



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 15
№ 3 • 2025

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 7 Влияние показателей безопасности и профиля токсичности на эффективность комбинированной терапии первой линии у больных распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики
- 17 Мутационный профиль мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы и его взаимосвязь с течением опухолевого процесса

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 29 Результаты проспективного одноцентрового рандомизированного исследования роли неоадъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных III стадией рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5 баллов)
- 40 Результаты хирургического лечения больных раком тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией магистральных вен
- 46 Роль предоперационной эмболизации общей печеночной артерии у больных с опухолями тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией чревного ствола

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 53 Биопсия сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы на фоне беременности. Литературный обзор

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 61 Эпителиоидная гемангиоэндотелиома лёгкого: клинический случай

КОНСЕНСУС

- 68 Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы профилактики, ранней диагностики, предраковых заболеваний

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной
организации «Российское общество
клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 15 №3 • 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 Российский 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 проведенных клинических, клинко-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.rosoncweb.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. № 3. 1–78.

© 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.rosoncweb.ru



ВЫСЛАТЬ МАТЕРИАЛЫ
для публикации в электронно-
редакционную систему

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алексеев Борис Яковлевич, д. м. н., проф., член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена — 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)

Данилова Анастасия Сергеевна, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ» (Москва, Россия)

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

Жигулев Антон Николаевич, 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 Владимирович, 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, ФГБОУ «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., ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

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

Семилгазова 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)

Федянин Михаил Юрьевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский многопрофильный 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 Наталия 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)

Волков Никита Михайлович, к. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Гречухина Катерина Сергеевна, к. м. н., ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ (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 (Нижегород, Россия)

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

Израэлян Эдгар Рудикович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Кузнецова Олеся Алексеевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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)

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» ЕАФО», «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)

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

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

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**
Malignant Tumors

Malignant Tumors

A peer-reviewed
scientific and practical
quarterly journal

www.malignanttumors.org

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

Vol. 15 No 3 • 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 No. 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 3. 1-78.

© 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.rusoncweb.ru



SEND MATERIALS
for publication to the electronic
editorial system

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

Alekseev, Boris Ya., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russia)

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)

Danilova, Anastasia S., Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, 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. Kryzhanovskiy (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, Grigoriy 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)

Semiglazova, 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)

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)

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

Grechukhina, Katerina S., MD, PhD, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow (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, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

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

Israelyan, Edgar R., N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Kalinin, Alexey E., MD, PhD, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

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

Kuznetsova, Olesya A., N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, 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)

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", Privolzhsky 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)

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

- 7 ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ПРОФИЛЯ ТОКСИЧНОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
М.И. Волкова, Т.А. Нерсесова, М.А. Лядова, Е.С. Кузьмина, Т.Г. Антонова, Е.В. Царева, О.А. Стативко, В.А. Черняев, И.А. Покатаев
- 17 МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОЙ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМЫ И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА
Д.Н. Хмелькова, М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, К.А. Благодатских, И.В. Миронова, А.Б. Семенова, А.А. Вещевайлов, А.В. Бабкина, С.А. Бондарев, В.Н. Галкин

Оригинальные исследования. Вопросы онкохирургии

- 29 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РОЛИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ III СТАДИЕЙ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (NODE-RADS 3–5 БАЛЛОВ)
М.А. Данилова, Н.Н. Семёнов, М.А. Данилов, А.В. Леонтьев, Г.Г. Саакян, В.А. Алиев, П.С. Феоктистова, В.В. Цвиркун
- 40 РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА И ХВОСТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНВАЗИЕЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ ВЕН
М.Г. Абгарян, А.Г. Котельников, С.Н. Бердников, Д.В. Подлужный, А.Е. Калинин, О.А. Егенов, Н.Е. Кудашкин
- 46 РОЛЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ ОБЩЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ТЕЛА И ХВОСТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНВАЗИЕЙ ЧРЕВНОГО СТВОЛА
М.Г. Абгарян, Э.Р. Виршке, А.Г. Котельников, С.Н. Бердников, Д.В. Подлужный, О.А. Егенов, И.Г. Авдюхин

Обзоры и аналитика

- 53 БИОПСИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР
А.А. Пароконная, А.С. Крылов, Р.Г. Шмаков, А.В. Петровский

Клинические случаи

- 61 ЭПИТЕЛИОИДНАЯ ГЕМАНГИОЭНДОТЕЛИОМА ЛЁГКОГО: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
А.Н. Туромша, А.Э. Протасова, М.Ю. Шеремет

Консенсус

- 68 РОССИЙСКИЙ КОНСЕНСУС ПО ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА. ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ, РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
С.Р. Абдулхаков, С.А. Алексеенко, Д.Н. Андреев, Н.В. Бакулина, Д.С. Бордин, Р.Е. Израилов, В.А. Исаков, С.А. Курилович, Ю.А. Кучерявый, М.А. Ливзан, И.В. Маев, С.В. Морозов, М.Ф. Осипенко, В.Д. Пасечников, Н.Е. Семенов, С.Г. Хомерики, В.В. Цуканов, Ю.В. Эмбутниекс

CONTENTS

Original Reports

- 7 IMPACT OF SAFETY PARAMETERS AND TOXICITY PROFILE ON THE EFFICACY OF FIRST-LINE COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: A REAL-WORLD STUDY
M.I. Volkova, T.A. Nersesova, M.A. Lyadova, E.S. Kuzmina, T.G. Antonova, E.V. Tsareva, O.A. Stativko, V.A. Chernyaev, I.A. Pokataev
- 17 THE MUTATIONAL PROFILE OF MUSCLE-INVASIVE UROTHELIAL CARCINOMA AND ITS ASSOCIATION WITH THE COURSE OF THE DISEASE
D.N. Khmelkova, M.I. Volkova, Ya.V. Gridneva, K.A. Blagodatskikh, I.V. Mironova, A.B. Semenova, A.A. Veshchevaylov, A.V. Babkina, S.A. Bondarev, V.N. Galkin

Original Reports. Oncosurgery Issues

- 29 RESULTS OF A PROSPECTIVE SINGLE-CENTER RANDOMIZED STUDY ON THE ROLE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH STAGE III COLON CANCER (NODE-RADS SCORES 3–5)
M.A. Danilova, N.N. Semenov, M.A. Danilov, A.V. Leontev, G.G. Saakyan, V.A. Aliev, P.S. Feoktistova, V.V. Tsvirkun
- 40 SURGICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH PANCREATIC BODY AND TAIL CANCER INVADING THE MAIN VEINS
M.G. Abgaryan, A.G. Kotelnikov, S.N. Berdnikov, D.V. Podluzhny, A.E. Kalinin, O.A. Egenov, N.E. Kudashkin
- 46 THE ROLE OF PREOPERATIVE EMBOLIZATION OF THE COMMON HEPATIC ARTERY IN PATIENTS WITH TUMORS OF THE BODY AND TAIL OF THE PANCREAS WITH INVASION OF THE CELIAC TRUNK
M.G. Abgaryan, E.R. Virshke, A.G. Kotelnikov, S.N. Berdnikov, D.V. Podluzhny, O.A. Egenov, I.G. Avdyukhin

Reviews & Analysis

- 53 SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PREGNANT BREAST CANCER PATIENTS: A LITERATURE REVIEW
A.A. Parokonnaya, A.S. Krylov, R.G. Shmakov, A.V. Petrovskii

Clinical Notes

- 61 EPITHELIOID HEMANGIOENDOTHELIOMA OF THE LUNG: A CLINICAL CASE
A.N. Turomsha, A.E. Protasova, M.Yu. Sheremet

Consensus

- 68 RUSSIAN CONSENSUS ON PREVENTION, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER. ISSUES OF PREVENTION, EARLY DIAGNOSTICS, AND PRECANCEROUS DISEASES
S.R. Abdulkhakov, S.A. Alekseenko, D.N. Andreev, N.V. Bakulina, D.S. Bordin, R.E. Izrailov, V.A. Isakov, S.A. Kurilovich, Yu.A. Kucheryavy, M.A. Livzan, I.V. Maev, S.V. Morozov, M.F. Osipenko, V.D. Pasechnikov, N.E. Semenov, S.G. Khomeriki, V.V. Tsukanov, Yu.V. Embutnieks

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-050>

Влияние показателей безопасности и профиля токсичности на эффективность комбинированной терапии первой линии у больных распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики

М.И. Волкова^{1,2}, Т.А. Нерсесова¹, М.А. Лядова^{1,2}, Е.С. Кузьмина¹, Т.Г. Антонова¹, Е.В. Царева¹, О.А. Стативко¹, В.А. Черняев¹, И.А. Покаев¹

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

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

Контакты: Татьяна Александровна Нерсесова dr.nerseova@gmail.com

Цель: Оценить влияние показателей безопасности и профиля токсичности на эффективность первой линии терапии почечно-клеточного рака (ПКР), основанной на иммуноонкологических препаратах (ИО), в реальной практике.

Материал и методы: Критериями включения в ретроспективное исследование являлись возраст ≥ 18 лет, морфологически подтвержденный распространенный ПКР, проведение 1 линии терапии комбинациями, основанными на ИО; критериями исключения — противопоказания к препаратам комбинации, отсутствие данных о ≥ 1 приеме каждого из препаратов комбинации и ≥ 1 контрольном осмотре после старта терапии. Регистрировались все нежелательные явления (НЯ), их характеристики и случаи коррекции лечебного режима из-за НЯ, лучший ответ на лечение, время до прогрессирования, смерти и последнего наблюдения. Проводился анализ потенциальной взаимосвязи показателей безопасности с показателями эффективности терапии 1 линии.

Результаты: Включены данные 194 пациентов, получавших ниволумаб с ипилимумабом, ИО-ИО (94 (48,5%)) или иммуно-таргетную терапию, ИО-ТКИ (100 (51,5%)). Медиана наблюдения — 28,4 (1–63) месяца. Частота объективного ответа (ЧОО) во всей популяции (ИО-ИО/ТКИ) составила 36,6%, частота контроля над опухолью (ЧКО) — 79,4%, медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) — 20,0 (15,3–24,8) месяцев, общей выживаемости (ОВ) — 29,2 (24,4–34,0) месяца. В группе ИО-ИО/ТКИ независимыми факторами благоприятного прогноза эффективности терапии являлись кожные НЯ (отношение рисков (ОР) для ЧОО 5,9 (95% доверительный интервал (ДИ): 3,1–38,4), $p = 0,002$; отношение шансов (ОШ) для БПВ 2,4 (95% ДИ: 1,2–4,6), $p = 0,011$), эндокринные НЯ (ОР для ЧОО 2,5 (95% ДИ: 1,8–3,5), $p = 0,021$; ОШ для БПВ 2,6 (95% ДИ: 1,4–4,8), $p = 0,002$; ОШ для ОВ 2,6 (95% ДИ: 1,5–4,6), $p = 0,001$) и гастроинтестинальные (ГИ) НЯ (ОШ для БПВ 1,8 (95% ДИ: 1,1–3,2), $p = 0,030$). Независимыми факторами неблагоприятного прогноза ОВ являлись серьезные НЯ (ОШ 24,9 (95% ДИ: 4,7–130,5), $p < 0,0001$). Независимым фактором благоприятного прогноза в группе ИО-ИО являлись эндокринные НЯ (ОШ для БПВ 2,1 (95% ДИ: 1,1–4,1), $p = 0,026$; ОШ для ОВ 2,8 (95% ДИ: 1,4–5,6), $p = 0,003$), в группе ИО-ТКИ — все НЯ (ОШ для ОВ 2,9 (95% ДИ: 1,1–7,5), $p = 0,033$), кожные НЯ (ОР для ЧОО — 3,1 (95% ДИ: 1,2–6,2), $p = 0,04$; ОШ для БПВ 3,0 (95% ДИ: 1,2–7,6), $p = 0,021$), ГИ НЯ (ОШ для БПВ 3,3 (95% ДИ: 1,5–7,2), $p = 0,002$) и эндокринные НЯ (ОШ для БПВ 3,3 (95% ДИ: 1,6–6,7), $p = 0,001$).

Выводы: Развитие НЯ у пациентов с ПКР ассоциировано с улучшением показателей эффективности ИО-основанной комбинированной терапии. Возможность использования НЯ в качестве потенциального маркера клинической пользы ИО-основанной комбинированной терапии требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: иммунотерапия, почечно-клеточный рак, безопасность, влияние на эффективность

Для цитирования: Волкова М.И., Нерсесова Т.А., Лядова М.А. и соавт. Влияние показателей безопасности и профиля токсичности на эффективность комбинированной терапии первой линии у больных распространенным почечно-клеточным раком: исследование реальной клинической практики. Злокачественные опухоли 2025;15(3):7–16. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-050>

Impact of safety parameters and toxicity profile on the efficacy of first-line combination therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a real-world study

M. I. Volkova^{1,2}, T. A. Nersesova¹, M. A. Lyadova^{1,2}, E. S. Kuzmina¹, T. G. Antonova¹, E. V. Tsareva¹, O. A. Stativko¹, V. A. Chernyaev¹, I. A. Pokataev¹

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

Contacts: Tatyana Aleksandrovna Nersesova dr.nersesova@gmail.com

Objective: To evaluate the impact of safety parameters and toxicity profile on the efficacy of first-line immuno-oncology (IO) — based therapy in patients with renal cell carcinoma (RCC) in real-world clinical practice.

Materials and Methods: Inclusion criteria for this retrospective study were: age ≥ 18 years, histologically confirmed advanced RCC, and administration of first-line therapy with IO-based combination regimens. Exclusion criteria included contraindications to any combination therapy agents, lack of data on at least one administration of each combination agent, and absence of at least one follow-up examination after treatment initiation. All adverse events (AEs), their characteristics, and instances of treatment regimen modification due to AEs were documented, along with the best overall response to therapy, time to progression, time to death, and last follow-up. An analysis of the potential association between safety parameters and first-line therapy efficacy outcomes was performed.

