемы облучения:

Объем макроскопической опухоли до лечения (GTV1), который включает максимальное распространение первичной опухоли до начала лечения или прогресса на фоне лечения. Так же в этот объем должны включаться любые клинически вовлеченные лимфатические узлы;

Первоначальный клинический объем мишени (CTV1) охватывает GTV1 с отступом 1–2 см с включением всей зоны пораженных лимфоузлов;

- Объем макроскопической опухоли после лечения (GTV2) включает объем остаточной опухоли после курсов ПХТ. Для нерезектированных опухолей GTV2 включает изменения до лечения в костях и остаточную опухоль в мягких тканях после индукционной химиотерапии. В случае резекции в этот объем включается послеоперационное ложе опухоли.
- Клинический объем мишени (CTV2) включает GTV2 с отступом 1–2 см с учетом анатомических барьеров распространения опухоли.

- СТВ3 выделяется при опухолях грудной стенки или при вовлечении плевральных листков, и включает весь объем лёгкого и плевральных полостей.
- Планируемый объем мишени (PTV) включает СТВ с дополнительным отступом от 3 до 10 мм [30,36,37]. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при саркоме Юнга, согласно протоколу AEWS1031, отражены в таблице 1 [36].

Таблица 1. Рекомендуемые дозы лучевой терапии при саркоме Юнга

Table 1. Recommended doses of radiation therapy for Ewing sarcoma

Вид лучевой терапии	Первичная СОД (PTV1)	Последовательный буст СОД (PTV2)
Радикальная ЛТ	45 Гр	10,8 Гр
Радикальная ЛТ (позвоночник)	45 Гр	5,4 Гр
Радикальная ЛТ при внекостной локализации при полном ответе на ПХТ	50,4 Гр	–
Предоперационная ЛТ	36,0 Гр	–
Послеоперационная лучевая терапия после предоперационной лучевой терапии при наличии R1-резекции и полном патоморфозе после НАПХТ (< 10% опухолевых клеток)	–	14,4 Гр
Послеоперационная лучевая терапия после предоперационной лучевой терапии при наличии R1-резекции и неполном патоморфозе после НАПХТ (> 10% опухолевых клеток)	14,4 Гр	–
Послеоперационная лучевая терапия после предоперационной лучевой терапии при наличии R2-резекции	19,8 Гр	–
Послеоперационная лучевая терапия при наличии R1-резекции и полном патоморфозе после НАПХТ (< 10% опухолевых клеток)	–	50,4 Гр
Послеоперационная лучевая терапия при наличии R1-резекции и неполном патоморфозе после НАПХТ (> 10% опухолевых клеток)	50,4 Гр	–
Послеоперационная лучевая терапия при наличии R2-резекции	45 Гр	10,8 Гр

В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании III фазы с участием пациентов с неоперабельной саркомой Юнга было изучено влияние эскалации дозы лучевой терапии на локальный контроль, общую и безрецидивную выживаемости. В группе эскалации дозы (70,2 Гр за 39 фракций) 5-летний локальный контроль был значительно лучше (76,4% против 49,4%; $P = 0,02$) по

сравнению с группой стандартной дозы лучевой терапии (55,8 Гр за 31 фракцию), но различия в общей и безрецидивной выживаемости через 5 лет не достигли статистической значимости [38].

Стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ) является одним из потенциальных вариантов лечения пациентов с метастатической или рецидивирующей саркомой Юинга. В 2014 году опубликованы результаты ретроспективного анализа группы больных получивших СЛТ по поводу рецидивирующей или метастатической саркомы Юинга и остеосаркомы. Средняя доза при проведении СЛТ с целью локального контроля заболевания составила 40 Гр за 5 фракций (диапазон, 30–60 Гр за 3–10 фракций), средняя доза паллиативной (обезболивающая, гомеостатическая) СЛТ составила 40 Гр за 5 фракций (диапазон 16–50 Гр за 1–10 фракций). Из 14 пациентов, получивших лечебный курс СЛТ, у одного пациента с остеосаркомой наблюдалось прогрессирование в 2 очагах после подведения СОД 30 Гр за 3 фракции. Среди группы больных из 13 пациентов, получивших СЛТ с паллиативной целью, три очага прогрессировали после СЛТ. У двух больных после курса СЛТ отмечены явления поздней токсичности 2 степени (мионекроз, асептический некроз с патологическим переломом), у 1 больного — 3 степени (крестцовая плексопатия). Токсичность наблюдалась и у пациентов, получивших СЛТ с одновременной химиотерапией и при повторном облучении [39].

Облучение всей половины грудной клетки (Hemithorax Irradiation) показано при опухолях грудной стенки с обширным поражением плевры. Рекомендуемые дозы составляют 15–20 Гр (1,5 Гр за фракцию) на все ipsilaterальное легкое и плевру с эскалацией дозы до 45–54 Гр на область первичной опухоли. При наличии метастазов в легких следует рассмотреть возможность облучения всего объема легкого после всех курсов ПХТ до СОД 15–18 Гр [30,36,37].

Достижение достаточного локального контроля и минимизация побочных постлучевых эффектов являются основными целями ЛТ. Оптимальный выбор различных методик и видов ионизирующего излучения может позволить снизить токсичность, не снижая локальный контроль. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), протонная лучевая терапия (ПЛТ), брахитерапия являются основными современными инструментами для обеспечения оптимального покрытия опухоли и сохранения критических структур [40]. В сравнительном исследовании 2013 г. были оценены преимущества лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT) по сравнению с трехмерной конформной лучевой терапией (3D-CRT) при саркоме Юинга таза. Оба метода показали сопоставимые результаты в отношении локального контроля опухоли, но IMRT была связана с меньшей частотой острых и поздних токсических эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Однако исследование не выявило различий в показателях выживаемости между двумя группами [41].

Применение ПЛТ является предпочтительным методом лучевой терапии, особенно среди педиатрических боль-

ных. ПЛТ позволяет добиться наилучших дозиметрических результатов при минимальном воздействии на здоровые ткани, таким образом, снизив риск развития вторичных злокачественных новообразований и других поздних осложнений у детей [42]. В ретроспективном анализе медицинских карт 30 детей с саркомой Юинга в период с апреля 2003 по апрель 2009 года изучалось влияние протонной терапии на клинические конечные точки. Средняя доза составила 54 Гр. Трехлетние показатели БРВ, локального контроля и ОВ составили 60%, 86% и 89% соответственно. Кумулятивная частота повторных злокачественных новообразований составила 7% через 2 года и 15% через 3 года после начала облучения [43].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ш. 50 лет, мужчина европеоидной расы, в октябре 2023 года отметил появление умеренно болезненного объемного образования в области грудной клетки слева. Спустя неделю присоединились жалобы на общую слабость, потливость в ночное время, повышение температуры тела до 38° С, снижение аппетита. Обратился в поликлинику по месту жительства, по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлен экссудативный плеврит слева, направлен в дежурный терапевтический стационар.

27.11.2023 выполнена спиральная компьютерная томография грудной клетки (СКТ ОГК), по данным которой визуализирован ателектаз S8–10 слева, субателектазы S4–6 слева, с наличием сливных очагов консолидации по периферии. Определялись мелкие фиброзные тяжи в проекции апикальной плевры обоих легких, на уровне нижней доли левого легкого неравномерное скопление жидкости до 49,5 мм. На этом фоне отмечалось неравномерное утолщение плевры: на уровне 7–10 ребер по лопаточной линии,



Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки 27.11.2023. Утолщение плевры в виде мягкотканого конгломерата размерами 52,0 × 113,5 мм

Figure 1. Multispiral computed tomography of the chest 11/27/2023. Thickening of the pleura in the form of a soft tissue conglomerate measuring 52.0 × 113.5 mm

с распространением до передней подмышечной линии на уровне 5–7 ребер, толщиной до 20,0 мм, с неровными контурами и инвазией 5–7 межреберных промежутков по подмышечной и передней подмышечной линии в виде мягкотканного конгломерата размерами 52,0 × 113,5 мм (рис. 1).

По данным УЗИ мягких тканей от 27.11.2023 описано протяженное гипоэхогенное образование неоднородной структуры на глубине 15 мм внутримышечно, вероятно, исходящее из полости грудной клетки, размером не менее 55 × 17 мм, с четким, неровным контуром. По данным бронхоскопии патологии рельефа слизистой оболочки трахеобронхиального дерева не выявлено.

В общеклинических анализах грубых изменений не выявлено, отмечено только увеличение С-реактивного белка до 134,0 мг/л, гипопротеинемия.

Выставлен диагноз неуточненного плеврального поражения, рекомендовано обратиться к онкологу по месту жительства для дальнейшего обследования.

Онкологом была выполнена трансторакальная биопсия опухоли левой половины грудной клетки. При гистологическом исследовании в материале выявлены фрагменты опухоли, построенной из мелких клеток с гиперхромными ядрами и неразличимой цитоплазмой. Опухолевые клетки формировали солидные поля и тяжи, разделенные на отдельных участках фиброзными прослойками и тонкостенными сосудами синусоидного типа. В некоторых фрагментах биоптата определялись поперечнополосатые мышечные клетки, инфильтрированные опухолью.

При иммуногистохимическом анализе биопсийного материала в опухолевых клетках отсутствовала экспрессия маркеров эпителиальных (Multi-Cytokeratin), лимфоцитарных (CD45, PAX5, CD56,) и нейроэндокринных опухолей (Chromogranin A, Synaptophysin, INSM), при этом отмечалась яркая диффузная мембранный экспрессия CD99 и ERG с уровнем пролиферативной активности Ki 67–40%.