Results: Data from 194 patients were included, receiving either nivolumab with ipilimumab (IO — IO), 94 patients (48.5%) or immuno-targeted therapy (IO — TKI) 100 patients (51.5%). Median follow-up duration was 28.4 months (1–63 months). The objective response rate (ORR) in the entire population (IO — IO/TKI) was 36.6%, disease control rate (DCR) was 79.4%, median progression-free survival (PFS) was 20.0 months (95% CI, 15.3–24.8), and median overall survival (OS) was 29.2 months (95% CI, 24.4–34.0). In the IO — IO/TKI group, independent favorable prognostic factors for therapy efficacy were cutaneous AEs (risk ratio [RR] for ORR 5.9 [95% confidence interval (CI): 3.1–38.4], $p = 0.002$; odds ratio [OR] for PFS 2.4 [95% CI: 1.2–4.6], $p = 0.011$), endocrine AEs (RR for ORR 2.5 [95% CI: 1.8–3.5], $p = 0.021$; OR for PFS 2.6 [95% CI: 1.4–4.8], $p = 0.002$; OR for overall survival [OS] 2.6 [95% CI: 1.5–4.6], $p = 0.001$), and gastrointestinal (GI) AEs (OR for PFS 1.8 [95% CI: 1.1–3.2], $p = 0.030$). Independent unfavorable prognostic factors for OS were serious AEs (OR 24.9 [95% CI: 4.7–130.5], $p < 0.0001$). Independent favorable prognostic factors in the IO — IO group were endocrine AEs (OR for PFS 2.1 [95% CI: 1.1–4.1], $p = 0.026$; OR for OS 2.8 [95% CI: 1.4–5.6], $p = 0.003$), while in the IO — TKI group, favorable prognostic factors included the occurrence of any AEs (OR for OS 2.9 [95% CI: 1.1–7.5], $p = 0.033$), cutaneous AEs (RR for ORR 3.1 [95% CI: 1.2–6.2], $p = 0.04$; OR for PFS 3.0 [95% CI: 1.2–7.6], $p = 0.021$), GI AEs (OR for PFS 3.3 [95% CI: 1.5–7.2], $p = 0.002$), and endocrine AEs (OR for PFS 3.3 [95% CI: 1.6–6.7], $p = 0.001$).

Conclusions: The development of AEs in patients with RCC is associated with improved efficacy outcomes of IO-based combination therapy. The potential use of AEs as biomarkers of clinical benefit from IO-based combination therapy warrants confirmation in prospective studies.

Keywords: immunotherapy, renal cell carcinoma, safety, impact on efficacy

For citation: Volkova M.I., Nersesova T.A., Lyadova M.A., et al. Impact of safety parameters and toxicity profile on the efficacy of first-line combination therapy in patients with advanced renal cell carcinoma: a real-world study. *Zlokachestvennie opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(3):7–16 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-050>

.....

Стандартом 1 линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) являются комбинации, основанные на ингибиторах контрольных точек противоопухолевого иммунного ответа (ИО), в том числе — двойная иммунотерапия ниволумабом с ипилимумабом (ИО-ИО) и иммуно-таргетная терапия (ИО-ТКИ) [1,2]. Применение ИО ассоциировано с риском развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИОНЯ) [3]. Введение в схему лечения таргетных антиангиогенных

препаратов повышает риск реализации нежелательных явлений (НЯ), обусловленных нарушением микроциркуляции в различных тканях и органах [4]. Специфичный для ИО-ИО спектр токсичности включает кожные, эндокринные, гастроинтестинальные, печеночные и почечные ИОНЯ. Наиболее распространенными ТКИ-ассоциированными проявлениями токсичности являются усталость, кожные, гастроинтестинальные НЯ, артериальная гипертензия (АГ) и гипотиреоз [3,4].

На основании данных, полученных в когортных и ретроспективных исследованиях, неоднократно высказывалось предположение, что ряд отдельных НЯ, связанных с терапией ТКИ, а также развитие ИОНЯ у пациентов, получающих ИО, могут служить маркерами эффективности противоопухолевой терапии у больных злокачественными опухолями, в том числе — ПКР [3,5,10–12,14,17–20].

В рамках исследования реальной практики мы провели анализ влияния показателей безопасности и профиля токсичности на эффективность первой линии терапии ПКР, основанной на ИО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Критериями включения в ретроспективное исследование, проведенное на базе Онкологического центра № 1 ГКБ им. С. С. Юдина, являлись возраст ≥ 18 лет, морфологически подтвержденный распространенный ПКР и назначение в качестве 1 линии противоопухолевого лечения ИО-ИО или ИО-ТКИ. Критериями исключения служили противопоказания к одному или обоим препаратам комбинации, отсутствие данных о не менее чем одном приеме каждого из препаратов комбинации и не менее чем одном контрольном осмотре после старта терапии.

Ответ на лечение оценивался по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1. Объективным ответом считали полный или частичный ответ, контролем над опухолью — полный, частичный ответы и стабилизацию заболевания в течение 3 и более месяцев.

Нежелательным явлением (НЯ) считался любой неблагоприятный симптом, заболевание, а также увеличение интенсивности ранее имевшихся симптомов, возникшие после начала терапии. Степень тяжести НЯ оценивалась согласно Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v. 5.0. Тяжелыми считали НЯ 3–5 степеней тяжести, серьезными — НЯ, послужившие показанием к госпитализации с целью их коррекции, фатальным — НЯ, послужившее причиной смерти. Иммуноопосредованным НЯ (ИОНЯ) считали НЯ, являющееся проявлением аутоиммунного воспаления, по мнению врача.

Анализ данных осуществлялся с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строили ROC-кривые. По координатам ROC-кривых выделяли пороговое значение анализируемых факторов, наиболее значимое для составления прогноза.

Продолжительностью жизни без прогрессирования считали период от начала терапии 1 линии до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти

пациента от ПКР. Общую продолжительность жизни рассчитывали от начала терапии 1 линии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Продолжительностью жизни без прогрессирования на фоне последующей линии терапии считали период от начала терапии 1 линии до даты прогрессирования или смерти пациента от ПКР на фоне второй линии противоопухолевого лечения. Выживаемость оценивали по методу Kaplan–Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовали однофакторный (ОФА) и многофакторный (МФА) регрессионный анализ Cox.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критериям включения соответствовали данные 194 пациентов, получавших лечение с 07.07.2019 г. по 22.10.2024 г. Медиана возраста — 65,0 (39,0–87,0) лет, доминировали мужчины (137 (70,6%)). Статус Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2–4 был у 35 (18,0%) больных. В 180 (92,8%) случаях морфологически был подтвержден светлоклеточный ПКР, в 14 (7,2%) — несветлоклеточные варианты ПКР. Удаление первичной опухоли выполнено 130 (67,0%) пациентам. Более одной локализации метастазов имелось у 161 (83,0%) больного. Наиболее распространенными локализациями метастазов были легкие (130 (67,0%)), лимфоузлы (109 (56,2%)) и кости скелета (64 (33,0%)). В группу благоприятного прогноза International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) отнесено 26 (13,4%), промежуточного — 112 (57,7%), неблагоприятного — 56 (28,9%) пациентов.

В 1 линии все пациенты получали комбинированную противоопухолевую терапию: ниволумаб с ипилимумабом (94 (48,5%)) или ИО-ТКИ (100 (51,5%)), в том числе — пембролизумаб с акситинибом (85 (43,8%)) или ленватинибом (10 (5,2%)) и ниволумаб с кабозантинибом (5 (2,6%)). Группы ИО-ИО и ИО-ТКИ были сбалансированы по большинству показателей, однако в группе ИО-ИО оказалась выше частота метастазов de novo, меньше доли больных группы благоприятного прогноза и пациентов с артериальной гипертензией (АГ) ($p < 0,05$ для всех).

Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 28,4 (1–63) месяца. Медиана длительности терапии 1 линии — 11,1 (1,0–55,9) месяца: 7,0 (1,0–55,9) месяцев в группе ИО-ИО и 13,9 (1,0–45,2) месяца в группе ИО-ТКИ ($p = 0,026$). Частота объективного ответа (ЧОО) составила 36,6%, включая 5,2% полных ответов. Частота контроля над опухолью (ЧКО) достигла 79,4%. Любое уменьшение таргетных очагов зарегистрировано у 74,9% больных. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составила 20,0 (15,3–24,8) месяцев, общей выживаемости (ОВ) — 29,2 (24,4–34,0) месяца, БПВ на фоне последующей терапии (БПВ2) — 23,7 (21,3–26,0) месяца. ИО-ТКИ обеспечивала большую ЧКО ($p = 0,033$) и уменьшения суммы диаметров таргетных очагов ($p = 0,028$), а также тенденцию к увеличению ОВ ($p = 0,052$) по сравнению с ИО-ИО (табл. 1).

Таблица 1. Показатели эффективности 1 линии терапии

Table 1. Efficacy indicators of the first-line therapy

Показатели эффективности 1 линии терапии	Все пациенты, n 194	ИО-ИО, n 94	ИО-ТКИ, n 100
Лучший ответ, абс. (%) ¹			
Полный	10 (5,2)	7 (7,4)	3 (3,0)
Частичный	61 (31,4)	24 (25,5)	37 (37,0)
Стабилизация	83 (42,8)	34 (36,2)	49 (49,0)
Прогрессирование	23 (11,9)	15 (16,0)	8 (8,0)
Не оценен	17 (8,8)	14 (14,9)	3 (3,0)
Объективный ответ, абс. (%) ¹	71 (36,6)	31 (33,0)	40 (40,0)
Контроль над опухолью, абс. (%) ¹	154 (79,4)	65 (69,1)	89 (89,0)
Уменьшение суммы диаметров целевых очагов, абс. (%) ²	128 (74,9)	51 (67,1)	77 (81,1)
БПВ, медиана, мес. (95% ДИ)	20,0 (15,3–24,8)	20,6 (11,8–29,5)	19,7 (14,1–25,1)
ОВ, медиана, мес. (95% ДИ)	29,2 (24,4–34,0)	25,6 (12,7–38,5)	29,8 (19,5–40,2)
БПВ2, медиана, мес. (95% ДИ)	23,7 (21,3–26,0)	23,7 (17,6–29,7)	25,1 (21,7–28,5)

¹ Оценен у 177 (91,2%) из 194 пациентов, включая 80 (85,2%) больных из группы ИО-ИО и 97 (97,0%) — из группы ИО-ТКИ.

² Оценено у 171 (88,1%) пациента, включая 76 (80,9%) больных из группы ИО-ИО и 95 (95,0%) — из группы ИО-ТКИ.

БПВ — беспрогрессивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; БПВ2 — беспрогрессивная выживаемость на фоне последующей терапии; ИО — иммуноонкологический препарат; ТКИ — тирозинкиназный ингибитор.

Во всей популяции исследования и лечебных группах независимых клинических факторов прогноза ЧОО не выделено.

По данным МФА, во всей популяции негативное влияние на прогноз БПВ оказывали статус ECOG > 1 (отношение шансов (ОШ) 1,3 (95% доверительные интервалы (ДИ): 1,0–1,7); $p = 0,027$) и метастазы > 3 локализаций (ОШ 1,2 (95% ДИ: 1,0–1,4); $p = 0,017$), в группе ИО-ТКИ — статус ECOG > 1 (ОШ 2,2 (95% ДИ: 1,2–4,0); $p = 0,015$) и отношение нейтрофилы/лимфоциты (NLR) ≥ 3 (ОШ = 2,7 (95% ДИ: 1,2–5,9); $p = 0,017$). В группе ИО-ИО значимых факторов риска БПВ не выделено.

В МФА продемонстрировано независимое негативное влияние на ОВ всей популяции статуса ECOG > 1 (ОШ 1,6 (95% ДИ: 1,2–2,1); $p = 0,001$) и анемии (ОШ 1,9 (95% ДИ: 1,2–3,1); $p = 0,009$), в группе ИО-ИО — анемии (ОШ 1,9 (95% ДИ: 1,1–3,4); $p = 0,030$), в группе ИО-ТКИ — статуса ECOG > 1 (ОШ 5,3 (95% ДИ: 2,5–11,0); $p < 0,0001$), метастазов > 3 локализаций (ОШ 1,3 (95% ДИ: 1,1–1,7); $p = 0,018$) и метастазов в костях (ОШ 2,7 (95% ДИ: 1,3–5,6); $p = 0,009$).

Значимых факторов прогноза БПВ2 не выделено.

НЯ развились у 171 (88,1%) из 194 пациентов, достигли ≥ 3 степени тяжести в 82 (42,3%) случаях, потребовали госпитализации в 34 (17,5%) наблюдениях и привели к смерти 11 (5,7%) пациентов. Любые ИОНЯ развились у 137 (70,6%) и достигли 3–4 степеней тяжести у 64 (33,0%) больных, потребовали госпитализации 32 (16,5%) и привели к смерти 8 (4,1%) пациентов. Мультиорганные ИОНЯ имели место в 53,6% случаев. Наиболее распространенными НЯ на фоне 1 линии терапии были общие (73 (37,6%)), эндокринные (66 (34,0%)) и почечные (58 (29,9%)) проявления токсичности. Редукция дозы

ИО не допускалась, редукция дозы ТКИ потребовалась 22 (11,3%) больным. Перерыв терапии ИО потребовался 49 (25,3%), ТКИ — 9 (4,6%), обоими препаратами комбинации — 31 (16,0%) пациенту. Окончательная отмена ИО из-за НЯ использовалась в 15 (7,7%), ТКИ — в 5 (2,6%), обоих препаратов комбинации — в 14 (7,2%) случаях (табл. 2).

Проведен анализ потенциального влияния показателей безопасности и профиля токсичности терапии 1 линии на ее эффективность. Не выявлено влияния любых видов коррекции лечебного режима, включая назначение глюкокортикостероидов, на показатели его эффективности.

Во всей популяции исследования независимыми факторами, ассоциированными с увеличением вероятности достижения объективного ответа, являлись эндокринопатии и кожная токсичность. Эндокринные НЯ были ассоциированы с увеличением ЧОО с 33,3% до 52,4% (отношение рисков (ОР) 2,5 (95% ДИ: 1,8–3,5), $p = 0,021$). ЧОО у пациентов с кожными НЯ во всей популяции увеличивалась с 34,7% до 66,7% (ОР 5,9 (95% ДИ: 3,1–38,4), $p = 0,002$), в группе ИО-ТКИ — с 33,3% до 54,1% (ОР 3,1 (95% ДИ: 1,2–6,2); $p = 0,04$). В группе ИО-ИО независимых факторов прогноза ЧОО не выявлено.