Материал направлен на FISH-исследование. Ткань опухоли обработана ДНК-зондами EWSR1 (22q12) и ДНК-зондами SS18 (18q11). Обнаружена транслокация гена EWSR1 (22q12).

Пациенту выставлен диагноз: саркома Юинга грудной стенки слева cT4bN0M0 (AJCC, 8th ed 2017).

С 12.01.2024 начата альтернирующая полихимиотерапия согласно рекомендациям RUSSCO по схеме VAC/IE Курсы ПХТ переносил удовлетворительно, с явлениями астении и анемии 1 степени

После трех курсов ПХТ (2 VAC/1IE) 18.03.24г пациенту выполнена ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ. Получено заключение о наличии местнораспространенного метаболически активного объемного образования мягких тканей грудной стенки слева с метаболически активными уплотнениями и узловыми образованиями по костальной плевре и в рёберно-диафрагмальном синусе слева — более вероятно, вторичного генеза. Динамика опухолевого процесса не оценена (рис. 2).

После 6 курсов химиотерапии (3VAC/3IE) в мае 2024 в ходе контрольного обследования по данным СКТ

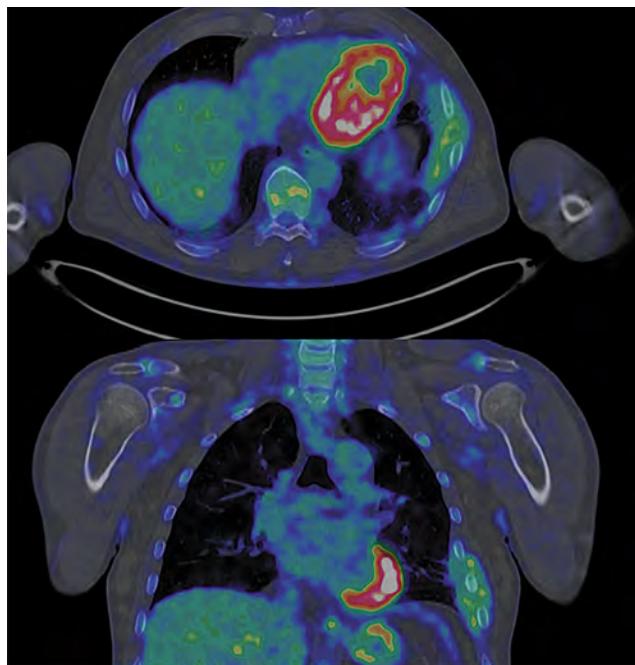


Рисунок 2. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ от 18.03.24 г.: метаболически активное объемное образование мягких тканей грудной стенки слева с метаболически активными уплотнениями и узловыми образованиями по костальной плевре и в рёберно-диафрагмальном синусе слева.

Figure 2. PET-CT with 18F-FDG from 03/18/24: metabolically active volumetric soft tissues mass of the left half of the chest wall with metabolically active compactations and nodular formations along the costal pleura and in the costophrenic sinus on the left

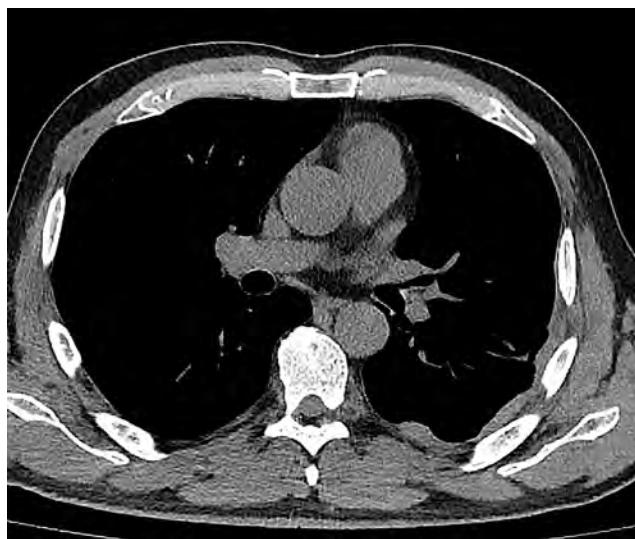


Рисунок 3. СКТ ОГК от 16.05.2024: уменьшение опухолевого образования грудной стенки слева до 88 × 35 мм (ранее на аналогичных срезах около 118 × 46 мм) и уменьшение образования вдоль костальной плевры до 33 × 12 мм (ранее 45 × 15 мм)

Figure 3. CT scan of the chest from 05/16/2024: reduction of the tumor formation of the chest wall on the left to 88 × 35 mm (previously on similar sections about 118 × 46 mm), and reduction of the formation along the costal pleura to 33 × 12 mm (previously 45 × 15 mm)

ОГК от 16.05.2024 отмечена положительная динамика в виде уменьшения опухолевого образования грудной стенки слева до 88×35 мм (ранее на аналогичных срезах около 118×46 мм) и уменьшения образования вдоль костальной плевры до 33×12 мм (ранее 45×15 мм) (рис. 3).

В июле 2024 года пациенту проведен 8 курс ПХТ (4VAC/4IE). В межкурсовом интервале пациент отметил рост объемного образования в левой половине грудной клетки, появление одышки лежа, субфебрилитет в вечернее время. Самостоятельно 27.08.2024 выполнил ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ. Заключение: в сравнении с ПЭТ исследованием от 18.03.2024 отмечается прогрессирование в виде значительного увеличения многоузлового объемного образования грудной стенки слева со слиянием ранее отдельных узлов в единий конгломерат с выраженным повышением его метаболической активности (более чем два раза), увеличение отдельного мелкого узлового образования плевры слева (рис. 4).

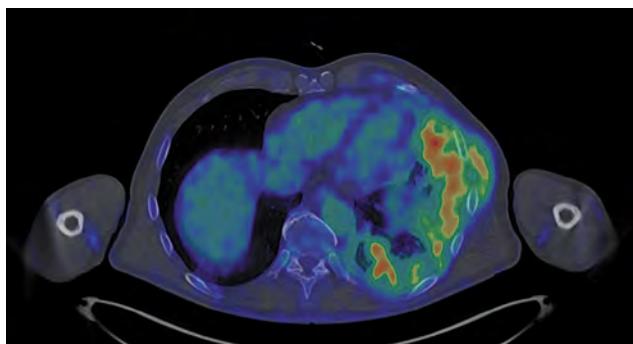


Рисунок 4. ПЭТ КТ от 08.2024: увеличение объемного образования грудной стенки слева со слиянием ранее отдельных узлов в единий конгломерат с выраженным повышением его метаболической активности более чем в два раза

Figure 4. PET CT from 08.2024: an increase of the chest wall mass on the left with the fusion of previously separate nodes into a single conglomerate with a pronounced increase in its metabolic activity by more than two times

Пациент осмотрен на междисциплинарном консилиуме онкологического диспансера. Учитывая прогрессирование на фоне первой линии ПХТ, отказ больного от дальнейших курсов ПХТ принято решение о проведении паллиативной дистанционной лучевой терапии.

11.09.2024 пациент поступил в отделение радиотерапии. При первичном осмотре предъявлял жалобы на наличие умеренно-болезненного объемного образования в левой половине грудной клетки, одышку в положении лежа, субфебрилитет в вечернее время, выраженную слабость. Объективно: грудная клетка слева деформирована под кожными опухолевыми узлами, болезненными, несмещаемыми. При перкуссии звук справа во всех отделах легких легочный, одинаковый. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. При перкуссии слева притупление перкуторного звука в нижних отделах (до 4 ребра)

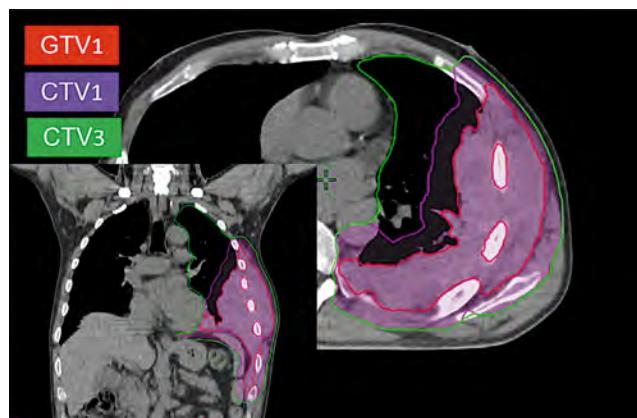


Рисунок 5. Объемы облучения: GTV1-опухолевые очаги, выявленные на КТ и ПЭТ-КТ, CTV1 = GTV + 1,5 см радиально. CTV3—весь объем левого легкого и плевральных полостей

Figure 5. Irradiation volumes: GTV1-tumor foci identified on CT and PET-CT, CTV1 = GTV + 1.5 cm radially. CTV3—the entire volume of the left lung and pleural cavities

Дыхание выслушивается только над верхушкой левого легкого. ЧДД 21 в мин.

Учитывая распространенность и расположение опухолевого процесса, а также наличие плеврального поражения по данным ПЭТ-КТ от 27.08.2024, пациенту был запланирован курс ДЛТ в два этапа: дистанционная лучевая терапия на область левой половины грудной клетки в РОД 1,5 Гр до суммарной дозы 18 Гр, вторым этапом — буст на опухолевые очаги в левой половине грудной клетки в режиме стандартного фракционирования до суммарной дозы 54 Гр (с учетом соблюдения толерантных уровней доз на критически органы).

Перед началом лучевого лечения выполнена предлучевая подготовка: КТ-топометрия грудной клетки на аппарате Aquilion LB (Toshiba), толщина среза 2 мм с использованием индивидуальных внешних фиксирующих устройств (WingBoard with T-Grip, фиксатор коленей и ступней).

На станции оконтуривания MONACO (версия 5.51.10) выполнялось оконтуривание органов риска и мишней с совмещением диагностических снимков КТ до начала спецлечения, ПЭТ-КТ при прогрессировании процесса и топометрических изображений (image fusion), согласно КР МЗ РФ и рекомендациям и ASTRO.

Опухолевый объем, выявленный на ПЭТ-КТ при прогрессировании заболевания, значительно превосходил объем поражения, выявленный при КТ до начала курсов ПХТ, в связи с чем GTV1 (gross tumor volume) для первого этапа лечения включал ПЭТ-позитивный объем распространения опухоли в мягких тканях. Клинические объемы облучения включали в себя весь объем левого легкого и плевральных листков (CTV3) и GTV с отступом 1,5 см радиально (CTV1). Отступ для Planning Tumor Volume (PTV) составил 10 мм радиально (рис. 5).

Дозиметрическое планирование осуществлялось в среде Monaco (версия 5.51.10) с использованием модели пучка



Рисунок 6. СКТ от 02.11.2024: СКТ картина мягкотканного образования грудной клетки слева с признаками местного распространения с уменьшением размеров в динамике до 90×40 мм (ранее на аналогичных срезах около 124×52 мм), с уменьшением мягкотканного образования на уровне ребер и узлов по плевре

Figure 6. CT scan from 02.11.2024: CT scan of a soft tissue mass in the chest on the left with signs of local spread with a decrease in size over time to 90×40 mm (previously — about 124×52 mm), with a decrease in the soft tissue mass at the level of the ribs and nodes along the pleura

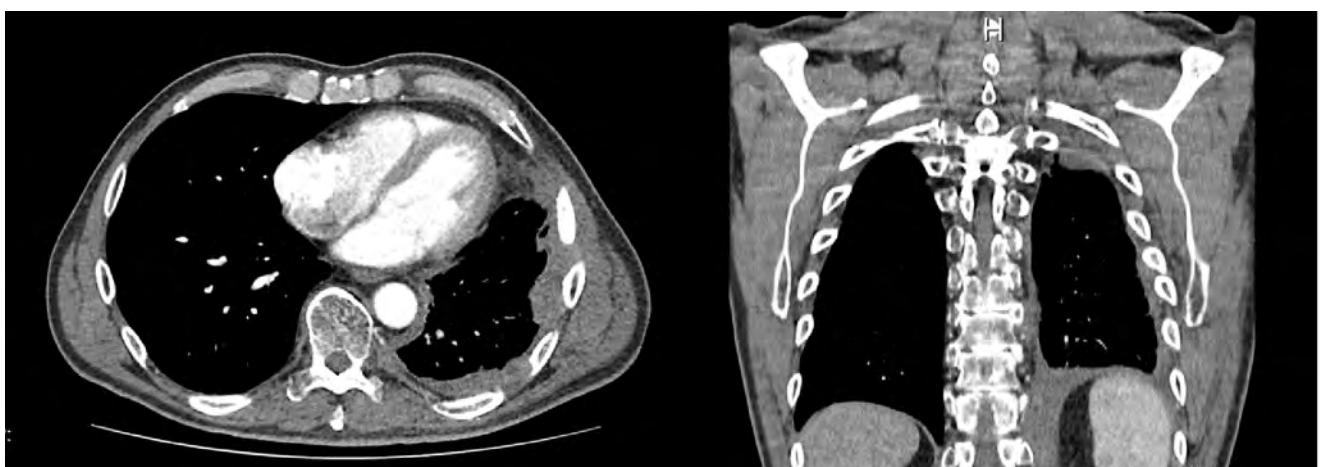


Рисунок 7. СКТ от 03.02.2025: СКТ картина мягкотканного образования грудной клетки слева с признаками местного распространения. В динамике от 02.11.2024 отмечается уменьшение размеров образования до 76×36 мм (ранее на аналогичных срезах около 90×40 мм)

Figure 7. CT scan from 02/03/2025: CT scan of a soft tissue mass in the chest on the left with signs of local spread. In dynamics from 11/02/2024, a decrease in the size to 76×36 mm is noted (previously about 90×40 mm).

фотонов с энергией 10 МэВ для линейного ускорителя Elekta Synergy. Для данного случая была выбрана технология подведения поглощенной дозы к опухоли — ротационная лучевая терапия с модуляцией интенсивности фотонного пучка VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy).

Каждый план состоял из двух взаимообратных арок (дуг), включающих по две суб-арки под углом 180 градусов. Начальный угол для каждой арки составлял 0 градусов с поворотом по часовой стрелке при инкременте не более 30. Угол коллиматора подбирался исходя из анатомических особенностей пациента для лучшего прикрытия критических структур и составлял 15 градусов для первой

и 345 градусов для второй арки. Максимальное число контрольных точек на каждую арку — 150, с шириной beamlet 0,3 см. Ширина расчетной сетки 0,3 см, минимальная ширина сегмента 0,9 см.

Геометрия дозиметрического плана для второго этапа терапии совпадала с геометрией первого этапа, за исключением выбора точки изоцентра, который разместили на КТ-срезе, совпадающим со срезом, на котором располагался центр мишени. В процессе планирования приоритет отдавался покрытию мишени.

Оценка дозиметрических планов проводилась согласно протоколу ICRU 83 по критериям конформности, гомоген-

ности и по распределению поглощенной дозы в объеме мишени и критических структурах на основе гистограммы доза-объем.

Курс лучевой терапии проводился с ежедневным контролем положения пациента и мишени на лечебном столе с использованием трехмерных рентгеновских изображений (XVI).

После подведения суммарной дозы 18,0 Гр на первом этапе лечения отмечено значительное уменьшение опухолевого объема в левой половине грудной клетки. При объективном осмотре ранее пальпируемое объемное образование в левой половине грудной клетки не определялось. Клинически у пациента исчезла одышка и полностью купирован болевой синдром.

Курс лучевой терапии пациент перенес удовлетворительно с явлениями гематологический токсичности 2 степени по шкале EORTC/RTOG, не требующей медикаментозной коррекции и перерыва в лечении.

02.11.2024, через 2 недели после завершения курса ДЛТ, выполнено контрольное обследование, включающее СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, по данным которого отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения опухолевой массы левой половины грудной клетки (рис. 6).

На мультидисциплинарном консилиуме вновь был рассмотрен клинический случай больного. Коллегиально рекомендована ПХТ 2 линии, однако пациент от предложенного лечения отказался. С ноября 2024 года пациенту начата терапия мультитиразинкиназным ингибитором пазопанибом. В феврале 2025 года в ходе контрольного обследования отмечена стабилизация процесса (рис. 7), явлений ранней лучевой токсичности не наблюдалось. Терапию пазопанибом переносил без выраженных побочных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Внескелетная саркома Юинга — редкая опухоль, поражающая в основном молодых людей, с плохим прогнозом и очень высокими показателями смертности, особенно при метастатических формах.

ВСЮ часто имеет скрытое начало, не имеет специфических клинических проявлений, тем самым затрудняя раннюю диагностику. Наиболее часто первым проявляющимся симптомом является быстро растущее болезненное мягкотканое образование. При первичной постановке диагноза часто опухоли имеют значительное распространение, что значительно ухудшает прогноз и коррелирует с более высокой смертностью.

Стандартных подходов в лечении при прогрессировании заболевания после первой линии терапии у данной нозологии не существует. Учитывая отрицательную динамику опухолевого процесса на фоне первой линии ПХТ и невозможность оперативного лечения, единственной возможной терапевтической опцией в описанном клиническом случае была лучевая терапия.

Приведенное клиническое наблюдение является интересным в связи с локализацией и распространённостью опухолевого процесса, нетипичным для данной нозологии возрастом больного и первично-рефрактерным течением заболевания с хорошим ответом на проведенный курс лучевой терапии.

Нестандартным аспектом является отказ от курсов ПХТ в пользу таргетной терапии. Несмотря на изменение подхода, достигнутый эффект в виде стабилизации заболевания подтверждает потенциал комбинированной стратегии — лучевой терапии с последующей таргетной терапией. Однако для оценки долгосрочной эффективности и безопасности подобной тактики необходимо целенаправленно формировать когорты пациентов с тщательным наблюдением их исходов. Сбор и анализ таких данных позволит оценить роль нестандартных подходов в клинической практике и оптимизировать алгоритмы лечения пациентов с резистентными опухолями.