В ОФА во всей группе исследования выявлено благоприятное влияние на БПВ любых НЯ, ИОНЯ, мультиорганных и тяжелых ИОНЯ, кожных и гастроинтестинальных, эндокринных и почечных НЯ ($p < 0,05$ для всех), а также отмечена тенденция к увеличению БПВ при развитии АГ ($p = 0,082$). Проведен МФА влияния профиля безопасности и токсичности на БПВ всех пациентов с включением независимых клинических факторов риска. Подтверждено значимое влияние на БПВ отдельных видов НЯ: кожной токсичности

Таблица 2. Безопасность и виды токсичности терапии 1 линии

Table 2. Safety and toxicity of the first-line therapy

Показатели безопасности и виды НЯ	Все пациенты, n 194	ИО-ИО, n 94	ИО-ТКИ, n 100	P
Длительность терапии, медиана (min-max), месяцы	11,1 (1,0–55,9)	7,0 (1,0–55,9)	13,9 (1,0–45,2)	0,026
Любые НЯ, n (%)	171 (88,1)	79 (84,0)	92 (92,0)	0,068
Тяжелые НЯ (3–5 степени), n (%)	82 (42,3)	31 (33,0)	51 (51,0)	0,008
Серьезные НЯ, n (%)	34 (17,5)	20 (21,3)	14 (14,0)	0,126
Фатальные НЯ (5 степени), n (%)	11 (5,7)	7 (7,5)	4 (4,0)	0,234
Любые ИОНЯ, n (%)	137 (70,6)	69 (73,4)	68 (68,0)	0,252
Тяжелые ИОНЯ (≥ 3 степени), n (%)	64 (33,0)	24 (25,5)	40 (40,0)	0,096
Серьезные ИОНЯ, n (%)	32 (16,5)	19 (20,2)	13 (13,0)	0,123
Фатальные ИОНЯ (5 степени), n (%)	8 (4,1)	6 (6,4)	2 (2,0)	0,095
Мультиорганные ИОНЯ	104 (53,6)	60 (63,8)	44 (44,0)	0,004
Виды НЯ, n (%)				
Общие ¹	73 (37,6)	35 (37,2)	38 (38,0)	0,220
Эндокринные ²	66 (34,0)	28 (29,8)	38 (38,0)	0,134
Почечные ³	58 (29,9)	34 (36,2)	24 (24,0)	0,045
Гастроинтестинальные ⁴	52 (26,8)	18 (19,1)	34 (34,0)	0,002
Печеночные ⁵	50 (25,8)	20 (21,3)	30 (30,0)	0,457
Кожные ⁶	33 (17,0)	11 (11,7)	22 (22,0)	0,042
Сердечно-сосудистые ⁷	31 (16,0)	3 (3,2)	28 (28,0)	< 0,0001
Неврологические	14 (7,2)	7 (7,5)	7 (7,0)	0,887
Гематологические	11 (5,7)	6 (6,4)	5 (5,0)	0,687
Мышечно-суставные	9 (4,6)	5 (5,3)	4 (4,0)	0,587
Коррекция режима терапии из-за НЯ	22 (11,3)	–	22 (22,0)	
Редукция дозы ТКИ из-за НЯ, n (%)				
Перерыв в терапии из-за НЯ, n (%)	49 (25,3)	19 (20,2)	30 (30,0)	0,444
– ИО	28 (14,4)	19 (20,2)	9 (9,0)	0,545
– ТКИ	9 (4,6)	–	9 (9,0)	–
– Оба препарата комбинации	31 (16,0)	19 (20,2)	12 (12,0)	0,080
Отмена терапии из-за НЯ, n (%)	15 (7,7)	9 (9,6)	6 (6,0)	0,170
– ИО	5 (2,6)	–	5 (5,0)	–
– ТКИ	5 (2,6)	–	5 (5,0)	–
– Оба препарата комбинации	14 (7,2)	9 (9,6)	5 (5,0)	0,170

¹ В структуре доминировала утомляемость (36,6%).² В структуре доминировал гипотиреоз (25,8%).³ В структуре доминировало повышение сывороточного креатинина (26,3%).⁴ В структуре доминировала диарея (20,6%).⁵ В структуре доминировало повышение сывороточных трансаминаз (24,2%).⁶ В структуре доминировала сыпь (8,2%).⁷ В структуре доминировала артериальная гипертензия (13,9%).

НЯ — нежелательное явление; ИОНЯ — иммуноопосредованное нежелательное явление; ИО — иммуноонкологический препарат; ТКИ — тирозинкиназный ингибитор.

(ОШ) 2,4 (95% ДИ: 1,2–4,6); $p = 0,011$), гастроинтестинальных НЯ (ОШ 1,8 (95% ДИ: 1,1–3,2); $p = 0,030$) и эндокринных НЯ (ОШ 2,6 (95% ДИ: 1,4–4,8); $p = 0,002$) (табл. 3, рис. 1А–С). В группе ИО-ИО эндокринопатия являлась единственным значимым фактором благоприятного прогноза БПВ (ОШ 2,1 (95% ДИ: 1,1–4,1); $p = 0,026$). В группе ИО-ТКИ МФА подтвердил независимое благоприятное влияние на БПВ кожной (ОШ 3,0 (95% ДИ: 1,2–7,6); $p = 0,021$), гастроинтестинальной (ОШ 3,3 (95% ДИ: 1,5–7,2); $p = 0,002$) и эндокринной токсичности (ОШ 3,3 (95% ДИ: 1,6–6,7); $p = 0,001$).

Во всей популяции исследования в ОФА выявлено благоприятное влияние на ОВ любых НЯ, ИОНЯ, кожных, эндокринных НЯ и АГ ($p < 0,05$ для всех). Проведен МФА влияния профиля безопасности и токсичности на ОВ всех пациентов с включением независимых клинических факторов риска. Подтверждено независимое негативное влияние на ОВ серьезных НЯ (ОШ 24,9 (95% ДИ: 4,7–130,5); $p < 0,0001$) и серьезных ИОНЯ (ОШ 13,1 (95% ДИ: 2,3–73,3); $p = 0,003$), а также позитивное влияние на ОВ эндокринной токсичности (ОШ 2,6 (95% ДИ: 1,5–4,6); $p = 0,001$).

(табл. 4, рис. 2А-С). В группе ИО-ИО подтверждено независимое благоприятное влияние на ОВ эндокринопатий (ОШ 2,8 (95% ДИ: 1,4–5,6); $p = 0,003$), а в группе ИО-ТКИ — любых НЯ (ОШ 2,9 (95% ДИ: 1,1–7,5); $p = 0,033$).

Не доказано влияния профиля безопасности и токсичности 1 линии терапии на БПВ2.

Таблица 3. Факторы прогноза БПВ во всей популяции пациентов, получавших терапию 1 линии (МФА)

Table 3. Prognostic factors for PFAS in the entire population of patients receiving first-line therapy (MVA)

Фактор прогноза БПВ	Знач.	ОШ	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Соматический статус ECOG > 1	0,002	1,919	1,269	2,902
Метастазы > 3 локализаций	0,001	1,306	1,121	1,523
Любые НЯ отсутствуют	0,478	1,261	0,664	2,396
ИОНЯ отсутствуют	0,329	0,729	0,386	1,376
Тяжелые ИОНЯ отсутствуют	0,123	1,592	0,881	2,876
Мультиорганные ИОНЯ отсутствуют	0,773	1,100	0,577	2,095
Кожные НЯ отсутствуют	0,011	2,356	1,217	4,560
Гастроинтестинальные НЯ отсутствуют	0,030	1,839	1,061	3,186
Эндокринные НЯ отсутствуют	0,002	2,618	1,440	4,760
Почечные НЯ отсутствуют	0,542	1,111	1,100	3,265

МФА — многофакторный анализ; НЯ — нежелательные явления; ИОНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления; Знач. — значимость; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. Факторы прогноза ОВ пациентов всей популяции пациентов (МФА)

Table 4. Prognostic factors for OS in the entire patient population (MVA)

Фактор прогноза ОВ	Знач.	ОШ	95,0% ДИ для ОШ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Соматический статус ECOG > 1	< 0,0001	2,361	1,555	3,586
Анемия	0,004	2,406	1,315	4,400
Любые НЯ отсутствуют	0,066	1,912	0,959	3,812
Серьезные НЯ	< 0,0001	24,875	4,743	130,449
ИОНЯ отсутствуют	0,512	1,230	0,663	2,279
Серьезные ИОНЯ	0,003	13,103	2,342	73,306
Кожные НЯ отсутствуют	0,190	1,574	0,799	3,100
АГ отсутствует	0,058	2,141	0,975	4,701
Эндокринные НЯ отсутствуют	0,001	2,614	1,503	4,546

МФА — многофакторный анализ; НЯ — нежелательные явления; ИОНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления; АГ — артериальная гипертензия; Знач. — значимость; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

ДИСКУССИЯ

Развитие НЯ, обусловленных механизмом действия противоопухолевых препаратов, может являться маркером эффективного воздействия терапии на заданную мишень. В связи с этим развитие аутоиммунного воспаления на фоне применения ИО, возможно, следует расценивать как потенциальное свидетельство реактивации иммунной системы, а расстройства микроциркуляции

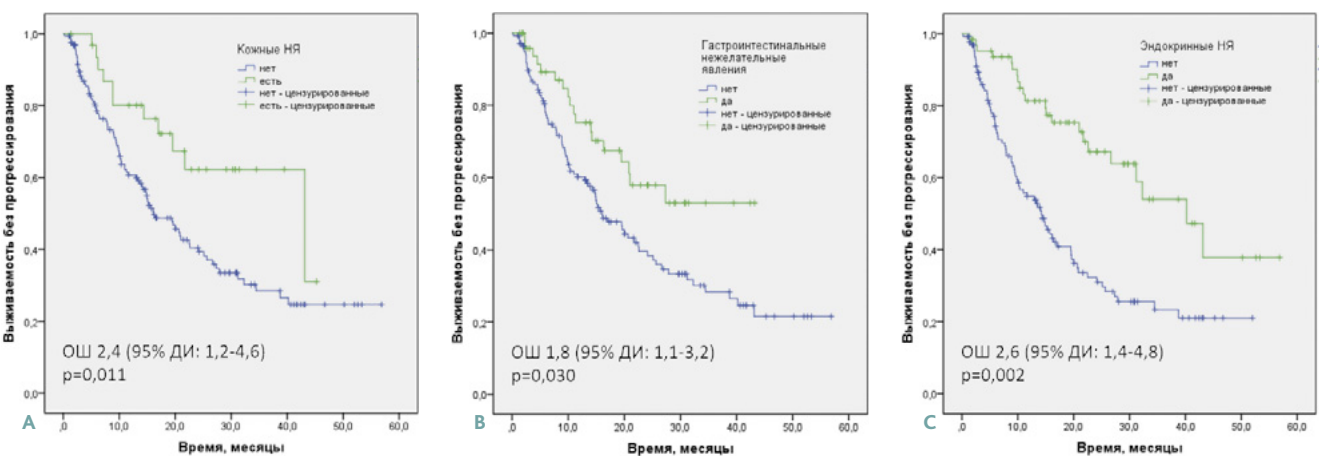


Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования во всей популяции исследования в зависимости от развития кожных НЯ (А), гастроинтестинальных НЯ (В) и эндокринных НЯ (С)

Figure 1. Progression-free survival in the entire study population depending on the development of cutaneous AEs (A), gastrointestinal AEs (B) and endocrine AEs (C)

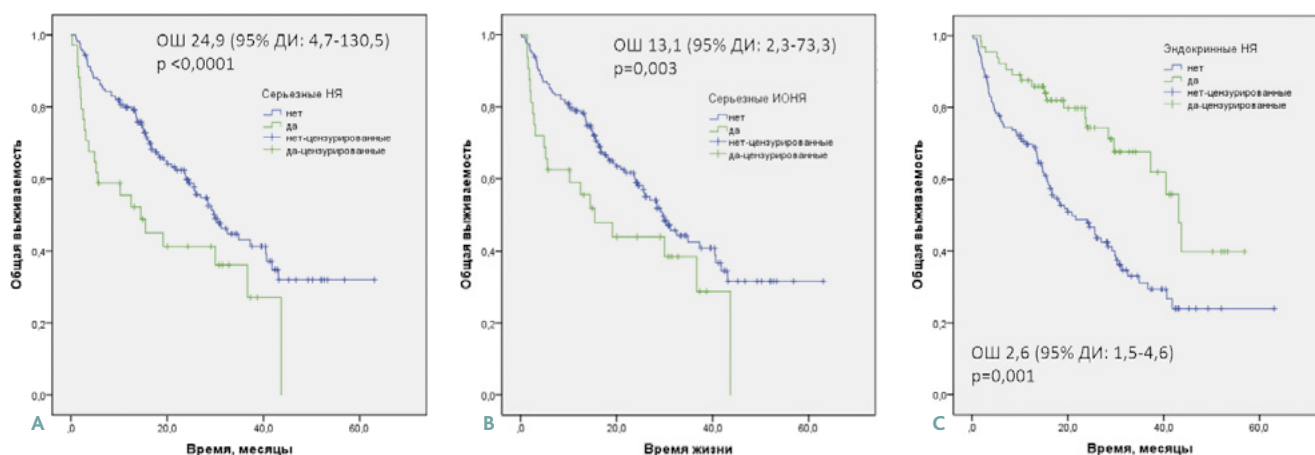


Рисунок 2. Общая выживаемость во всей популяции исследования в зависимости от развития серьезных НЯ (А), серьезных ИОНЯ (В) и эндокринных НЯ (С)

Figure 2. Overall survival in the entire study population depending on the development of serious AEs (A), serious imAEs (B) and endocrine AEs (C)

в разных тканях и органах может служить косвенным признаком высокой антиангиогенной активности ТКИ. В ряде ретроспективных и когортных исследований было продемонстрировано увеличение эффективности противоопухолевой терапии, основанной на ИО, у пациентов с меланомой, немелкоклеточным раком легкого и ПКР, реализовавших проявления аутоиммунной токсичности [5–7]. Сходные данные были получены в отношении отдельных НЯ, ассоциированных с терапией ТКИ при ПКР, включая АГ, гипотиреоз, ладонно-подошвенный синдром и нейтропению [8,9]. На основании скудных и, зачастую, противоречивых данных в последние годы формируется требующая подтверждений гипотеза о возможности прогнозирования течения заболевания на основании профиля переносимости противоопухолевой терапии.

В ретроспективной серии из 194 пациентов с ПКР, получавших первую линию терапии с включением ИО-ИО или ИО-ТКИ в реальной практике, были проанализированы потенциальные взаимосвязи показателей безопасности и профиля токсичности лекарственного лечения с его эффективностью. Нам удалось продемонстрировать значимое влияние профиля безопасности и отдельных видов НЯ на ЧОО, БПВ и ОВ. Независимыми факторами благоприятного прогноза эффективности лечения являлись все НЯ, а также кожная, эндокринная и гастроинтестинальная токсичность.