Лучевая терапия — важный компонент комбинированного лечения пациентов с опухолями семейства Юинга и является разумной альтернативой для неоперабельных больных, а использование современных методик лучевой терапии (IMRT/VMAT) позволяют добиться клинической эффективности с приемлемым уровнем токсичности. Поэтому необходимо продолжать исследования по применению лучевой терапии у данной категории больных и собирать информацию о столь редкой опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ewing J., Diffuse endothelioma of bone. Reprinted from the Proceedings of the New York Pathological Society 1921;21:17–24
2. Grier E. The ewing family of tumors: Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. Pediatr Clin North Am 1997;44(4):991–1004. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(05\)70541-1](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(05)70541-1)
3. Bellan D.G., Filho R.J., Garcia J.G., et al. Ewing's sarcoma: epidemiology and prognosis for patients treated at the pediatric oncology institute. Rev Bras Ortop 2015;47(4):446–50. [https://doi.org/10.1016/S2255-4971\(15\)30126-9](https://doi.org/10.1016/S2255-4971(15)30126-9)
4. Самбурова Н.В., Пименов И.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. Вопросы современной педиатрии 2019;18(4):257–263. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2042>. Sambuрова N.V., Pimenov I.A., Zhevak T.N., Litvitsky P.F. Ewing's sarcoma: molecular genetic pathogenic mechanisms. Current Pediatrics 2019;18(4):257–263 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i4.2042>

5. Chavan M., Dhakal S., Singh A., et al. Ewing sarcoma genomics and recent therapeutic advancements-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). *Pediatric Hematology Oncology Journal* 2023;8:50–65. <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2023.02.001>
6. Синиченкова К.Ю., Рошин В.Ю., Друй А.Е. Молекулярно-биологические и диагностические особенности саркомы Юинга и группы недифференцированных мелкокруглолеточных опухолей костей и мягких тканей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(1):24–31. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2021-13-1-24-31>. Sinichenkova K.Y., Roschin V.Y., Druy A.E. Molecular, biological and diagnostic features of Ewing sarcoma and undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin. 2021;13(1):24–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2021-13-1-24-31>
7. Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика. Практическая онкология 2010;11(1):45–52. Semenova AI. Sarkoma Yuinga: kharakteristika zabolevaniya, osobennosti diagnostiki, lechebnaya taktika. Prakticheskaya onkologiya 2010;11(1):42–52 (In Russ.)
8. Tefft M., Vawter G.F., Mitus A. Paravertebral “round cell tumors in children”. *Radiology* 1969;92:1501–1509.
9. Abboud A., Masrouha K., Saliba M., et al. Extraskeletal Ewing sarcoma: Diagnosis, management and prognosis. *Oncol Lett* 2021;21(5):354. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12615>. PMID: 33747211
10. Carol C. Cheung, Rita A. Kandel, Robert S., et al. Extraskeletal Ewing Sarcoma in a 77-year-old woman. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(10):1358–1360. <https://doi.org/10.5858/2001-125-1358-EESIAY>
11. Алиев М.Д., Мень Т.Х. Заболеваемость саркомами мягких тканей в России. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013;3(3):3–9. Aliev M.D., Men T.H. Incidence of soft tissue sarcomas in Russia. Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2013;3(3):3–9
12. Huh J., Kim K.W., Park S.J., et al. Imaging features of primary tumors and metastatic patterns of the extraskeletal Ewing sarcoma family of tumors in adults: A 17-year experience at a single institution. *Korean J Radiol* 2015;16(4):783–790. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.4.783>
13. Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 2011;117(13):3027–32. <https://doi.org/10.1002/cncr.25840>
14. Murphey M.D., Senchak L.T., Mambalam P.K., et al. From the radiologic pathology archives: ewing sarcoma family of tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2013;33(3):803–31. <https://doi.org/10.1148/rg.333135005>
15. Ghandour M., Lehner B., Klotz M., et al. Extraskeletal Ewing sarcoma in children: a systematic review and meta-analysis of clinicodemographic characteristics. *Children* 2022;9(12):1859. <https://doi.org/10.3390/children9121859>
16. Fedeli M.A., Marras V., Fara A.M., et al. Primary Ewing sarcoma of the lung: A systematic review of the recent literature. *Ann Diagn Pathol* 2023;65:152152. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2023.152152>
17. Shek T.W., Chan G.C., Khong P.L., et al. Ewing sarcoma of the small intestine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(8):530–532. <https://doi.org/10.1097/00043426-200111000-00013>
18. Maeda M., Tsuda A., Yamanishi S., et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):180–3. <https://doi.org/10.1002/pbc.20831>
19. Park J.Y., Lee S., Kang H.J., et al. Primary Ewing's sarcoma primitive neuroectodermal tumor of the uterus: a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2007;106:427–432. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.04.036>
20. Petković M., Zamolo G., Muhvić D., et al. The first report of extraosseous Ewing's sarcoma in the rectovaginal septum. *Tumori* 2002;88:345–346. <https://doi.org/10.1177/030089160208800419>
21. Bosma S.E., Ayu O., Fiocco M., et al. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surgical Oncol* 2018;27(4):603–610. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.07.016>
22. Van Mater D., Wagner L. Management of recurrent Ewing sarcoma: challenges and approaches. *Onco Targets Ther* 2019;27:12:2279–88 <https://doi.org/10.2147/OTT.S170585>
23. Nesbit M.E. Jr., Gehan E.A., Burgert E.O. Jr., et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8:1664–1674. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.10.1664>
24. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694–701. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020890>
25. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Ewing Sarcoma and Undifferentiated Small Round Cell Sarcomas of Bone and Soft Tissue Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2024 Sep 23. In: PDQ Cancer Information Summaries Internet. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002
26. Schuck A., Ahrens S., Paulussen M., et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):168–77. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)03797-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)03797-5)

27. DuBois S.G., Kralo M.D., Gebhardt M.C., et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2015;121(3):467–75. <https://doi.org/10.1002/cncr.29065>
28. Choi Y., Lim D.H., Lee S.H., et al. Role of radiotherapy in the multimodal treatment of Ewing sarcoma family tumors. *Cancer Res Treat* 2015;47(4):904–12. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.158>
29. Zollner S.K., Amatruda J.F., Bauer S., et al. Ewing sarcoma-diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med* 2021;10(8):1685. <https://doi.org/10.3390/jcm10081685>
30. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга, 2024. Доступно по https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/70_2. Clinical Guidelines. Malignant neoplasms of bones and articular cartilage: osteosarcoma, Ewing's sarcoma, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/70_2 (In Russ)
31. Lex J.R., Kurisunkal V., Kaneuchi Y., et al. Pelvic Ewing sarcoma: Should all patients receive pre-operative radiotherapy, or should it be delivered selectively? *Eur J Surg Oncol* 2021;47(10):2618–2626. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.027>
32. Foulon S., Brennan B., Gaspar N., et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 2016;61:128–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.075>
33. Indelicato D.J., Keole S.R., Shahlaee A.H., et al. Definitive radiotherapy for ewing tumors of extremities and pelvis: long-term disease control, limb function, and treatment toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):871–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.02.023>
34. La T.H., Meyers P.A., Wexler L.H., et al. Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):544–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.299>
35. Koontz B.F., Clough R.W., Halperin E.C. Palliative radiation therapy for metastatic Ewing sarcoma. *Cancer* 2006;106(8):1790–3. <https://doi.org/10.1002/cncr.21812>
36. Leavay P.J., Laack N.N., Kralo M.D., et al. Phase III trial adding vincristine-topotecan-cyclophosphamide to the initial treatment of patients with nonmetastatic Ewing sarcoma: a Children's Oncology Group Report. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4029–4038. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00358>
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer. Version 1.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
38. Laskar S., Sinha S., Chatterjee A., et al. Radiation therapy dose escalation in unresectable Ewing sarcoma: final results of a phase 3 randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;113(5):996–1002. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.04.024>
39. Brown L.C., Lester R.A., Grams M.P., et al. Stereotactic body radiotherapy for metastatic and recurrent Ewing sarcoma and osteosarcoma. *Sarcoma* 2014;2014:418270. <https://doi.org/10.1155/2014/418270>
40. DeLaney T.F., Trofimov A.V., Engelsman M., Suit H.D. Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005;12(1):27–35. <https://doi.org/10.1177/107327480501200104>
41. Mounessi F.S., Lehrich P., Haverkamp U., et al. Pelvic Ewing sarcomas. Three-dimensional conformal vs. intensity-modulated radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2013;189(4):308–14. <https://doi.org/10.1007/s00066-012-0304-z>
42. Su Z., Indelicato D.J., Mailhot R.B., Bradley J.A. Impact of different treatment techniques for pediatric Ewing sarcoma of the chest wall: IMRT, 3DCPT, and IMPT with/without beam aperture. *J Appl Clin Med Phys* 2020;21(6):100–107. <https://doi.org/10.1002/acm2.12870>
43. Rombi B., DeLaney T.F., MacDonald S.M., et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.03.038>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Поляков А.А.: ведение и лечение пациента, разработка концепция и дизайна статьи, обзор литературы, сбор и обработка информации, написание текста статьи;
Лушникова П.А.: разработка концепция и дизайна статьи, обзор литературы, сбор и обработка информации, написание текста статьи

AUTHORS' CONTRIBUTION

Polyakov A. A.: patient management and treatment, development of article concept and design, literature review, collection and processing of information, article writing;
Lushnikova P. A.: development of the concept and design of the article, literature review, collection and processing of information, article writing

ORCID АВТОРОВ

Поляков Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-3078-091X>
Лушникова Полина Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-7465-3640>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 06.02.2025, принятая в печать 16.06.2025.

ORCID OF AUTHORS

Polyakov Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-3078-091X>
Lushnikova Polina Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7465-3640>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 6 February 2025.

Accepted for publication 16 June 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-047>

Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы инструментальной диагностики

И.Д. Амелина¹, З.В. Галкова², Б.И. Долгушин³, Р.Е. Израилов⁴, Г.Г. Кармазановский⁵, С.В. Кашин⁶, В.А. Ким⁴, Ю.В. Кулезнева⁴, О.А. Малихова⁷, Б.М. Медведева⁷, И.Ю. Недолужко⁴, Е.В. Парфенчикова⁴, С.С. Пирогов⁸, Н.Е. Семенов⁴, Е.Н. Солодинина⁹, Ю.Г. Старков⁵, О.Б. Ткаченко¹, Л.Н. Шевкунов², К.В. Шишин⁴, В.В. Щадрова⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

⁶ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁸ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁹ АО «Ильинская больница»; Россия, 143421 Московская область, городской округ Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2

Контакты: Семенов Николай Евгеньевич n.semenov@mknrc.ru

Резюме: Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка подготовлен по инициативе Московского клинического научного центра им А.С. Логинова ДЗМ по Дельфийской системе. Его целью явилась консолидация мнений отечественных специалистов по наиболее актуальным вопросам профилактики, скрининга, диагностики и лечения рака желудка. Междисциплинарный подход обеспечен участием ведущих гастроэнтерологов, онкологов и хирургов. В данной статье представлены ключевые нерешенные вопросы хирургического лечения рака желудка, а также позиции Российского консенсуса по ним.