Кожная токсичность, репортированная у 17,0% наших пациентов, в большинстве случаев была представлена сыпью и достоверно чаще развивалась в группе ИО-ТКИ по сравнению с группой ИО-ИО ($p = 0,042$). У пациентов с кожными НЯ отмечено значимое увеличение ЧОО с 34,7% до 66,7% ($p = 0,002$). Позитивное влияние кожной токсичности на реализацию противоопухолевого ответа сохранялось в группе ИО-ТКИ, в которой ЧОО при развитии НЯ со стороны кожи и слизистых возрастала с 33,3% до 54,1% ($p = 0,04$). У больных, получавших ИО-ИО, кожная токсичность не имела независимого влияния на ЧОО. Увеличение

вероятности реализации объективного ответа при развитии кожных НЯ транслировалось на увеличение БПВ всех пациентов (ОШ 2,4 (95% ДИ: 1,2–4,6)) и больных группы ИО-ТКИ (ОШ 3,0 (95% ДИ: 1,2–7,6); $p = 0,021$). Сходные данные были получены в небольшой серии из 35 больных ПКР, получавших ИО-ИО, ИО-ТКИ и ТКИ. Кожные НЯ были ассоциированы со значимым увеличением ЧОО (91,3% против 50,0%, $p = 0,019$) и 1-летней ОВ (91% против 67%, $p = 0,01$) [10]. В ретроспективном исследовании, включившем 43 больных ПКР, получавших ИО-ИО, отмечено увеличение БПВ при развитии кожных реакций [11]. Опубликованы данные объединенного анализа 4 проспективных исследований сунитиниба, свидетельствующие о независимом позитивном влиянии ладонно-подошвенного синдрома на ОВ больных ПКР ($p = 0,0218$) [9]. В мета-анализе 30 исследований у 4971 пациентов со злокачественными опухолями, получавших ИО, кожная токсичность была ассоциирована со значимым снижением риска смерти (ОШ для ОВ 0,45 (95% ДИ 0,35–0,59), $p < 0,001$) [3].

В структуре эндокринопатий, развившихся у 34,0% наших пациентов, доминировал гипотиреоз (25,8%), имевший 1–2 степени тяжести в большинстве случаев. Эндокринная токсичность имела равную частоту в группах ИО-ИО и ИО-ТКИ. Эндокринные НЯ были ассоциированы со значимо большей ЧОО во всей популяции исследования (52,4% против 33,3%), увеличением БПВ во всей популяции исследования (ОШ 2,6 (95% ДИ: 1,4–4,8), включая группы ИО-ИО (ОШ 2,1 (95% ДИ: 1,1–4,1) и ИО-ТКИ (ОШ 3,3 (95% ДИ: 1,6–6,7))), что транслировалось в увеличение ОВ всех пациентов (ОШ 2,6 (95% ДИ: 1,5–4,6)) и больных группы ИО-ИО (ОШ 2,8 (95% ДИ: 1,4–5,6)). Потенциальная взаимосвязь гипотиреоза с большей эффективностью противоопухолевого лечения у больных ПКР была отмечена еще на этапе применения моно-ТКИ, до появления ИО. В мета-анализе 11 исторических исследований, включавших пациентов с ПКР, получавших ТКИ сунитиниб или сорафениб, приобре-

тенный гипотиреоз оказался ассоциирован с большей БПВ (ОШ 0,59 (95% ДИ 0,42–0,84), $p = 0,003$) и ОВ (ОШ 0,52 (95% ДИ 0,31–0,87), $p = 0,01$) [8]. После внедрения ИО в стандартные схемы лечения ПКР база данных, подтверждающих позитивную прогностическую значимость гипотиреоза, продолжает пополняться. Так, в ретроспективном одноцентровом исследовании, включившем 200 больных ПКР, получавших ИО-основанную терапию, пациенты с эндокринными ИОНЯ (13%), в частности, тиреоидными ИОНЯ (8,5%), имели значимо большую БПВ (ОШ 0,54 (ДИ — 0,31–0,95); $p = 0,032$) и ОВ (ОШ 0,34 (ДИ 0,12–0,94); $p = 0,038$) [12]. Аналогично, в небольшой серии из 49 наблюдений за больными ПКР, получавшими ИО-основанную терапию, тиреоидные НЯ являлись независимым фактором благоприятного прогноза БПВ (ОШ 0,29 (95% ДИ: 0,11–0,77), $p = 0,013$) [11]. В мета-анализе 30 исследований у больных злокачественными опухолями, получавших ИО, эндокринопатии являлись независимым предиктором увеличения ОВ (ОШ 0,52 (95% ДИ: 0,44–0,62), $p < 0,001$) [3].

Гастроинтестинальные НЯ развились у 26,8% наших пациентов, в большинстве случаев были представлены диареей (20,6%) и имели большую частоту в группе ИО-ТКИ по сравнению с ИО-ИО. Гастроинтестинальная токсичность была связана с увеличением БПВ всех пациентов (ОШ 1,8 (95% ДИ: 1,1–3,2)) и больных группы ИО-ТКИ (ОШ 3,3 (95% ДИ: 1,5–7,2)). Это позволяет высказать предположение о совместном вкладе ИОНЯ и ТКИ-ассоциированных НЯ в прогноз больных ПКР, получающих терапию 1 линии. Данные о корреляции ТКИ-ассоциированной диареи с эффективностью антиангиогенной терапии публиковались ранее. Так, в ретроспективном исследовании ($n = 81$) было показано, что диарея на фоне терапии ТКИ пазопанибом ассоциирована с увеличением БПВ ($p = 0,016$) [13]. Иммуноопосредованная диарея, по некоторым данным, также является предиктором хорошего ответа на ИО. В серии из 327 больных злокачественными опухолями, получавшими ИО, диарея (36%) являлась независимым фактором благоприятного прогноза ОВ ($p < 0,001$) [14].

В нашей серии наблюдений эндокринная, гастроинтестинальная и кожная токсичность были частыми НЯ, и их совместный вклад в прогноз эффективности терапии реализовался у больных группы ИО-ТКИ. У пациентов с любыми НЯ, развившимися на фоне лечения ИО-ТКИ, отмечено значимое увеличение ОВ (ОШ 2,9 (95% ДИ: 1,1–7,5)). Наши результаты подтверждают ранее опубликованные данные. ТКИ-ассоциированная токсичность в ряде исследований была ассоциирована с увеличением БПВ и ОВ больных ПКР [13,15,16]. В многочисленных ретроспективных сериях наблюдений за пациентами со зло-

качественными опухолями, в том числе — ПКР, отмечено увеличение БПВ и ОВ при развитии ИОНЯ [12,17–20], что подтверждает крупный мета-анализ 30 исследований (ОШ для ОВ 0,54 (95% ДИ 0,45–0,65); $p < 0,001$; ОШ для БПВ 0,52 (95% ДИ 0,44–0,61), $p < 0,001$) [3].

Наши результаты, наряду с ранее опубликованными данными, позволяют предположить, что НЯ, связанные с проведением терапии ИО-ИО и ИО-ТКИ у больных ПКР, можно рассматривать как фактор прогноза эффективности лечения, который следует учитывать, принимая клинические решения. Контролируемые НЯ, особенно, кожные, эндокринные и гастроинтестинальные, являются потенциальным маркером клинической пользы и не должны являться показанием к необоснованной отмене противоопухолевой терапии, основанной на ИО. Тем не менее, следует подчеркнуть, что тяжелые НЯ и НЯ < 3 степени, которые представляют потенциальную угрозу жизни и ее качеству (например, миокардит, энцефалит), несомненно, требуют перерывов или окончательной отмены терапии, а также назначения своевременной адекватной медикаментозной коррекции НЯ для снижения рисков. Подтверждением этому служит выявленное нами независимое негативное влияние серьезных НЯ, в том числе ИОНЯ, на ОВ. Несомненно, ретроспективный набор и ограниченная выборка пациентов требуют осторожной трактовки полученных нами результатов и их подтверждения в проспективных многоцентровых исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с распространенным ПКР выявлено значимое позитивное влияние отдельных видов НЯ, включая кожную, эндокринную и гастроинтестинальную токсичность, на показатели эффективности 1 линии терапии с включением ИО. Тем не менее, серьезные НЯ, в том числе, — серьезные ИОНЯ, являются независимым фактором неблагоприятного прогноза ОВ. Таким образом, развитие проявлений токсичности на фоне ИО-основанной терапии ПКР можно расценивать как потенциальный маркер клинической пользы, и контролируемые НЯ, особенно, кожные, эндокринные и гастроинтестинальные, не должны являться показанием к необоснованной отмене лечения. Однако при развитии тяжелых НЯ и потенциально жизнеугрожающих НЯ < 3 степени требуется перерыв или окончательное прекращение противоопухолевой терапии и проведение своевременной и адекватной коррекции проявлений токсичности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и соавт. Почечноклеточный рак. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):207–220. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-08>
Volkova M.I., Nosov D.A., Alekseev B.Ya., et al. Renal cell carcinoma. Practical Recommendations, Part 1.2. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):207–220 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-08>

2. NCCN Clinical Practice Guidelines for Kidney Cancer, Version 3.2025. <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines>
3. Zhou X., Yao Z., Yang H., et al. Are immune-related adverse events associated with the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01549-2>
4. Di Fiore F., Rigal O., Ménager C., et al. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. *Br J Cancer* 2011;105(12):1811–3. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.507>
5. Ikeda T., Ishihara H., Nemoto Y., et al. Prognostic impact of immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab. *Urol Oncol* 2021;39(10):735.e9–735.e16. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.05.012>
6. Ebi N., Inoue H., Igata F., et al. Clinical association between immune-related adverse events and treatment efficacy in patients with non-small-cell lung cancer treated with nivolumab-ipilimumab-based therapy. *Anticancer Res* 2024;44(7):3087–3095. <https://doi.org/10.21873/anticancer.17122>
7. Indini A., Di Guardo L., Cimminiello C., et al. Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(2):511–521. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2819-x>
8. Nearchou A., Valachis A., Lind P., et al. Acquired hypothyroidism as a predictive marker of outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(4):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.10.002>
9. Donskov F., Michaelson M.D., Puzanov I., et al. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer* 2015;113:1571–80. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.368>
10. Corona-Rodarte E., Olivas-Martínez A., Remolina-Bonilla Y.A., et al. Do we need skin toxicity? Association of immune checkpoint inhibitor and tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous adverse events with outcomes in metastatic renal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2021;60(10):1242–1247. <https://doi.org/10.1111/ijd.15583>
11. Paderi A., Giorgione R., Giommoni E., et al. Association between immune related adverse events and outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel)* 2021;13(4):860. <https://doi.org/10.3390/cancers13040860>
12. Martini D.J., Goyal S., Liu Y., et al. Immune-related adverse events as clinical biomarkers in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncologist* 2021;26(10):e1742–e1750. <https://doi.org/10.1002/onco.13868>
13. Kúronya Z., Szőnyi M.D., Nagyiványi K., et al. Predictive markers of first line pazopanib treatment in kidney cancer. *Pathol Oncol Res* 2020;26(4):2475–2481. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00853-9>
14. Wang Y., Abu-Sbeih H., Mao E., et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0346-6>
15. Nagyiványi K., Budai B., Bíró K., et al. Synergistic survival: a new phenomenon connected to adverse events of first line sunitinib treatment in advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(4):314–322. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.11.016>
16. Maráz A., Cserhádi A., Uhercsák G., et al. Therapeutic significance of sunitinib-induced ‘off-target’ side effects. *Magy Onkol* 2014;58(3):167–172
17. Silberg M., Krabbe L.-M., Martin Bögemann, et al. Immune-related adverse events can predict progression-free and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2024;22(5):102164. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102164>
18. Washino S., Shirotake S., Takeshita H., et al. Association between immune-related adverse events and survival in patients with renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab: immortal time bias-corrected analysis. *Int J Clin Oncol* 2023;28(12):1651–1658. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02406-x>
19. Kobayashi K., Iikura Y., Hiraide M., et al. Association between immune-related adverse events and clinical outcome following nivolumab treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *In Vivo* 2020;34(5):2647–2652. <https://doi.org/10.21873/invivo.12083>
20. Verzoni E., Cartenì G., Cortesi E., et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):99. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0579-z>

ВКЛАД АВТОРОВ

М.И. Волкова: анализ данных, написание текста статьи;
Т.А. Нерсесова, М.А. Лядова, Е.С. Кузьмина, А.Т. Галяутдиновна, Е.В. Царева, О.А. Стативко, В.А. Черняев, И.А. Покатаев: сбор данных, написание текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Волкова Мария Игоревна
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Нерсесова Татьяна Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-7853-0349>
Лядова Марина Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Кузьмина Евгения Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>
Антонова Татьяна Галяутдиновна
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>
Царева Елена Владимировна
<https://orcid.org/0009-0006-0637-9826>
Стативко Олеся Алексеевна
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Черняев Виталий Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Онкологического центра № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы от 18.04.2025 г, выписка № 6.2025. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на публикацию медицинской информации.

Статья поступила в редакцию журнала 04.06.2025, принята к публикации 25.07.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

M. I. Volkova: data analysis, writing the article;
T. A. Nersesova, M. A. Lyadova, E. S. Kuzmina, A. T. Galyautdinovna, E. V. Tsareva, O. A. Stativko, V. A. Chernyaev, I. A. Pokataev: data collection, writing the text of the article.

ORCID OF AUTHORS

Volkova Mariya Igorevna
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Nersesova Tatyana Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7853-0349>
Lyadova Marina Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Kuzmina Evgeniya Sergeevna
<https://orcid.org/0009-0007-2856-5176>
Antonova Tatyana Galyautdinovna
<https://orcid.org/0009-0007-6646-7454>
Tsareva Elena Vladimirovna
<https://orcid.org/0009-0006-0637-9826>
Stativko Olesya Alekseevna
<https://orcid.org/0009-0002-1084-1551>
Chernyaev Vitalii Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-1258-0922>
Pokataev Ilya Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

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

Compliance with ethical principles. The study was approved at a meeting of the local ethics committee of the Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health on 18.04.2025, extract No. 6.2025. Approval and the protocol procedure were obtained according to the principles of the Helsinki Convention.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

All patients signed informed voluntary consent for the publication of medical information.

Received 04 June 2025.

Accepted for publication 25 July 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-054>

Мутационный профиль мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы и его взаимосвязь с течением опухолевого процесса

Д. Н. Хмелькова^{1,2}, М. И. Волкова^{3,4}, Я. В. Гриднева^{3,5}, К. А. Благодатских¹, И. В. Миронова¹, А. Б. Семенова³, А. А. Вещевалов³, А. В. Бабкина³, С. А. Бондарев³, В. Н. Галкин^{3,4}

¹ ПАО «Центр генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

² ООО «АйТиДжен Лабс»; Россия, 115093 Москва, наб. Космодамианская, 4/22 б;

³ Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Гриднева Яна Владимировна Gridnevyana@mail.ru

Цель исследования: Первичной целью исследования являлась оценка мутационного профиля мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы (МИУК) с помощью секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Вторичная цель заключалась в выделении мутаций, обеспечивающих потенциальные мишени противоопухолевой терапии, исследовательская цель — в выявлении взаимосвязей мутационного профиля с течением опухолевого процесса.

Материал: в исследовании использованы опухолевая ткань и медицинские данные 50 пациентов с МИУК мочевого пузыря (48 (96,0%)) или почечной лоханки (2 (4,0%)). В клетках, выделенных из опухоли с гистологически подтвержденной инвазивной УК, изучались альтерации в ДНК и РНК путем проведения NGS с использованием панели из 523 генов.

Результаты: медиана возраста — 72 (51–87) года, мужчин — 43 (86,0%). У всех больных верифицирована МИУК, выявленная *de novo* (T2–T4a — 32 (64,0%) пациента, включая 2 (4,0%) больных раком почечной лоханки) или развившаяся вследствие опухолевой прогрессии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (Tis–T1–18 (36,0%) пациентов). Регионарные метастазы диагностированы у 8 (16,0%), отдаленные — у 5 (10,0%) больных. В 44 (88,0%) образцов верифицирована УК high grade (в том числе, сопутствующая *carcinoma in situ* — в 4 (8,0%) случаях). Медиана мутационной нагрузки (tumor mutational burden, TMB) составила 10,9 (0,0–49,6) мут/Мб (высокая TMB (≥ 10 мут/Мб) — 30 (60,0%) из 50 случаев). Во всех образцах уровень микросателлитной нестабильности был низким. В 50 образцах выявлено 244 терапевтически значимых и онкогенных мутации в 84 генах (медиана — 5 (1–11) мутаций в образце). Патогенные мутации 1–2 уровня обнаружены в 13 генах 29 (58,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 13 (26,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах *FGFR3* (9 (18,0%)), *TSC1* (9 (18,0%)), *PIK3CA* (7 (14,0%)), *ERBB2* (6 (12,0%)). Мутации 3–4 уровня выделены в 12 генах 33 (66,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 15 (10,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах *KDM6A* (19 (38,0%)), *ARID1A* (12 (24,0%)) и *MDM2* (7 (14,0%)). Онкогенные мутации выявлены в 63 генах 46 (92,0%) образцов (в ≥ 1 гене — в 37 (74,0%)), с частотой $\geq 10\%$ — в генах *TP53* (25 (50,0%)), *FGF4* (5 (10,0%)), *RB1* (6 (12,0%)), *CDKN1A*, *STAG2*, *FGF3*, *CCND1* (по 5 (10,0%) образцов с мутациями каждый). Инвазивная УК *de novo* по сравнению с рецидивной ассоциирована с большей частотой высокой TMB (71,9% vs. 38,9%, $p = 0,024$) и большей частотой мутаций генов сигнального пути *PI3K* (46,8% vs. 16,7%, $p = 0,031$).

Заключение: МИУК характеризуется высокой TMB и низкой частотой микросателлитной нестабильности. Самыми частыми мутациями, предоставляющими потенциальные терапевтические мишени, являются альтерации генов *FGFR3*, *TSC1*, *PIK3CA* и *ERBB2*. МИУК *de novo* ассоциирована с большей частотой высокой TMB и увеличением частоты мутаций генов сигнального пути *PI3K* по сравнению с инвазивными рецидивами немышечно-инвазивной УК.

Ключевые слова: мышечно-инвазивная уротелиальная карцинома, секвенирование нового поколения, мутационный профиль

Для цитирования: Хмелькова Д. Н., Волкова М. И., Гриднева Я. В. и соавт. Мутационный профиль мышечно-инвазивной уротелиальной карциномы и его взаимосвязь с течением опухолевого процесса. Злокачественные опухоли 2025;15(3):17–28. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-054>

The mutational profile of muscle-invasive urothelial carcinoma and its association with the course of the disease

D. N. Khmelkova^{1,2}, M. I. Volkova^{3,4}, Ya. V. Gridneva^{3,5}, K. A. Blagodatskikh¹, I. V. Mironova¹, A. B. Semenova³, A. A. Veshchevaylov³, A. V. Babkina³, S. A. Bondarev³, V. N. Galkin^{3,4}

¹ Center of Genetics and Reproductive Medicine "GENETICO"; Build 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

² ITGen Labs LLC; 4/22 b Kosmodamianskaya Emb., Moscow 115093, Russia;

³ 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;

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁵ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

Contacts: Gridneva Yana Vladimirovna Gridnevyan@mail.ru

Study aim: The primary aim of the study was to evaluate the mutational profile of muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC) using next generation sequencing (NGS). A secondary aim was to identify mutations that provide potential targets for anticancer therapy, while an exploratory aim was to identify the associations between the mutational profile and the course of the disease.

Materials: The study used tumor tissue and medical data from 50 patients with MIUC of the bladder (48 (96.0%) or renal pelvis (2 (4.0%)). DNA and RNA alterations were studied in cells isolated from tumors with histologically confirmed invasive UC using NGS with a panel of 523 genes.

Results: The median age was 72 (51–87) years; the study sample included 43 men (86.0%). MIUC was confirmed in all patients, either *de novo* (T2–T4a in 32 (64.0%) patients, including 2 (4.0%) patients with renal pelvis cancer) or as a result of progression of non-muscle-invasive bladder cancer (Tis-T1 in 18 (36.0%) patients). Regional metastases were diagnosed in 8 (16.0%) subjects, and distant metastases in 5 (10.0%) patients. High grade UC was confirmed for 44 (88.0%) samples (including concomitant carcinoma *in situ* in 4 (8.0%) cases). The median tumor mutational burden (TMB) was 10.9 (0.0–49.6) muts/Mb (high TMB (≥ 10 muts/Mb) in 30 (60.0%) out of 50 cases). The level of microsatellite instability was low in all samples; 244 therapeutically significant and oncogenic mutations in 84 genes were detected in 50 samples (median: 5 (1–11) mutations per sample). Level 1–2 pathogenic mutations were detected in 13 genes of 29 (58.0%) samples (in ≥ 1 gene in 13 cases (26.0%)), with a frequency of $\geq 10\%$ in the *FGFR3* (9 (18.0%)), *TSC1* (9 (18.0%)), *PIK3CA* (7 (14.0%)), *ERBB2* (6 (12.0%)) genes. Level 3–4 mutations were identified in 12 genes of 33 (66.0%) samples (in ≥ 1 gene in 15 (10.0%) cases), with a frequency of $\geq 10\%$ in the *KDM6A* (19 (38.0%)), *ARID1A* (12 (24.0%)) and *MDM2* (7 (14.0%)) genes. Oncogenic mutations were detected in 63 genes of 46 (92.0%) samples (in ≥ 1 gene in 37 (74.0%) cases), with a frequency of $\geq 10\%$ in the *TP53* (25 (50.0%)), *FGF4* (5 (10.0%)), *RB1* (6 (12.0%)), *CDKN1A*, *STAG2*, *FGF3*, *CCND1* genes (5 (10.0%) samples with mutations for each). Invasive *de novo* UC is associated with a higher incidence of high TMB compared with recurrent UC (71.9% vs. 38.9%, $p = 0.024$) and a higher frequency of mutations in the *PI3K* signaling pathway genes (46.8% vs. 16.7%, $p = 0.031$).

Conclusion: MIUC is characterized by high TMB and low frequency of microsatellite instability. The most common mutations providing potential therapeutic targets are alterations of the *FGFR3*, *TSC1*, *PIK3CA*, and *ERBB2* genes. *De novo* MIUC is associated with a higher frequency of high TMB and an increased frequency of mutations in the *PI3K* signaling pathway genes compared with invasive recurrence of non-muscle-invasive UC.

Keywords: muscle-invasive urothelial carcinoma, new generation sequencing, mutational profile

For citation: Khmelkova D.N., Volkova M.I., Gridneva Ya.V., et al. The mutational profile of muscle-invasive urothelial carcinoma and its association with the course of the disease. *Zlokachestvennie opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(3):17–28 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-054>

ВВЕДЕНИЕ

Уротелиальная карцинома (УК) способна развиваться из уротелия всех локализаций и склонна к опухолевой прогрессии с формированием мышечно-инвазивных опухолей, характеризующихся агрессивным течением, быстрым местно-распространенным ростом и метаста-

зированием. Неметастатическая мышечно-инвазивная УК (МИУК) является показанием к хирургической и лучевой эрадикации опухоли в сочетании с химиотерапией (ХТ). Метод выбора для лечения метастатической МИУК — ХТ, основанная на препаратах платины, альтернативой ХТ служит иммунотерапия (ИТ). Несмотря на использование стандартных методов лечения МИУК, его результаты

существенно расходятся даже в однородных по клинико-радиологическим характеристикам подгруппах пациентов, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к формированию лечебного плана.

Для разработки персонализированной тактики ведения этой тяжелой категории больных проводятся многочисленные исследования, направленные на выявление факторов прогноза и предикторов ответа на терапию противоопухолевыми препаратами. Одним из наиболее перспективных направлений является изучение молекулярно-генетических характеристик МИУК, способных прогнозировать течение заболевания и потенциал стандартного противоопухолевого лечения, а также направленных на выявление терапевтических мишеней в опухоли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Первичной целью проспективного исследования являлась оценка мутационного профиля МИУК путем выявления альтераций в дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислотах с помощью метода секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) с использованием панели из 523 генов. Вторичной целью было выделение потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии УК. Эксплоративные точки включали анализ взаимосвязей выявленных альтераций с морфологическими характеристиками, распространенностью и результатами лечения МИУК.

В исследовании использованы опухолевая ткань и медицинские данные 50 пациентов с МИУК. В опухолевых образцах с гистологически подтвержденной МИУК изучались альтерации в ДНК и РНК с помощью метода NGS с использованием панели из 523 генов, позволяющей выявлять однонуклеотидные замены (single nucleotide variants, SNV), малые инсерции и делеции (insertions and deletions, indels), вариации числа копий ДНК, включая крупные делеции и амплификации (copy number variations, CNV), транслокации (fusions), а также оценивать комплексные молекулярные биомаркеры — мутационную нагрузку (tumor mutational burden, TMB) и микросателлитную нестабильность (microsatellite instability, MSI).

В качестве биоматериала использованы образцы опухоли, фиксированные в формалине и залитые в парафин (парафиновые блоки). С парафиновых блоков сделаны гистологические срезы толщиной 5–10 мкм, из которых произведено выделение ДНК с помощью набора GeneJET FFPE DNA Purification Kit (ThermoFisher) и РНК с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen). Для проведения NGS отбирали образцы с концентрацией ДНК $\geq 0,5$ нг/мкл, измеренной с помощью набора Qubit™ dsDNA Quantitation, High Sensitivity (ThermoFisher), и с концентрацией РНК ≥ 4 нг/мкл, измеренной с помощью набора Qubit™ RNA High Sensitivity (HS) (ThermoFisher). Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора Illumina TruSight Oncology 500. Длину фрагментов готовых библиотек измеряли, используя TapeStation High Sensitivity DNA

ScreenTape Analysis (Agilent). Концентрацию библиотек оценивали с помощью набора Qubit™ dsDNA Quantitation, High Sensitivity (ThermoFisher). Секвенирование производили на приборах Illumina Novaseq 6000 и Illumina NextSeq 550.

Для биоинформатической обработки «сырых» данных секвенирования использовали программное обеспечение, предоставленное производителем [1]. Фильтрацию выявленных точечных генетических вариантов по каждому образцу осуществляли по следующим параметрам: 1) частота в контрольной популяционной выборке (gnomad v. 2.1.1 [2]) не более 5%; 2) расположение варианта в кодирующей части гена или в каноническом сайте сплайсинга (кроме вариантов, аннотированных в базе данных ClinVar [3] как патогенные или вероятно патогенные); 3) синонимичные замены исключали из анализа, за исключением патогенных и вероятно патогенных вариантов согласно ClinVar; 4) при фильтрации исключали варианты, аннотированные в ClinVar как доброкачественные или вероятно доброкачественные. Клиническую интерпретацию проводили в соответствии с международными клиническими рекомендациями по интерпретации данных NGS в онкологии [4]. Для оценки терапевтической значимости и категоризации нуклеотидных вариантов использовали онкологическую базу данных OncoKB (MSK's Precision Oncology Knowledge Base). К 1 уровню терапевтической значимости относили мутации, для которых имеются данные клинических исследований, подтверждающие их ассоциацию с ответом на терапию; ко 2 уровню — мутации, для которых существует достаточный объем доказательств их взаимосвязи с терапией вне рамок формальных клинических испытаний; к 3 уровню — мутации, характеризующиеся определенным, но недостаточным набором клинических доказательств их терапевтической значимости в отношении того или иного препарата; к 4 уровню — мутации, в отношении которых есть только биологические свидетельства их возможной связи с ответом на терапию. В отдельный класс онкогенных мутаций выделяли патогенные и вероятно патогенные варианты, не имеющие на данный момент терапевтического значения, в генах, ассоциированных с процессами канцерогенеза [5].

Результаты NGS и клиническая информация были формализованы в виде электронных таблиц с помощью специально созданного кодификатора и подвергнуты статистической обработке с применением блока статистических программ IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 48 (96,0%) пациентов опухоль локализовалась в мочевом пузыре, у 2 (4,0%) — в почечной лоханке. Медиана возраста — 72 (51–87) года, мужчин — 43 (86,0%), женщин — 7 (14,0%). Курильщики — 16 (32,0%). У всех больных верифицирована МИУК, выявленная *de novo* (T2–T4a — 32 (64,0%) пациента, включая 2 (4,0%) больных раком почечной лоханки) или развившаяся вследствие

опухолевой прогрессии первичного немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (Tis-T1–18 (36,0%) пациентов). Категория N расценена как N+ в 8 (16,0%) наблюдениях. Отдаленные метастазы диагностированы у 5 (10,0%) больных. В 6 (12,0%) образцах верифицирована УК low grade, в 44 (88,0%) — УК high grade. Сопутствующая carcinoma *in situ* (CIS) имела место в 4 (8,0%) случаях (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика и лечение больных уротелиальной карциномой
Table 1. Characteristics and treatment of patients with urothelial carcinoma

Параметр	Количество пациентов	
	N	%
Медиана возраста (разброс), годы	72 (51–87)	
Пол		
Мужской	43	86,0
Женский	7	14,0
Первичная локализация опухоли		
Мочевой пузырь	48	96,0
Почечная лоханка	2	4,0
Чистая уротелиальная карцинома	50	100,0
Грейд		
Low	6	12,0
High	44	88,0
Категория T		
Tis	1	2,0
Ta	3	6,0
T1	14	28,0
T2	27	54,0
T3	4	8,0
T4a	1	2,0
Категория N		
N0	42	84,0
N1	4	8,0
N2	2	4,0
N3	2	4,0
Категория M		
M0	45	90,0
M1	5	10,0
Лечение		
Радикальная нефруретерэктомия	2	4,0
Радикальная цистэктомия	25	50,0
Неoadъювантная химиотерапия	14	28,0
Адъювантная химиотерапия	2	4,0
Адъювантная иммунотерапия	1	2,0
Радикальная дистанционная лучевая терапия	9	18,0
Радиомодифицирующая химиотерапия	3	6,0
Противоопухолевая терапия	12	24,0
Химиотерапия + поддерживающая иммунотерапия	4	8,0
Химиотерапия	3	6,0
Иммунотерапия	6	12,0
Симптоматическое	2	4,0

Результаты NGS

Медиана мутационной нагрузки (ТМБ) в изученных образцах составила 10,9 (0,0–49,6) мутаций на 1 мегабазу генома (мут/Мб), при этом низкая ТМБ (< 10 мут/Мб) выявлена в 20 (40,0%), высокая (≥ 10 мут/Мб) — в 30 (60,0%) из 50 случаев.