Цель статьи: Цель статьи: представить положения Российского консенсуса по профилактике, диагностике и лечению рака желудка, касающиеся аспектов инструментальной диагностики.

Ключевые слова: консенсус, рак желудка, эндоскопия, компьютерная томография при раке желудка, инструментальная диагностика рака желудка.

Для цитирования: Амелина И.Д., Галкова З.В., Долгушин Б.И. и соавт. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы инструментальной диагностики. Злокачественные опухоли 2025;15(2):66–72. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-047>

Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Questions of instrumental diagnostics

I.D. Amelina¹, Z. V. Galkova², B. I. Dolgushin³, R. E. Izrailov⁴, G. G. Karmazanovskii⁵, S. V. Kashin⁶, V. A. Kim⁴, Yu. V. Kulezneva⁴, O. A. Malikhova⁷, B. M. Medvedeva⁷, I. Yu. Nedoluzhko⁴, E. V. Parfenchikova⁴, S. S. Pirogov⁸, N. E. Semenov⁴, E. N. Solodinina⁹, Yu. G. Starkov⁵, O. B. Tkachenko¹, L. N. Shevkunov², K. V. Shishin⁴, V. V. Shchadrova⁴

¹ N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵ A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 117997, Russia

⁶ Yaroslavl State Medical University; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

⁷ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁸ P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;

⁹ Ilyinskaya hospital; Build 2, 2 Gluhovo, Rublevskoe predmeste St., Moscow Region 143421, Russia

Contacts: Semenov Nikolai Evgenievich n.semenov@mknc.ru

The Russian consensus on prevention, diagnostic and treatment of gastric cancer was prepared on the initiative of the Moscow clinical scientific center named after A. S. Loginov on the Delphi method. Its aim was to clarify and consolidate the opinions of specialists on the most relevant issues of prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. An interdisciplinary approach was provided by the participation of leading gastroenterologists, oncologists and surgeons.

Key words: consensus, CT, endoscopy in gastric cancer diagnosis.

For citation: Amelina I.D., Galkova Z.V., Dolgushin B.I., et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. Questions of instrumental diagnostics. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):66–72 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-047>

Рак желудка сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний в Российской Федерации. Длительное бессимптомное течение обуславливает преимущественное выявление на поздних стадиях, что делает крайне актуальным развитие и стандартизацию подходов к скринингу, профилактике, инструментальной диагностике, хирургическому и лекарственному лечению рака желудка. На сегодняшний день накоплен значительный опыт как диагностики, так и комбинированного лечения рака желудка, ведущие онкологические сообщества по лечению данной злокачественной опухоли предлагают комплексные подходы к диагностике и лечению этой опухоли [1–4], однако многие вопросы тактики и стратегии остаются предметом активных дискуссий и клинических исследований. В данной статье отражены положения консенсуса по некоторым из наиболее острых проблем и вопросов современного подхода к профилактике диагностике и лечению рака желудка.

Для реализации данной задачи были приглашены 63 эксперта (гастроэнтерологи, онкологи и хирурги) из ведущих учреждений страны. Консенсус позволил обобщить современное состояние этих проблем, а также наиболее обоснованные пути их решения. Эксперты подготовили литературные справки по порученным им вопросам. Они изучили соответствующие положения зарубежных консенсусов, проанализировали публикации, оценили доказательную базу, позицию по данному вопросу в России, предложили положения для голосования.

Полученные литературные справки были объединены в единый документ, который был вновь разослан всем

экспертам Консенсуса для обоснования их позиции при итоговом электронном онлайн-голосовании. Голосование прошло по Дельфийской системе с использованием шестиступенчатой шкалы Лайкерта: «1» означало «полностью согласен»(A+), «2» — «согласен с небольшими замечаниями»(A), «3» — «согласен со значительными замечаниями»(A–), «4» — «не согласен, но при этом со значительными замечаниями»(D–), «5» — «не согласен, но при этом с небольшими замечаниями»(D), «6» — «категорически не согласен»(D +). Соглашение считалось достигнутым при согласии с положением (A+, A, A–) более ⅔ экспертов (более 67%).

Итоги работы и результаты голосования были представлены на Консенсус-конференции по диагностике и лечению рака желудка, организованной в рамках 47-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 4–5 марта 2021 г.). Структуру Российского консенсуса по диагностике и лечению рака желудка составили 37 положений, сгруппированные в 28 глав. Представленные положения по профилактике, диагностике и лечению рака желудка и результаты голосования по ним дают возможность оптимизировать алгоритм обследования и ведения больного, подходы к предраковым состояниям и обучающие программы для врачей. В данной статье разобраны вопросы консенсуса, посвященные инструментальной диагностике рака желудка.

1. Является ли эндоскопическое исследование окончательным в установлении диагноза раннего рака желудка? Какой современный метод эндоскопического обследования позволяет более точно определить границы и провести стадирование раннего рака желудка?

- Эндоскопическое исследование не является окончательным в установлении диагноза раннего рака желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
74,5%	14,5%	7,3%	1,8%	0%	1,8%

**Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 2а.**

Точность дифференциальной диагностики внутрислизистой карциномы от карциномы, вовлекающей подслизистый слой, при эзофагогастроэзоноскопии в белом свете составляет 72–84% [5]. Использование хромоскопии с 0,1% раствором индигокармина, узкоспектральной эндоскопии, осмотр с увеличением (zoom) для выявления неоплазии повышает диагностическую точность метода до 92% [6]. Эндосонография является эффективным методом в определении глубины инвазии при раннем раке желудка. Метод позволяет четко дифференцировать слои стенки желудка, что наиболее ценно при определении инвазии в подслизистый слой. Чувствительность и специфичность данного метода при стадировании для T1 опухолей составляет 82,3% и 95,6% соответственно [7,8]. ЭндоУЗИ позволяет так же визуализировать регионарные лимфатические узлы при раке желудка [9]. Однако окончательный диагноз рака желудка должен быть подтвержден морфологически.

2. Достаточно ли информативна эндосонография при подслизистом распространении рака желудка?

- При подслизистом распространении рака желудка целесообразно выполнение эндосонографии.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
65,5%	29,1%	3,6%	0%	0%	1,8%

**Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 2а.**

При подслизистом распространении рака желудка эндоскопическое исследование с биопсией информативно не более, чем в 50% случаев [10]. Данные ретроспективного анализа 245 пациентов с периодом наблюдения более 10 лет позволили определить характерные сонографические признаки и оценить эндосонографию как информативный метод выявления заболевания [11,12]. Эндосонография позволяет выявить наличие подслизистой инфильтрации, определить ее распространение в проксимальном и дистальном направлении, а также в окружающие органы. Кроме того, метод позволяет провести дифференциальную диагностику с гипертрофическим гастритом, лимфомой. Сонографическим признаком является диффузное утолщение всех слоев стенки, особенно собственно мышечного (четвертого) эхографического слоя. Чувствительность и специфич-

ность T3 и T4 стадирования при *linitis plastica* составляет 77% и 100% соответственно [13,14]. Таким образом, при подслизистом распространении рака желудка целесообразно выполнение эндосонографии.

3. Достаточно ли информативна эндосонография при определении границ распространения рака желудка?

- Эндосонография является информативным методом для определения границ распространения рака желудка. Использование эндосонографии целесообразно для определения проксимальной и дистальной границ опухоли, а также глубины инвазии (T-стадирование).

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
69,1%	21,8%	7,3%	0%	0%	1,8%

**Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 2а.**

Согласно рекомендациям NCCN 2017 г., эндосонография, проведенная до любого вида лечения, является важным этапом в стадировании рака желудка особенно при эндоскопических операциях. Метод позволяет определить глубину инвазии (T-стадирование), наличие патологических лимфатических узлов (N-стадирование), в некоторых случаях признаки отдаленного метастазирования и наличие асцита [15]. Диагностическая точность эндосонографии зависит от опыта оператора и варьирует от 57% до 88% при T-стадировании и от 30% до 90% при N-стадировании [16]. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO 2016), эндосонографию необходимо также проводить для оценки проксимальной и дистальной границы опухоли [17]. По данным масштабного мультицентрового исследования, общая точность эндосонографии при T-стадировании составила 46,2% и 66,7% — при N-стадировании [18]. Эндосонография позволяет провести дифференциальный диагноз между T3 и T4 стадиями, а также при T1 стадии перед эндоскопическим лечением. Диагностическая точность эндосонографии, проведенной после химиотерапии или лучевой терапии, снижается в связи с изменениями, ассоциированными с проведенным лечением. Эндосонография в сочетании с эндоскопией позволяет выявить утолщение стенки и является высоко чувствительным методом в диагностике рецидива заболевания. Таким образом, эндосонография является информативным методом для определения границ распространения рака желудка. Использование эндосонографии целесообразно для определения проксимальной и дистальной границ опухоли, а также глубины инвазии (T-стадирование).

4. Влияет ли методика проведения КТ на информативность метода при раке желудка?

- Методика проведения КТ определяет точность и информативность метода при раке желудка

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
65,5%	27,3%	5,5%	0%	1,8%	0%

Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 2а.