Во всех 50 (100,0%) образцах уровень микросателлитной нестабильности оказался низким.

В 50 образцах выявлено 244 терапевтически значимых и онкогенных мутации в 84 генах (медиана — 5 (1–11) мутаций в образце). В структуре мутаций доминировали SNV — 142 (58,2%), при этом наибольшую частоту имели нуклеотидные замены С > Т — 45 (31,7%) из 142 и G > А — 26 (18,3%) из 142. Также выявлено 58 (23,8%) indel-мутаций, 42 (17,2%) амплификации в 15 генах и 2 (0,8%) транслокации с образованием фьюжн-генов *RPS6KB1-VMP1* и *TMPRSS2-ERG*. Наиболее частые амплификации наблюдались в генах *MDM2* (7 образцов (14%)), *CCND1*, *ERBB2*, *FGF3* и *FGF4* (по 5 образцов (10%)), реже встречались амплификации в *FGF19*, *MYCL* (по 3 образца (6%)) и *CCNE1* (2 образца (4%)). Амплификации в генах *ALK*, *AR*, *CDK4*, *FGF8*, *FGFR1*, *FGFR4* и *RAF1* встретились в 1 (2%) образце каждая.

Мутации в генах сигнального пути p53 (*ATRX*, *CCND1*, *CCNE1*, *CDK4*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2A*, *EP300*, *MDM2*, *RB1*, *TP53*) обнаружены в 39 (78,0%) (рис. 1), сигнального пути FGF/FGFR (*FGF3/4/8/19*, *FGFR1/3/4*) — в 18 (36,0%) (рис. 2), сигнального пути PI3K (*MTOR*, *PIK3CA*, *TSC1*) — в 18 (36,0%) (рис. 2), сигнального пути ERBB (*BRAF*, *ERBB2*, *HRAS*, *KRAS*,

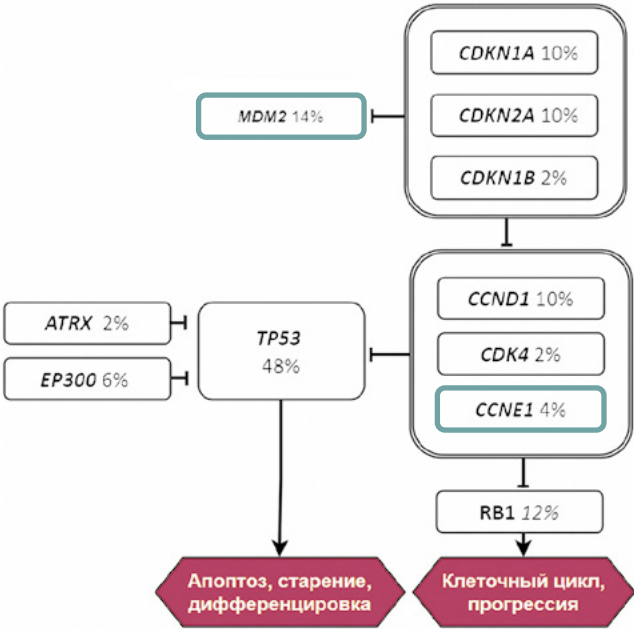


Рисунок 1. Частота генетических альтераций сигнального пути p53 (черная рамка — онкогенные мутации, зеленая рамка — мутации 3–4 уровня терапевтической значимости)

Figure 1. Frequency of genetic alterations in the p53 signaling pathway (black frame — oncogenic mutations, blue frame — mutations of 3–4 levels of therapeutic significance)

RASA1) — в 12 (24,0%) (рис. 2), сигнального пути *STAG2/IRF2* — в 6 (12,0%) образцах.

Патогенные мутации 1–2 уровня, обеспечивающие терапевтические мишени, были обнаружены в 29 (58,0%) из 50 образцов и включали альтерации 13 генов (в 1 гене — 17 (34,0%), в 2 генах — 9 (20,0%), в 3 генах — 3 (6,0%) образца). Наиболее часто (> 5% образцов) встречались мутации в генах *FGFR3* (9 (18,0%) образцов с мутациями), *TSC1* (9 (18,0%)), *PIK3CA* (7 (14,0%)), *ERBB2* (6 (12,0%)) и *CHEK2* (3 (6,0%)) (рис. 3).

Мутации 3–4 уровня были выявлены в 33 (66,0%) образцах и включали альтерации 12 генов (в 1 гене — 18 (36,0%), в 2 генах — 10 (20,0%), в 3 генах — 5 (10,0%)). Наиболее часто (> 5% образцов) встречались мутации в генах *KDM6A* (19 (38,0%) образцов с мутациями), *ARID1A* (12 (24,0%)), *MDM2* (7 (14,0%)) и *KRAS* (4 (8,0%)) (рис. 3).

Онкогенные драйверные мутации, не обеспечивающие терапевтическую мишень, выявлены в 46 (92,0%) образцах и включали альтерации 63 генов (в 1 гене — 9 (18%), в 2 — 10 (20%), в 3 — 13 (26%), в 4 генах — 5 (10%), в 5 генах — 8 (16%), в 7 генах — 1 (2,0%) образец). Наиболее часто (> 5% образцов) встречались мутации в генах *TP53* (25 (50,0%)), *RB1* (6 (12,0%)), *CCND1*, *CDKN1A*, *FGF3*, *FGF4*, *STAG2* (по 5 (10,0%) образцов с мутациями каждый), *CTNNB1*, *FAT1*, *FGF19*, *EP300*, *MYCL*, *PRKDC*, *RBM10* и *TERT* (по 3 (6,0%) образца с мутациями каждый) (рис. 3).

Результаты лечения

На этапе появления мышечной инвазии всем пациентам с раком мочевого пузыря выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП). Из 50 больных 25 (50,0%) подвергнуты радикальной цистэктомии (РЦЭ) (с неоадъювантной химиотерапией (НХТ) — 14 (28,0%), адъювантной химиотерапией (АХТ) — 2 (4,0%), адъювантной ИТ — 1 (2,0%)), 2 (4,0%) пациента — радикальной нефруретерэктомии, 9 (18,0%) больных получали дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) по радикальной программе (с радиомодифицирующей ХТ — 3 (6,0%)), в 12 (24,0%) случаях проводилась системная противоопухолевая терапия (ХТ с/без поддерживающей ИТ — 7 (14,0%), ИТ — 6 (12,0%)), в 2 (4,0%) наблюдениях противоопухолевое лечение не применялось (табл. 1).

Медиана наблюдения за всеми больными — 16,0 (1,0–290,0) месяцев. Частота полных патоморфологических ответов (pT0) после НХТ составила 35,7% (5 из 14 пациентов), частота полных ответов на ДЛТ — 66,7% (6 из 9 пациентов), частота объективных ответов (ЧОО) на НХТ или самостоятельную ХТ — 42,9% (9 из 21 пациента). Рецидивы развились у 7 (21,2%) пациентов, получивших радикальное лечение. Умерли 7 (14,0%) больных, в том числе от УК — 4 (8,0%) пациента. Однолетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) оперированных больных составила 77,7%, облученных пациентов — 53,3%. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) 12 пациентов на 1 линии самостоятельной противоопухолевой терапии

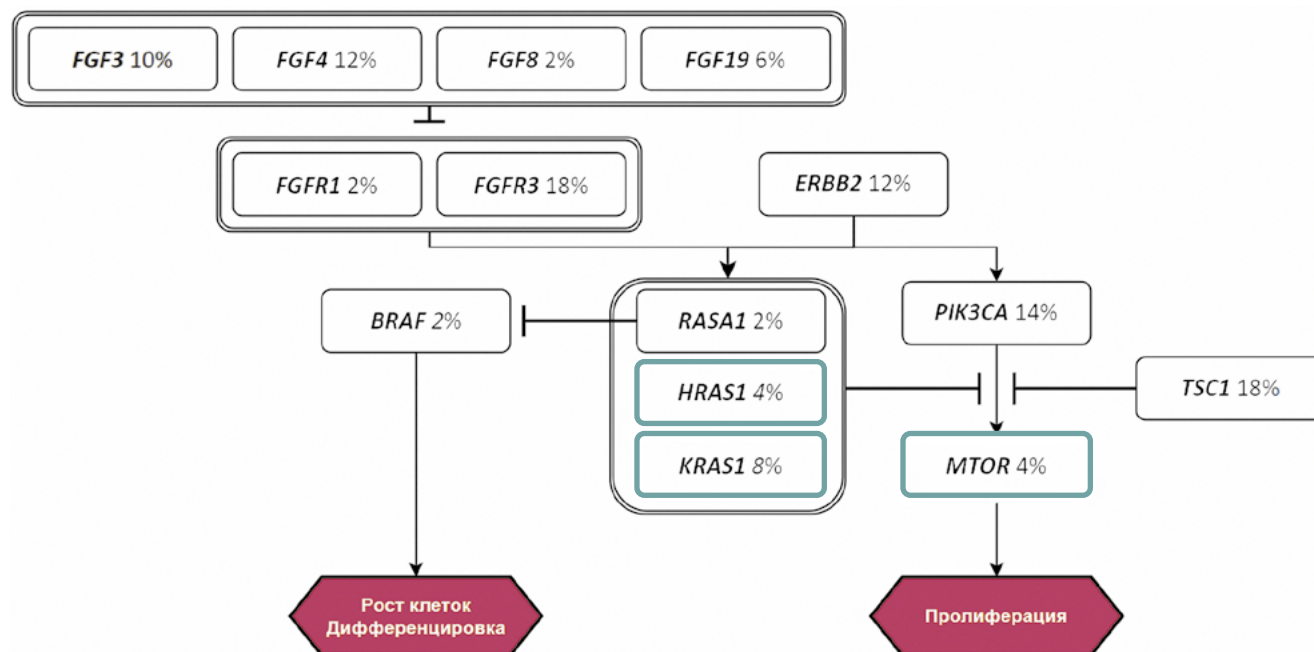


Рисунок 2. Частота генетических альтераций сигнальных путей FGF/FGFR, PI3K и ERBB2 (черная рамка — онкогенные мутации и мутации 1–2 уровня терапевтической значимости, зеленая рамка — мутации 3–4 уровня терапевтической значимости)

Figure 2. Frequency of genetic alterations in the FGF/FGFR, PI3K and ERBB2 signaling pathways (black frame — oncogenic mutations and mutations of 1–2 levels of therapeutic significance, green frame — mutations of 3–4 levels of therapeutic significance)

равнялась 8,4 месяца. Однолетняя опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) всех больных составила 65,8%.

Взаимосвязь мутационного статуса и течения опухолевого процесса

Проведен анализ потенциальной взаимосвязи TMB, частоты альтераций, выявленных в генах сигнальных путей (p53, ERBB, PI3K, FGF/FGFR и STAG2/IRF), мутаций, выявленных в $\geq 10\%$ образцов (в генах *FGFR3*, *TSC1*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *TP53*, *FGF4*, *RB1*, *KDM6A*, *ARID1A* и *MDM2*), с локализацией, первичной глубиной инвазии УК, ее грейдом, наличием CIS, появлением любых метастазов, а также эффективностью лечения (частота pT0 после НХТ, ЧОО на ХТ, выживаемость).

По сравнению с рецидивной МИУК опухоли с инвазией, выявленной *de novo*, характеризовались большей частотой высокой TMB (71,9% против 38,9% соответственно, $p = 0,024$). При этом, среди больных первичной МИУК отмечена большая доля пациентов с мутациями генов сигнального пути PI3K (46,8% против 16,7%, $p = 0,031$), в том числе — гена *TSC1* (25,0% против 5,6%, $p = 0,087$). При МИУК *de novo* по сравнению с рецидивным мышечно-инва-

зивным раком мочевого пузыря также отмечена большая частота амплификаций *FGF4* (1,8% против 0,0%, $p = 0,057$) и *CCND1* (15,6% против 0,0%, $p = 0,095$). Значимых различий структуры мутаций 1–2 уровня и 3–4 уровня между образцами МИУК *de novo* и рецидивной МИУК не выявлено ($p > 0,05$ для всех генов).

Отмечена тенденция к увеличению частоты мутаций генов сигнального пути FGF/FGFR при МИУК high grade по сравнению с МИУК low grade (40,5% против 0,0%, $p = 0,060$), преимущественно, за счет большей частоты альтераций *FGF4*.

При опухолях с сопутствующей CIS частота мутаций *RB1* составила 50,0% по сравнению с 8,7% при отсутствии CIS ($p = 0,066$).

Отмечена тенденция к большей частоте амплификаций гена *MDM2* при МИУК с метастазами по сравнению с неметастатическими опухолями (37,5% против 9,5% соответственно, $p = 0,071$).

При TMB ≥ 10 мут/МБ отмечена тенденция к снижению частоты pT0 после НХТ (с 66,7% до 12,5%, $p = 0,063$) и ЧОО на ХТ (с 60,0% до 21,4%, $p = 0,067$). Аналогично, при опухолях с мутациями генов сигнального пути PI3K частота



Рисунок 3. Частота и вид патогенных мутаций в 50 образцах мышечно-инвазивной УК

Figure 3. Frequency and type of pathogenic mutations in 50 samples of muscle-invasive UC

pT0 и ЧОО оказались ниже, чем при отсутствии данных мутаций (0,0% против 55,6% соответственно, $p = 0,063$).

ОСВ больных с патогенными мутациями *ERBB2* 1–2 уровня оказалась значимо ниже, чем у больных с диким вариантом данного гена (медиана 9,8 месяца против не достигнута, $p = 0,044$). Независимая значимость признака не подтверждена многофакторным анализом ($p = 0,542$).

Других взаимосвязей между мутационным статусом и течением МИУК не выделено.

ДИСКУССИЯ

В последние годы несколько крупномасштабных исследований на основе секвенирования полного экзома, а также ряд транскриптомных анализов позволили получить информацию о молекулярных изменениях и сигнальных путях, играющих роль в развитии УК, прокладывая путь для прецизионного лечения [6,7]. На основании полученных данных были выделены молекулярно-генетические классы УК, имеющие специфические морфологические характеристики и ассоциированные с различным прогнозом течения заболевания [8]. Кроме того, был выявлен ряд клинически значимых мутаций и разработана сигнатура АРОВЕС, отражающая ранние стадии онкогенеза УК [9]. Однако большинство исследований проводилось при НМИУК, в то время как распространенные формы заболевания, являющиеся основной причиной смерти пациентов с УК, остаются недостаточно изученными. Поскольку молекулярные характеристики меняются по мере прогрессирования опухолевого процесса, геномный ландшафт НМИУК может не соответствовать спектру генетических альтераций МИУК. Данные о генетическом профиле УК, находящейся на разных этапах естественного течения, могут способствовать оптимизации лечебных подходов. По некоторым данным, использование целенаправленной терапии, назначенной в соответствии с мишенями, выявленными с помощью метода NGS у тяжело предлеченных больных распространенной УК, позволяет добиться удовлетворительных результатов [10].

Мы провели исследование образцов первичной (64,0%) и рецидивной (36,0%) МИУК 50 больных с использованием метода NGS с помощью панели на 523 гена. Среди изученных опухолей доминировала МИУК high grade (88,0%), с первичной локализацией опухоли в мочевом пузыре (96,0%), без метастазов (84,0%).

Медиана ТМВ, отражающей общее количество мутаций в опухолевых клетках, составила 10,9 мут/Мб, что соответствует высокой мутационной нагрузке и полностью согласуется с ранее опубликованными данными анализа результатов NGS 199 образцов МИУК [11]. Высокая ТМВ ассоциирована с большим разнообразием неоантигенов в опухоли, создающим условия для активации противоопухолевого иммунного ответа и, как следствие, служащим возможным предиктором высокой эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек [12]. В ряде исследований отмечено значимое преимущество ИТ по сравнению

с ХТ, основанной на препаратах платины, в отношении БПВ у больных распространенной УК с высокой ТМВ [13,14]. В нашей серии наблюдений при ТМВ ≥ 10 мут/Мб отмечена тенденция к снижению частоты pT0 после НХТ ($p = 0,063$) и ЧОО на ХТ ($p = 0,067$). Это позволяет предположить, что высокая ТМВ является потенциальным предиктором низкой эффективности ХТ. Данный факт требует дальнейшего изучения.

Во всех наших образцах уровень микросателлитной нестабильности УК был низким, что соответствует ранее опубликованным данным [15].

Мутационный профиль инвазивной УК оказался очень разнообразным: мы выявили генетические альтерации, имеющие потенциальное клиническое значение, во всех изученных образцах, при этом выявлено 244 патогенных и онкогенных мутации в 84 генах (медиана — 5 мутаций в образце). Отмечена высокая частота альтераций генов, участвующих в регуляции клеточного цикла (*TP53*, *TSC1*, *CDKN1A*), альтераций, инактивирующих гены-супрессоры (*KDM6A*, *ARID1A*) и активирующих онкогены (*FGF/FGFR*, *PIK3CA*, *ERBB2*, *KRAS*), а также мутаций генов, кодирующих белки, вовлеченные в апоптоз (*TP53*, *RB1*), модификацию и регуляцию хроматина (*STAG2*, *EP300*, *TERT*, *CCND1*, *KDM6A*, *ARID1A*), транскрипцию (*MYCL*) и репарацию ДНК (*BRCA2*, *CHEK2*), а также генов, участвующих в клеточной адгезии (*CTNNB1*, *FAT1*) [6].

В нашей серии наблюдений выделены некоторые особенности генетического профиля отдельных групп опухолей. Так, отмечена большая насыщенность группы с первичной МИУК опухолями с высокой ТМВ ($p = 0,024$), альтерациями сигнального пути PI3K ($p = 0,031$) (в том числе — мутациями *TSC1*; $p = 0,087$), а также амплификациями *FGF4* ($p = 0,057$) и *CCND1* ($p = 0,095$) по сравнению с первичной НМИУК с опухолевой прогрессией в инвазивный рак. Выявлена тенденция к увеличению частоты мутаций генов сигнального пути FGF/FGFR при МИУК high grade по сравнению с low grade (40,5% против 0,0%, $p = 0,060$), преимущественно, за счет большей частоты амплификаций *FGF4*. Следует отметить, что частота мутаций *FGFR3*, по данным большинства авторов, снижается по мере увеличения категории Т и степени УК [16]. Возможно, нам не удалось проследить данную закономерность в связи с ожидаемо низкой долей МИУК low grade, а первичные НМИУК могли изменить свой мутационный профиль в процессе прогрессирования в инвазивный рак. Отмечена тенденция к увеличению доли образцов с мутациями *RB1* в опухолях с сопутствующей CIS ($p = 0,066$). Амплификации *MDM2* были ассоциированы с большей частотой метастатических форм УК по сравнению с диким вариантом данного гена ($p = 0,071$). Полученные данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения в крупных исследованиях.

Выявленные нами мутации приводят к нарушениям передачи сигнала по ряду канонических путей. Цепь регуляции клеточного цикла p53 оказалась инактивирована в 78% наблюдений с частотой мутаций гена *TP53*, достигшей 48%, и гена *RB1*, составившей 12%. Несколько реже,

с частотой 10%, выявлялись мутации *CDKN1A* и *CCND1*. Также в < 10% образцов выявлены патогенные мутации других генов данного сигнального пути, включая *CDKN2A*, *CDK4*, *CCNE1*, *ATRX*, *EP300*. Амплификации *MDM2*, являющегося антагонистом *TP53*, выявлены в 14% образцов (рисунок 2).

Наши данные согласуются с результатами NGS при МИУК, полученными другими исследователями. Согласно опубликованным данным, альтерации пути p53 регистрируются у 89% больных МИУК [7]. Ключевые инактивирующие мутации генов опухолевой супрессии *TP53* и *RB1* являются частым событием при распространенной УК и встречаются с частотой 44–57% и 17–26% соответственно [6,7,11,17]. Мутации генов опухолевой супрессии *CDKN1A/1B/2A* выявляются в 9–23% образцов МИУК [7,17], гена-регулятора клеточного цикла *CCND1* — в клетках 10% всех УК [18].

Мутации пути регуляции клеточного цикла p53 имеют негативное влияние на прогноз заболевания [11]. На данный момент альтерации генов сигнального пути p53 не представляют терапевтической мишени, но потенциально могут влиять на выбор терапевтических подходов. Так, в небольшом ретроспективном исследовании Jindal T. (n = 29) при наличии патогенных мутаций *TP53* и *MDM2* отмечено увеличение ЧОО на терапию конъюгатом энфортумабом ведотином, имеющим доказанную эффективность при мультирезистентной УК [19]. Амплификация *CCND1* в исследовании I/II фазы оказалась ассоциирована с увеличением частоты pT0 у пациентов с МИУК, получавших ингибитор CDK4/6 абемациклиб в неоадьювантном режиме [20].

Альтерации генов сигнального пути фактора роста фибробластов (FGF), задействованного в клеточной пролиферации, дифференцировке, миграции и ангиогенезе, характерны для УК, при этом МИУК характеризуется меньшей частотой мутаций *FGF/FGFR* (36% наших образцов) по сравнению с НМИУК (62–81%) [21–23]. Мы выявили мутации генов лигандов (*FGF3/4/8/19*) и рецепторов FGF (*FGFR1/3/4*), при этом чаще всего регистрировались альтерации *FGFR3* (18%), *FGF4* (12%) и *FGF3* (10%). Другие альтерации имели место в < 10% образцов. Это согласуется с ранее опубликованными данными. Так, в мета-анализе результатов NGS УК (n = 916) частота мутаций *FGFR3* составила 11,5% [16]. В исследовании 126 образцов УК альтерации *FGFR1* были выявлены в 7% случаев [24]. Активирующие таргетные альтерации гена *FGFR3*, вызывающие лиганд-независимую димеризацию рецептора и активацию передачи сигнала клеточной пролиферации и выживания, включают SNV *FGFR3* (R248C, S249C, G370C, Y373C), составляющие до 90% всех точечных мутаций, и транслокации/химеры *FGFR3:TACC3*, *FGFR3:BAIAP2L1*, *FGFR2:CASP7* и *FGFR2:BICC1*, составляющие 2–8% всех аббераций *FGFR3*. Таргетные мутации предоставляют мишень для терапии *FGFR*-ингибитором эрдафитинибом, имеющем доказанную эффективность при УК, резистентной к ИТ [25]. В нашей серии таргетная альтерация *FGFR3* обнаружена в 8 (16%) образцах.

Сигнальный путь FGF/FGFR наряду с *ERBB2* активирует цепь передачи RAS-MAPK, и, возможно, PI3K/AKT [26]. Альтерации взаимосвязанных сигнальных путей PI3K и *ERBB2* выявлены в 36% и 20% образцов МИУК наших

пациентов. При этом самыми частыми являлись мутации *TSC1* (18%), *PIK3CA* (14%) и *ERBB2* (12%); мутации других генов (*RASA1*, *BRAF*, *MTOR*) выявлялись с частотой < 5%. Также зарегистрированы мутации 3–4 уровней генов *KRAS* (8%) и *HRAS* (4%) (рис. 3).

Полученные нами результаты соответствуют опубликованным данным. Частота мутаций гена опухолевой супрессии *TSC1* в серии из 412 образцов МИУК составила 14% [7]. Инактивирующие мутации *TSC1* потенциально могут быть ассоциированы с повышенной чувствительностью к ингибиторам mTOR, что пока не находит убедительного подтверждения. В корзинном исследовании зверолимуса при злокачественных опухолях с мутациями генов пути mTOR у 1 пациента из 6 с УК был зарегистрирован объективный ответ [27]. В другом исследовании (n = 41) ингибитор mTOR1/2 сапасертиб оказался неэффективен при УК с таргетными мутациями [28].

PIK3CA кодирует каталитически активную субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и является ключевым звеном пути PI3K, который регулирует ряд важнейших клеточных функций, включая клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку, подвижность и выживание [29]. Активирующие мутации *PIK3CA* выявляют в 20–25% случаев всех УК [30]. Частота мутаций *PIK3CA* в образцах 218 УК с метастазами, изученных в коллаборативном исследовании Bladder Cancer Advocacy Network, составила 14% [6], в серии из 35 МИУК, описанной Ross J.S. (2014), — 26% [17]. Активирующие мутации *PIK3CA* потенциально могут служить предиктором эффективности ингибиторов PI3K и белков нисходящего сигнального пути (mTOR/AKT). В настоящее время проводятся исследования ингибиторов mTOR второго поколения, а также анти-PI3K и AKT агентов при УК.

Нельзя исключить негативное влияние альтераций сигнальной цепи PI3K на эффективность ХТ. В нашей серии наблюдений при опухолях с патогенными мутациями генов сигнального пути PI3K частота pT0 и ЧОО на ХТ оказались ниже, чем при отсутствии данных мутаций (p = 0,063). Напротив, Patel V.G. (2016) не удалось однозначно доказать негативное влияние мутационного статуса *PIK3CA* на прогноз больных МИУК, получавших НХТ перед радикальной цистэктомией [31]. В объединенном анализе 5 рандомизированных исследований рака молочной железы (n = 967, HER2+) отмечено значимое снижение частоты pT0 после НХТ при опухолях с мутантным *PIK3CA* по сравнению с опухолями дикого типа [32]. Необходимо дальнейшее изучение предиктивной и прогностической роли мутационного статуса сигнального пути PI3K при УК.

В когорте из 4069 пациентов с УК мутации *ERBB2* были выявлены в 9,2% случаев. Частота альтераций была выше у мужчин (p < 0,001), а также при локализации первичной опухоли в мочевом пузыре (p = 0,04). Наиболее распространенными мутациями *ERBB2* были S310F/Y (51,4%) и I767M [33]. *ERBB2* кодирует рецепторную тирозинкиназу HER2. Гиперэкспрессия и/или амплификация *ERBB2* при УК связана с неблагоприятными морфологическими характеристиками опухоли и плохим прогнозом [34]. В нашей серии наблюдений ОСВ больных с патогенными мутациями

ERBB2 оказалась ниже, чем у больных с диким вариантом этого гена. Патогенные мутации *ERBB2* предоставляют мишень для HER2-таргетной терапии. Конъюгат антитела и HER2-таргетного препарата трастузумаб дерукстекан в когорте УК (n = 41) корзинного исследования продемонстрировал высокую ЧОО у пациентов с резистентными опухолями, имеющими иммуногистохимически подтвержденную гиперэкспрессию HER2 (3+ и 2+) [35]. В другом исследовании трастузумаб дерукстекан в комбинации с ниволумабом показал обнадеживающую эффективность при HER2-позитивной УК [36]. Данных о влиянии мутационного статуса на эффективность HER2-таргетной терапии УК нет. В ряде исследований подтверждена прямая корреляция HER2-статуса и мутационного статуса *ERBB2* в образцах УК, но в ходе дальнейших исследований надо принимать во внимание расхождения результатов иммуногистохимических и цитогенетических данных [37].

В нашей серии наблюдений частым событием являлись альтерации генов-регуляторов хроматина *KDM6A* (38%) и *ARID1A* (24%), возможно, обладающих супрессивным действием на УК. Некоторые исследователи отмечали, что данные мутации являются взаимоисключающими [17], что не нашло подтверждения в нашей работе. Инактивирующие мутации *ARID1A* присутствуют примерно в 20% УК и потенциально могут служить критерием селекции кандидатов для противоопухолевой терапии. Гистонметилтрансфераза EZH2-онкоген-активатор PI3K, функционально противостоящий *ARID1A*. *In vitro* и *in vivo* продемонстрировано повышение чувствительности УК с мутантным геном *ARID1A* к ингибитору EZH2 с или без ингибитора PI3K [38]. Исследования ингибиторов EZH2 при УК продолжаются.

По некоторым данным, мутации *KDM6A* ассоциированы с благоприятными морфологическими характеристиками

УК [39]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что мутации *KDM6A* ассоциированы со снижением инфильтрации опухоли Т-клетками, что может свидетельствовать о потенциальном снижении эффективности ИТ при УК с инактивирующими мутациями данного гена [40,41]. Утрата функции *KDM6A* индуцирует эпигенетическую стимуляцию роста опухоли, обусловленную ATF3 (активирующим транскрипционным фактором 3), что создает потенциальную терапевтическую мишень, нуждающуюся в дальнейшем изучении [42].