В настоящее время точность выявления первичной опухоли в зависимости от протокола КТ-сканирования варьирует от 36–48% до 73–96% [19]. Основным условием полноценного КТ-исследования стенки желудка является правильное и достаточное наполнение его просвета водой (так называемое гидро-КТ). Это дает возможность полного расправления складок слизистой, что необходимо для снижения частоты ложноположительных результатов [20,21]. Критериями оценки состояния стенки желудка является выявление «узураций» и «перепадов толщины», что можно увидеть на аксиальных, коронарных, сагittalных изображениях и криволинейных реконструкциях [22]. Для оценки изменения лимфатических узлов, выявления и дифференциальной диагностики метастатических очагов в паренхиматозных органах требуется проведение внутривенного болюсного контрастирования. Чем выше плотность лимфатических узлов на нативном изображении и чем интенсивнее они контрастируются при контрастном усилении, тем вероятнее их метастатическое поражение [23]. Сравнение изображений стенки желудка в артериальную, венозную и отсроченную фазы позволяет косвенно судить о морфологии опухоли [24].

5. Является ли КТ достаточным методом для определения границ распространения и точного стадирования рака желудка?

- Компьютерная томография не является достаточным методом для определения границ распространения и точного стадирования рака желудка, следует учитывать результаты других методов исследования.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
67,3%	23,6%	9,1%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 2а.

КТ используется в качестве первого диагностического метода для определения стадии опухолевого процесса, являясь высоконформативным методом оценки внеорганического распространения рака желудка, выявления резектильных пациентов, выбора между паллиативной или радикальной операцией [15,17]. Но ввиду отсутствия в мире стандартизированного протокола КТ данное исследование отличается существенной операторозависимостью [25]. Поэтому при выборе тактики хирургического лечения необходимо учитывать не только данные КТ, но и результаты других методов исследования, в первую очередь — эндосонографии и диагностической лапароскопии [26].

6. Является ли КТ обязательным методом для оценки эффективности лекарственной терапии при раке желудка?

- МСКТ является золотым стандартом оценки эффективности проводимого лечения у онкологических пациентов во всем мире.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
65,5%	21,8%	9,1%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 1.

Для оценки эффективности проведения лекарственной терапии при раке желудка используется стандартизированная шкала RECIST 1.1, в которой за измеряемые вторичные очаги для наблюдения (таргетные) принимаются по 2 из одного органа или 5 в общей сложности [27]. При раке желудка критериями поражения лимфатических узлов считаются лимфоузлы, обладающие следующими признаками: размеры парагастральных узлов более 6–8 мм по короткой оси, округлая форма, наличие центрального некроза, гетерогенное усиление при внутривенном контрастировании. Ограничения чувствительности метода в отношении пораженных лимфоузлов могут привести в ряде случаев к ложно отрицательным результатам. Особенности лимфогенного метастазирования недифференцированных морфологических форм рака желудка: размеры метастатических лимфатических узлов, как правило, не превышают нормальные, что также может снижать общий уровень чувствительности метода [28]. Чувствительность МСКТ для определения поражения лимфоузлов варьирует от 62,5% до 91,9% [17]. Несмотря на такой диапазон чувствительности и операторозависимость, МСКТ является золотым стандартом оценки эффективности проводимого лечения у онкологических пациентов во всем мире.

7. Можно ли считать ПЭТ-КТ наиболее информативным методом для выявления рецидива рака желудка?

- Для диагностики рецидива рака желудка целесообразно первым этапом проводить КТ с внутривенным контрастированием, вторым — ПЭТ-КТ.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A-	D-	D	D+
65,5%	25,5%	9,1%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — В-НР,
класс рекомендаций — 1.

Сложность диагностики локорегионарного рецидива рака желудка связана с небольшими размерами очага, который представлен обычно утолщением стенки тонкой кишки, участвующей в формировании анастомозов, или оставшейся части желудка. Недостаточное наполнение тонкой кишки или желудка при проведении исследования,

особенности хирургической техники, спаечный процесс и гипертрофический гастрит могут снизить специфичность исследования [29,30]. Локальное повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) — один из признаков местного рецидива — может быть не выявлено на фоне физиологического накопления стенкой тонкой кишки. Важное значение имеет также гистологический тип опухоли: низкая плотность клеточного состава при муцинозной аденорактиноме и перстневидноклеточном раке определяет низкую тропность опухоли к ^{18}F -ФДГ, что также снижает информативность ПЭТ/КТ в выявлении

рецидива рака желудка [31–33]. Низкая чувствительность ПЭТ/КТ в диагностике перитонеального канцероматоза связана с небольшими размерами и плоской формой очагов на брюшине [30,34,35]. Кроме того, рефлекторные сокращения мышц передней брюшной стенки во время исследования могут значительно осложнить диагностику [36]. Однако ПЭТ/КТ имеет большую диагностическую ценность с чувствительностью 100% для выявления метастатического поражения внутригрудных и забрюшинных лимфатических узлов, костей, а также диагностики метастронного рака [32,37].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., et al. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). Gastric Cancer 2021;24(1):1–21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01041-y>
3. NCCN Clinical Practice Guideline in. Gastric Cancer version 3.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
4. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. J Gastric Cancer. 2019 Mar;19(1):1–48. <https://doi.org/10.5230/jgc.2019.19.e8>. Epub 2019 Mar 19. Erratum in: J Gastric Cancer. 2019 Sep;19(3):372–373
5. Matsumura S., Dohi O., Yamada N., et al. Improved visibility of early gastric cancer after successful *Helicobacter pylori* eradication with image-enhanced endoscopy: A multi-institutional study using video clips. J Clin Med 2021;10(16):3649. <https://doi.org/10.3390/jcm10163649>
6. Kawahara Y., Takenaka R., Okada H., et al. Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. Dig Endosc 2009;21(1):14–9. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2008.00824.x>
7. Matsumoto Y., Yanai H., Tokiyama H., et al. Endoscopic ultrasonography for diagnosis of submucosal invasion in early gastric cancer. J Gastroenterol 2000;35(5):326–31. <https://doi.org/10.1007/s005350050356>
8. Puli S.R., Batapati Krishna Reddy J., Bechtold M.L., et al. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol 2008;14(25):4011–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4011>
9. Bergman J.J., Fockens P. Endoscopic ultrasonography in patients with gastro-esophageal cancer. Eur J Ultrasound 1999;10(2–3):127–38. [https://doi.org/10.1016/s0929-8266\(99\)00055-5](https://doi.org/10.1016/s0929-8266(99)00055-5)
10. Lee K.G., Shin C.I., Kim S.G., et al. Can endoscopic ultrasonography (EUS) improve the accuracy of clinical T staging by computed tomography (CT) for gastric cancer? Eur J Surg Oncol 2021;47(8):1969–1975. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.02.031>
11. Kaurah P., Huntsman D.G. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov 4 [updated 2018 Mar 22. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al. editors. GeneReviews® Internet. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022]
12. Cha R.R., Cho J.K., Kim W.S., et al. Primary gastric small cell carcinoma (presenting as *linitis plastica*) diagnosed using endoscopic ultrasound-guided biopsy: a case report. Clin Endosc 2019;52(3):278–282. <https://doi.org/10.5946/ce.2018.114>
13. Jung K., Park M.I., Kim S.E., Park S.J. Borrmann type 4 advanced gastric cancer: focus on the development of scirrhous gastric cancer. Clin Endosc 2016;49(4):336–45. <https://doi.org/10.5946/ce.2016.057>
14. Morgant S., Artru P., Oudjiti A., et al. Endoscopic ultrasound efficacy in staging gastric *linitis plastica* lesion: a retrospective multicentric French study. Ann Transl Med 2021;9(1):50. <https://doi.org/10.21037/atm-20-3474>
15. Qiu H., Zhou Z. Updates and interpretation on NCCN clinical practice guidelines for gastric cancer 2017 version 5. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 2018;21(2):160–164
16. Cardoso R., Coburn N., Seevaratnam R., et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. Gastric Cancer 2012;15 Suppl 1:S19–26. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0115-4>

17. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., et al. ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v38-v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
18. Bentrem D., Gerdes H., Tang L., Brennan M., Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1853–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9037-5>
19. Lee M.H., Choi D., Park M.J., Lee M.W. Gastric cancer: imaging and staging with MDCT based on the 7th AJCC guidelines. *Abdom Imaging* 2012;37(4):531–40. <https://doi.org/10.1007/s00261-011-9780-3>
20. Guniganti P., Bradenham C.H., Raptis C., et al. CT of Gastric Emergencies. *Radiographics*. 2015;35(7):1909–21. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150062>
21. Агабабян Т.А. Диагностика внеорганного распространения рака желудка (категория Т) методом мультиспиральной компьютерной томографии: анализ ошибок. *Медицинская визуализация*. 2012;3:33–40
22. Shimizu K., Ito K., Matsunaga N., et al. Diagnosis of gastric cancer with MDCT using the water-filling method and multiplanar reconstruction: CT-histologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(5):1152–8. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.0651>
23. Park H.S., Kim Y.J., Ko S.Y., et al. Benign regional lymph nodes in gastric cancer on multidetector row CT. *Acta Radiol* 2012;53(5):501–7. <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120054>
24. Wei W.Z., Yu J.P., Li J., et al. Evaluation of contrast-enhanced helical hydro-CT in staging gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(29):4592–5. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i29.4592>
25. Seevaratnam R., Cardoso R., McGregor C., et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S3–18. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0069-6>
26. Hu Y.F., Deng Z.W., Liu H., et al. Staging laparoscopy improves treatment decision-making for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1859–68. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i5.1859>
27. Jang G.S., Kim M.J., Ha H.I., et al. Comparison of RECIST version 1.0 and 1.1 in assessment of tumor response by computed tomography in advanced gastric cancer. *Chin J Cancer Res* 2013;25(6):689–94. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2013.11.09>
28. Xu X., Zheng G., Zhang T., et al. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84(3):635–646. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03893-4>
29. Kim J.H., Heo S.H., Kim J.W., et al. Evaluation of recurrence in gastric carcinoma: Comparison of contrast-enhanced computed tomography and positron emission tomography/computed tomography. *World J Gastroenterol* 2017;23(35):6448–6456. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6448>
30. Kim D.W., Park S.A., Kim C.G. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci* 2011;26(7):875–80. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.7.875>
31. Kim S.K., Kang K.W., Lee J.S., et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(2):148–55. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1887-8>
32. Wu C.X., Zhu Z.H. Diagnosis and evaluation of gastric cancer by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014;20(16):4574–85. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4574>
33. Yun M. Imaging of Gastric Cancer Metabolism Using 18 F-FDG PET/CT. *J Gastric Cancer* 2014;14(1):1–6. <https://doi.org/10.5230/jgc.2014.14.1.1>
34. Park M.J., Lee W.J., Lim H.K., et al. Detecting recurrence of gastric cancer: the value of FDG PET/CT. *Abdom Imaging* 2009;34(4):441–7. <https://doi.org/10.1007/s00261-008-9424-4>
35. Zou H., Zhao Y. 18FDG PET-CT for detecting gastric cancer recurrence after surgical resection: a meta-analysis. *Surg Oncol* 2013;22(3):162–6. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.05.001>
36. De Potter T., Flamen P., Van Cutsem E., et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(4):525–9. <https://doi.org/10.1007/s00259-001-0743-8>
37. Liu N.B., Zhu L., Li M.H., et al. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison to bone scintigraphy, CT and 18F-FDG PET for the detection of bone metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3647–52. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.6.3647>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

ORCID АВТОРОВ**Инна Дмитриевна Амелина**

<https://orcid.org/0000-0002-5128-001X>

Залина Викторовна Галкова

<https://orcid.org/0000-0001-5733-4691>

Борис Иванович Долгушин

<https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Роман Евгеньевич Израилов

<https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>

Григорий Григорьевич Кармазановский

<https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Виктория Анатольевна Ким

<https://orcid.org/0000-0003-2003-098X>

Юлия Валерьевна Кулезнева

<https://orcid.org/0000-0001-5592-839X>

Ольга Александровна Малихова

<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

Бэлла Михайловна Медведева

<https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Иван Юрьевич Недолужко

<https://orcid.org/0000-0003-2647-4362>

Елена Владимировна Парфенчикова

[https://orcid.org/0000-0002-6972-8644.](https://orcid.org/0000-0002-6972-8644)

Сергей Сергеевич Пирогов

<https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Николай Евгеньевич Семенов

<https://orcid.org/0000-0001-5543-199X>

Елена Николаевна Солодинина

<https://orcid.org/0000-0002-5462-2388>

Олег Борисович Ткаченко

<https://orcid.org/0000-0003-4271-0273>

Лев Николаевич Шевкунов

<https://orcid.org/0000-0003-4533-1658>

Кирилл Вячеславович Шишин

<https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

Виктория Васильевна Щадрова

<https://orcid.org/0000-0003-3451-0896>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 28.02.2024,
Принята к публикации 27.02.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication

ORCID OF AUTHORS**Inna Dmitrievna Amelina**

<https://orcid.org/0000-0002-5128-001X>

Zalina Viktorovna Galkova

<https://orcid.org/0000-0001-5733-4691>

Boris Ivanovich Dolgushin

<https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Roman Evgenievich Izrailov

<https://orcid.org/0000-0001-7254-5411>

Grigorii Grigorevich Karmazanovskii

<https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Viktoriya Anatolevna Kim

<https://orcid.org/0000-0003-2003-098X>

Yuliya Valerevna Kulezneva

<https://orcid.org/0000-0001-5592-839X>

Olga Aleksandrovna Malikhova

<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

Bela Mikhailovna Medvedeva

<https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Ivan Yurevich Nedoluzhko

<https://orcid.org/0000-0003-2647-4362>

Elena Vladimirovna Parfenchikova

[https://orcid.org/0000-0002-6972-8644.](https://orcid.org/0000-0002-6972-8644)

Sergei Sergeevich Pirogov

<https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Nikolai Evgenievich Semenov

<https://orcid.org/0000-0001-5543-199X>

Elena Nikolaevna Solodinina

<https://orcid.org/0000-0002-5462-2388>

Oleg Borisovich Tkachenko

<https://orcid.org/0000-0003-4271-0273>

Lev Nikolaevich Shevkunov

<https://orcid.org/0000-0003-4533-1658>

Kirill Vyacheslavovich Shishin

<https://orcid.org/0000-0003-0010-5294>

Viktoriya Vasilevna Shchadrova

<https://orcid.org/0000-0003-3451-0896>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 28 February 2024.

Accepted for publication 27 February 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-048>

Резолюция по итогам экспертного совета по подходам к диагностике и терапии RET-позитивного немелкоклеточного рака лёгкого в РФ

Resolution on the results of the expert council on approaches to diagnostics and therapy of RET-positive non-small cell lung cancer in the Russian Federation

Для цитирования: Резолюция по итогам экспертного совета по подходам к диагностике и терапии RET-позитивного немелкоклеточного рака лёгкого в РФ. Злокачественные опухоли 2025;15(2):73–76. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-048>

For citation: Resolution on the results of the expert council on approaches to diagnostics and therapy of RET-positive non-small cell lung cancer in the Russian Federation. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):73–76 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-048>

Рак легкого (РЛ) является одной из наиболее распространенных онкологических патологий в Российской Федерации. В структуре мужской онкологической заболеваемости в 2023 году рак легкого (трахея, бронхи, легкое) занял 2-е место и составил 14,5% от всех онкологических заболеваний у мужчин. У женщин заболеваемость раком легкого несколько ниже, однако также составляет 3,9% и занимает видное место в общей структуре.

В Российской Федерации в 2023 году абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов рака трахеи, бронхов и легкого составило для обоих полов 58905 случаев, занимая третью позицию в общей структуре онкологической заболеваемости (оба пола) и уступая лишь раку кожи (кроме меланомы) и раку молочной железы [1,2].

Исторически сложилось так, что карциномы легкого делят на немелкоклеточный (НМРЛ) и мелкоклеточный типы, существенно различающиеся по своим биологическому поведению, вариантам терапии и ожидаемому прогнозу. Группа немелкоклеточных карцином включает в себя аденокарциному, плоскоклеточный, крупноклеточный, железисто-плоскоклеточный и некоторые другие гистологические подтипы. Наибольшее количество драйверных мутаций при НМРЛ обнаруживается при неплоскоклеточном НМРЛ, в частности, при аденокарциномах [3].

В настоящее время, при выявлении неплоскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических и иммуно-гистохимических (ИГХ) исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций и экспрессии PD-L1 [4]. При неоперабельной III стадии и IV стадии НМРЛ обязательный объем тестирования включает определение мутации гена EGFR 18–21 экзоны, транслокации ALK (в том числе, методом ИГХ), транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E; при отсутствии перечисленных активирующих мутаций, в качестве возможного объема тестирования также рекомендовано исследование

уровня экспрессии PD-L1, определение транслокации RET и некоторых других драйверных мутаций [4].

RET-транслокация — это структурные повреждения гена RET, ведущие к активации тирозинкиназы рецептора RET. Химерные генетические структуры могут появляться в результате взаимного слияния последовательностей, в норме находящихся в отдалении и функционирующих независимо друг от друга. Объединение последовательностей может также происходить на уровне ДНК и обусловлено характерными для геномной нестабильности структурными перестройками: делециями, инсерциями, инверсиями, транслокациями, приводящими к перемещению генетического материала. Второй механизм — образование химерных транскриптов на уровне РНК в результате транс-или цис-сплайсинговых событий. Наиболее частым при НМРЛ является слияние с химерным белком, состоящим из члена семейства кинезинов 5B (KIF5B) и RET (экзон 15 KIF5B и экзон 12 RET). Перестройки и мутации в гене RET крайне редко сочетаются с другими проканцерогенными изменениями и, как правило, являются взаимоисключающими с мутациями RAS и BRAF. Очевидно, альтерации гена RET являются независимыми онкогенными драйверами и могут быть, уникальной терапевтической мишенью, особенно при неплоскоклеточном НМРЛ. Таким образом, выявление альтераций в гене RET целесообразно рассматривать как необходимую составляющую в диагностике и выборе стратегии эффективного лечения при RET + НМРЛ [5–9].

В российской популяции пациентов, по данным локальных отечественных исследовательских и диагностических программ [11], частота выявления RET-позитивного статуса у пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ составляет около 2%. Таким образом, достаточно большое число пациентов нуждается в своевременной таргетной терапии [10,11]. Для терапии RET+ (позитивных) опухолей на территории Российской Федерации в настоящий момент

зарегистрирован препарат селлеркатиниб, являющийся высокоселективным пероральным тирозинкиназным ингибитором, блокирующим активность *RET* рецептора.

Эффективность и безопасность селлеркатиниба при *RET*+НМРЛ оценивалась в международном рандомизированном клиническом исследовании LIBRETTO 001, куда включались пациенты с различными онкологическими заболеваниями, в том числе и значительное количество больных с *RET*+НМРЛ ($n = 356$). В первой линии терапии селлеркатиниб получили 69 пациентов, а после предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины — 247 [12].

По данным исследования LIBRETTO 001 селлеркатиниб показал высокую эффективность вне зависимости от предшествующей терапии: в популяции без предшествующего лечения частота объективного ответа составила 84%, частота контроля заболевания 94%, длительность ответа на лечение превысила 20 месяцев и составила 20,2 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 22,0 месяца, 2-летняя общая выживаемость составила 69,3% [12]. В популяции предлеченных пациентов частота объективного ответа составила 61%, контроль заболевания был достигнут у 94% пациентов, длительности ответа — 28,6 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 24,9 месяца, 2-летняя общая выживаемость составила 68,9% [12].

Подгрупповой анализ пациентов с НМРЛ со слиянием *RET* с интракраниальными метастазами в исследовании LIBRETTO 001 показал высокую эффективность селлеркатиниба, причем интракраниальный ответ наблюдался независимо от предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 85%, а частота интракраниального контроля заболевания — 100%; медиана длительности ответа не была достигнута на этапе анализа данных. Медиана выживаемости без прогрессирования у данной категории пациентов составила 19,35 месяца [13].

Отдельным международным рандомизированным клиническим исследованием, посвященным изучению эффективности селлеркатиниба в 1 линии в лечения *RET*+НМРЛ, явилось исследование LIBRETTO 431, изучавшее эффективность селлеркатиниба в сравнении с химиотерапией на основе препаратов платины с добавлением (и без добавления) второго терапевтического агента — PD-1 ингибитора пембролизумаба [14].

Показанная частота объективного ответа для селлеркатиниба была выше, чем в группе сравнения, составив 84% по сравнению с 65%. Медиана длительности ответа также была выше в группе селлеркатиниба по сравнению с группой сравнения (24,2 месяца против 11,5 месяцев). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе селлеркатиниба составила 24,8 месяца по сравнению с 11,2 месяцев в группе сравнения. При этом был показан приемлемый профиль безопасности: нежелательные явления, потребовавшие корректировки дозы, были отмечены у 77,8% пациентов в группе селлеркатиниба и у 75,5% в группе платиносодержащей химиотерапии ± пембролизумаб [15–17]. Известно, что таргетная терапия у пациентов

с НМРЛ и драйверными мутациями, как правило, демонстрирует высокую скорость развития ответа (1,56 мес. — алектиниб, 1,43 мес. — осимертиниб, 1,57 мес. — кризотиниб). Данный показатель для препарата селлеркатиниб в исследовании LIBRETTO составил 1,45 мес. по сравнению с 1,53 мес. для ХТ±пембролизумаб [15,18–20].

Высокая актуальность проблемы при наличии современных диагностических и терапевтических возможностей ее решения требует прояснения оптимальных подходов, рассмотрение и оценка которых явились целью проведения настоящего экспернского совета с вовлечением ведущих специалистов, занимающихся данной проблемой в Российской Федерации.

В ходе экспернского совета были рассмотрены текущие подходы к диагностике альтераций гена *RET* при НМРЛ и рекомендованы оптимальные методы их выявления; выделены критерии для назначения системной терапии при НМРЛ и определено место селлеркатиниба в лекарственной терапии данной онкопатологии.

ТЕКУЩИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АЛЬТЕРАЦИЙ ГЕНА *RET* ПРИ НМРЛ

Экспертный совет пришел к консолидированному заключению о целесообразности проведения молекулярно-генетической диагностики альтераций гена *RET* при НМРЛ.

1. Проведение диагностики альтераций гена *RET* при НМРЛ возможно в рамках постановки первичного диагноза либо на этапе выбора системной терапии первой линии и после прогрессирования на терапии первой и последующих линий лечения.
2. Диагностику альтераций гена *RET* при НМРЛ целесообразно проводить у пациентов с неплоскоклеточным гистологическим типом на метастатических и неоперабельных стадиях онкологического заболевания.
3. Оптимальным методом диагностики *RET* альтераций в широкой реальной клинической практике можно считать секвенирование нового поколения (NGS). Альтернативными методами диагностики являются полимеразно-цепная реакция (ПЦР) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).
4. При поиске драйверных мутаций при НМРЛ оптimalен одномоментный поиск всех возможных вариантов, а при невозможности целесообразным представляется последовательное определение с поиском *RET* альтераций при отсутствии мутаций в генах EGFR, ALK и BRAF, ROS1.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ НМРЛ

Для выбора наилучшего варианта системного лечения НМРЛ необходимо определение молекулярно-генетического профиля опухоли для оптимального выбора таргетной терапии с целью увеличения общей выживаемости пациентов и переносимости лечения [3,4]. Экспертный

совет рассмотрел критерии и факторы, влияющие на принятие решения о начале системной терапии RET + НМРЛ:

1. С учетом данных, продемонстрированных в исследованиях LIBRETTO 001 и LIBRETTO 431, в случаях наличия RET альтераций назначение селлеркатиниба целесообразно в более ранних линиях системной терапии.
2. При невозможности использования селлеркатиниба в первой линии лечения можно рассмотреть назначение препарата во второй и последующих линиях.

Безусловно, решение о необходимости той или иной диагностики (включая молекулярную), равно как и выбор

терапевтических подходов, всегда остается за лечащим врачом и основывается на уникальной совокупности факторов и возможностей, присущих конкретной клинической ситуации. Настоящая резолюция призвана оказать поддержку практикующим онкологам в определении оптимальной стратегии диагностики и терапии пациентов с неоперабельным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Представленные в резолюции тезисы определены на основании накопленных к настоящему времени научно-клинических данных, консолидированного мнения экспертов и носят рекомендательный характер.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатель:

Лактионов Константин Константинович, д. м. н., первый заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Участники:

Бредер Валерий Владимирович, д. м. н., заведующий отделом лекарственного лечения, ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Гладков Олег Александрович, д. м. н., проф., директор клиники «ЭВИМЕД», Заслуженный врач РФ, Челябинск

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., заведующая лабораторией молекулярной биологии Московской городской онкологической больницы №62, Москва

Жукова Людмила Григорьевна, д. м. н., член-корр. РАН, заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

Моисеенко Федор Владимирович, д. м. н., заведующий онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии ГБУЗ «СПб КНПЦСВМП (о) им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Орлов Сергей Владимирович, д. м. н., проф., член-корр. РАН, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2023. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024.262 p (In Russ.)
2. 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. – илл. – 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024.276 p (In Russ.)
3. Рак легкого. Под ред. К. К. Лактионова, В. В. Бредера — М. : «ГРАНАТ», 2020.
Lung cancer. Eds.: K.K. Laktionov, V.V. Breder — M. : “GRANAT”, 2020
4. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и соавт. Немелкоклеточный рак легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):65–104. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>

- Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., et al. Non-small cell lung cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1.1. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):65–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>
5. Latysheva N.S., Babu M.M. Discovering and understanding oncogenic gene fusions through data intensive computational approaches. *Nucleic Acids Res* 2016;44(10):4487–503. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw282>
 6. Subbiah V., Cote G.J. Advances in targeting *RET*-dependent cancers. *Cancer Discov* 2020;10(4):498–505. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1116>
 7. Agrawal N., Jiao Y., Sausen M., et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in *RET* and RAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E364–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2703>
 8. Al-Jundi M., Thakur Sh., Gubbi S., Klubo-Gwiezdzinska J. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer—a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2104. <https://doi.org/10.3390/cancers12082104>
 9. Gautschi O., Milia J., Filleron T., et al. Targeting *RET* in patients with *RET*-Rearranged lung cancers: results from the global, multicenter *RET* registry. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1403–1410. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9352>
 10. Li T., Kung H.J., Mack P.C., Gandara D.R. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1039–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3753>
 11. Результаты проекта АНО НООП «Таргетное секвенирование ткани опухоли больных немелоклеточным неплоскоклеточным раком легкого в Российской Федерации». Доступно по: <https://77.37.209.172/archive/?id=NKZvNa502x0>
 12. Drilon A., Subbiah V., Gautschi O., et al. Selpercatinib in patients with *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registration LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41(2):385–394. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393>. Erratum in: *J Clin Oncol* 2023 Nov 1;41(31):4941. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01849>
 13. Subbiah V., Gainor J.F., Oxnard G.R., et al. Intracranial efficacy of selpercatinib in *RET* fusion-positive non-small cell lung cancers on the LIBRETTO-001 trial. *Clin Cancer Res* 2021;27(15):4160–4167. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0800>
 14. ClinicalTrials.gov identifier NCT04194944. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants with Advanced or Metastatic *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431). US Clinical Trials Registry, 2025. Available at: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04194944>
 15. Zhou C., Solomon B., Loong H.H., et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in *RET* Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389(20):1839–1850. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309457>
 16. Loong H.H.F., Goto K., Solomon B.J., et al. Randomized phase III study of first-line selpercatinib versus chemotherapy and pembrolizumab in *RET* fusion-positive NSCLC. ESMO Congress 2023, LBA4
 17. Lee A.T.M., Ou S.I. LIBRETTO-431: Confirming the superiority of selpercatinib to chemotherapy and the lack of efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced *RET* fusion-positive (*RET*+) NSCLC, another unique never-smoker predominant molecular subtype of NSCLC. *Lung Cancer (Auckl)* 2024;15:75–80. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S460147>
 18. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>
 19. Mok T., Camidge D.R., Gadgeel S.M., et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>
 20. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L., et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70344-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70344-3).



malignanttumors.org