ВЫВОД

Подводя итог, можно сказать, что выявление потенциальных мишеней и разработка целенаправленной противоопухолевой терапии при распространенной УК представляет большой научный и практический интерес. Геномное профилирование с диагностическим анализом характеристик УК на основе NGS позволило выявить большое разнообразие генетических альтераций, связанных с закономерностями естественного течения опухолевого процесса, позволяющих прогнозировать эффективность универсальных подходов к лечению, а также предоставляющих терапевтические мишени для таргетных препаратов с различным механизмом действия, включая агенты с доказанной эффективностью при УК, других злокачественных опухолях, а также находящихся на разных этапах клинической разработки.

Исследование проводится в рамках проекта Московского центра инновационных технологий в здравоохранении №2002–32/23.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://support.illumina.com/content/dam/illumina/support/documents/documentation/software_documentation/trusight/trusight-oncology500/trusight-oncology-500-local-app-v2.2-user-guide-1000000137777-01.pdf
2. Gudmundsson S., Singer-Berk Мю, Watts N.A., et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum Mutat* 2022;43(8):1012–1030. <https://doi.org/10.1002/humu.24309>
3. ClinVar aggregates information about genomic variation and its relationship to human health. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
4. Li M.M., Datto M., Duncavage E.J., et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19(1):4–23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
5. Chakravarty D., Gao J., Phillips S.M., et al. OncoKB: A precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol* 2017;2017:PO.17.00011. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011>
6. Damrauer J.S., Beckabir W., Klomp J., et al. Collaborative study from the Bladder Cancer Advocacy Network for the genomic analysis of metastatic urothelial cancer. *Nat Commun* 2022;13(1):6658. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33980-9>
7. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H., et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2018;174(4):1033. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.036>
8. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y., et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–433. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006>

9. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: The catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D941–D947. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1015>
10. Abu-Hashish H., Browne R., Zhu X. The impact of next generation sequencing on the management of urothelial cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl):e16576–e16576. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16576
11. Nassar A.H., Umeton R., Kim J., et al. Mutational analysis of 472 urothelial carcinoma across grades and anatomic sites. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2458–2470. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3147>
12. Klempner S.J., Fabrizio D., Bane S., et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for response to immune checkpoint inhibitors: a review of current evidence. *Oncologist* 2020;25(1):e147–e159. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0244>
13. Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D., et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1574–1588. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30541-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30541-6)
14. Graf R.P., Fisher V., Huang R.S.P., et al. Tumor mutational burden as a predictor of first-line immune checkpoint inhibitor versus carboplatin benefit in cisplatin-unfit patients with urothelial carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2022;6:e2200121. <https://doi.org/10.1200/PO.22.00121>
15. Chandran E.B.A., Iannantuono G.M., Atiq S.O., et al. Mismatch repair deficiency and microsatellite instability in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Oncol* 2024;3(1):e000335. <https://doi.org/10.1136/bmjonc-2024-000335>
16. Neuzillet Y., Paoletti X., Ouerhani S., et al. A meta-analysis of the relationship between *FGFR3* and *TP53* mutations in bladder cancer. *PLoS ONE* 2012;7(12):e48993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048993>
17. Ross J.S., Wang K., Al-Rohil R.N., et al. Advanced urothelial carcinoma: next-generation sequencing reveals diverse genomic alterations and targets of therapy. *Mod Pathol* 2014;27(2):271–80. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.135>
18. Lin Y., Cheng A., Solanki M., et al. Amplification of *CCND1* in urothelial carcinoma. *J Assoc Genet Technol* 2022;48(1):4–9
19. Jindal T., Zhu X., Bose R., et al. Somatic alterations of *TP53* and *MDM2* associated with response to enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer. *Front Oncol* 2023;13:1161089. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1161089>
20. Faltas B.M., Osman M., Evans M.G., et al. CLONEVO: Preoperative abemaciclib for cisplatin-ineligible muscle-invasive bladder cancer (MIBC) with molecular response assessment. *J Clin Oncol* 2025;43(16_suppl):Abstract 4520. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.4520
21. Hurst C.D., Cheng G., Platt F.M., et al. Stage-stratified molecular profiling of non-muscle-invasive bladder cancer enhances biological, clinical, and therapeutic insight. *Cell Rep Med* 2021;2(12):100472. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100472>
22. Гриднева Я.В., Хмелькова Д.Н., Волкова М.И., и др. Опыт исследования образцов уротелиальной карциномы с помощью панели секвенирования нового поколения на 523 гена. *Современная онкология* 2024;26(4):489–494. <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.4.203018>
Gridneva Ya.V., Khmelkova D.N., Volkova M.I., et al. Experience of next-generation sequencing in urothelial carcinoma specimens with panel for 523 genes. *Journal of Modern Oncology* 2024;26(4):489–494 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/18151434.2024.4.203018>
23. Mysza A., Ciesla M., Siekierzynska A., et al. Predictive molecular biomarkers of bladder cancer identified by next-generation sequencing-preliminary data. *J Clin Med* 2024;13(24):7701. <https://doi.org/10.3390/jcm13247701>
24. Helsten T., Elkin S., Arthur E., et al. The *FGFR* landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):259–67. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3212>
25. Loriot Y., Necchi A., Park S.H., et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>
26. Knowles M.A. *FGFR3* – a central player in bladder cancer pathogenesis? *Bladder Cancer* 2020;6:1–21. <https://doi.org/10.3233/BLC-200373>
27. Adib E., Klonowska K., Giannikou K., et al. Phase II clinical trial of everolimus in a pan-cancer cohort of patients with mTOR pathway alterations. *Clin Cancer Res* 2021;27(14):3845–3853. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4548>
28. Bellmunt J., Maroto P., Bonfill T., et al. Dual mTOR1/2 inhibitor sapanisertib (FTH-003/TAK-228) in combination with weekly paclitaxel in patients with previously treated metastatic urothelial carcinoma: a phase II open-label study. *Clin Genitourin Cancer* 2024;22(5):102123. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102123>
29. Janku F., Tsimberidou A.M., Garrido-Laguna I. *PIK3CA* mutations in patients with advanced cancers treated with *PI3K/AKT/mTOR* axis inhibitors *Mol Cancer Ther* 2011;10(3):558–565. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0994>
30. Durinck S., Moreau Y., Kasprzyk A., et al. BioMart and Bioconductor: a powerful link between biological databases and microarray data analysis. *Bioinformatics* 2005;21(16):3439–3440. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti525>

31. Patel V.G., McBride R.B., Lorduy A.C., et al. Prognostic significance of *PIK3CA* mutation in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma (UC). *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):e16002. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e16002
32. Loibl S., Majewski I., Guarneri V., et al. *PIK3CA* mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary *HER2*-positive breast cancer: Pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol* 2016;27(8):1519–25. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw197>
33. Machaalani M., Zarif T.E., Stockhammer P., et al. *ERBB2* mutations and association with molecular phenotype in urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl):4590. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4590
34. Soria F., Moschini M., Haitel A., et al. *HER2* overexpression is associated with worse outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) *World J Urol* 2017;35(2):251–259. <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1871-x>
35. Wysocki P.J., Jung K.H., Oh D.-Y., et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with *HER2*-expressing solid tumors: Results from the bladder cohort of the DESTINY-PanTumor02 (DP-02) study. *J Clin Oncol* 2024;42(16_suppl):4565. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4565
36. Hamilton E., Galsky M.D., Ochsenschlaeger S., et al. Trastuzumab deruxtecan with nivolumab in *HER2*-expressing metastatic breast or urothelial cancer: analysis of the phase Ib DS8201-A-U105 study. *Clin Cancer Res* 2024;30(24):5548–5558. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1513>
37. Zimpfer A., Kdimati S., Mosig M., et al. *ERBB2* Amplification as a predictive and prognostic biomarker in upper tract urothelial carcinoma. *Cancers (Basel)* 2023;15(9):2414. <https://doi.org/10.3390/cancers15092414>
38. Rehman H., Chandrashekar D.S., Balabhadrapatruni C., et al. *ARID1A*-deficient bladder cancer is dependent on *PI3K* signaling and sensitive to EZH2 and *PI3K* inhibitors. *JCI Insight* 2022;7(16):e155899. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155899>
39. Gui Y., Guo G., Huang Y., et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43(9):875–878. <https://doi.org/10.1038/ng.907>
40. Andricovich J., Perkail S., Kai Y., et al. Loss of KDM6A activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors. *Cancer Cell* 2018;33(3):512–526.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.003>
41. Chen X., Lin X., Pang G., et al. Significance of KDM6A mutation in bladder cancer immune escape. *BMC Cancer* 2021;21(1):635. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08372-9>
42. Qiu H., Makarov V., Bolzenius J.K., et al. KDM6A loss triggers an epigenetic switch that disrupts urothelial differentiation and drives cell proliferation in bladder cancer. *Cancer Res* 2023;83(6):814–829. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-1444>

ВКЛАД АВТОРОВ

Д. Н. Хмелькова: биоинформатическая обработка и интерпретация данных секвенирования нового поколения, анализ данных, написание текста статьи;
М. И. Волкова: анализ данных, написание текста статьи;
Я. В. Гриднева, В. Н. Галкин: сбор клинического материала, написание текста статьи;
К. А. Благодатских, И. В. Миронова: секвенирование нового поколения, написание текста статьи;
А. Б. Семенова, А. А. Вещевайлов, С. А. Бондарев, А. В. Бабкина: гистологическое исследование образцов опухолевой ткани, написание текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Хмелькова Дарья Николаевна
<https://orcid.org/0000-0002-4673-1031>
Волкова Мария Игоревна
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Гриднева Яна Владимировна
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>
Благодатских Константин Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-8732-0300>

AUTHORS' CONTRIBUTION

D. N. Khmelkova: bioinformatics processing and interpretation of next-generation sequencing data, data analysis, writing the article;
M. I. Volkova: data analysis, writing the article;
Ya. V. Gridneva, V. N. Galkin: collection of clinical material, writing the article;
K. A. Blagodatskikh, I. V. Mironova: next-generation sequencing, writing the article;
A. B. Semenova, A. A. Veshchevailov, S. A. Bondarev, A. V. Babkina: histological examination of tumor tissue samples, writing the article.

ORCID OF AUTHORS

Khmelkova Daria Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0002-4673-1031>
Volkova Maria Igorevna
<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>
Gridneva Yana Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>
Blagodatskikh Konstantin Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-8732-0300>

Семенова Анна Борисовна

<https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Вещевайлов Александр Александрович

<https://orcid.org/0009-0003-4372-6135>

Бабкина Александра Владимировна

<https://orcid.org/0000-0001-5485-5803>

Бондарев Сергей Анатольевич

<https://orcid.org/0009-0000-6205-3106>

Галкин Всеволод Николаевич

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 23.07.2025,
принята к публикации 01.09.2025

Semenova Anna Borisovna

<https://orcid.org/0000-0002-8433-0837>

Veshchevaylov Alexander Alexandrovich

<https://orcid.org/0009-0003-4372-6135>

Babkina Alexandra Vladimirovna

<https://orcid.org/0000-0001-5485-5803>

Sergey Anatolyevich Bondarev

<https://orcid.org/0009-0000-6205-3106>

Vsevolod Nikolaevich Galkin

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

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 23 July 2025.

Accepted for publication 01 September 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-049>

Результаты проспективного одноцентрового рандомизированного исследования роли неоадъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных III стадией рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5 баллов)

М.А. Данилова¹, Н.Н. Семёнов¹, М.А. Данилов¹, А.В. Леонтьев^{1,2}, Г.Г. Саакян¹, В.А. Алиев¹, П.С. Феоктистова¹, В.В. Цвиркун¹

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

² НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет „Синергия“»; Россия, 129090 Москва, Мещанская ул., 9/14, стр. 1

Контакты: Данилова Маргарита Алексеевна danilova.ma856@yandex.ru

Цель исследования: Оценить влияние неоадъювантной химиотерапии (НеоАХТ) на результаты лечения III стадии рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5).

Материалы и методы: В проспективное одноцентровое рандомизированное исследование в МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ включено 108 пациентов, разделенных на две группы: группа НеоАХТ (n = 54) и группа первичной хирургии (n = 54). В группе НеоАХТ проводили лечение по схемам CapOX (4 курса) или FOLFOX6 (6 курсов) с последующим оперативным вмешательством. Оценивались непосредственные результаты хирургического вмешательства (длительность операции, интраоперационная кровопотеря, частота конверсии, частота послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo, количество койко-дней), результаты морфологического исследования, токсичность и завершенность проведенного химиотерапевтического этапа лечения.

Результаты: НеоАХТ не оказала негативного влияния на хирургические исходы: медиана длительности операции составила 180 минут, медиана послеоперационного койко/дня — 8,7, интраоперационная кровопотеря — 50–100 мл в обеих группах. В группе НеоАХТ выявлено значимое увеличение частоты конверсии из лапароскопии в лапаротомию ($p = 0,046$). Частота послеоперационных осложнений 3a-b по Clavien-Dindo — 4,2 и 3,8% соответственно ($p = 1$). При сравнении клинической и патоморфологической стадии опухоли после НеоАХТ отмечено значимое увеличение частоты выявления pN0 ($p < 0,001$), уменьшение частоты выявления лимфоваскулярной инвазии ($p < 0,001$), выраженное уменьшение частоты выявления pT4b ($p = 0,053$), pN2 ($p = 0,06$). Частота назначения адъювантной химиотерапии в группе НеоАХТ была значительно ниже: 44,7% пациентов получали АХТ 6 месяца против 66,7% пациентов в группе первичной хирургии, $p = 0,029$.

Заключение: НеоАХТ не увеличивает частоту хирургических осложнений, но способствует снижению стадии и, как следствие, сокращению объема адъювантной химиотерапии. Включение в исследование пациентов 4–5 баллов по Node-RADS позволяет снизить риск завышения стадии при отборе на неоадъювантную терапию с 25–33% до 8%.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, III стадия, неоадъювантная химиотерапия, адъювантная химиотерапия, хирургическое лечение, Node-RADS

Для цитирования: Данилова М.А., Семёнов Н.Н., Данилов М.А. и соавт. Результаты проспективного одноцентрового рандомизированного исследования роли неоадъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных III стадией рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5 баллов). Злокачественные опухоли 2025;15(3):29–39. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-049>

Results of a prospective single-center randomized study on the role of neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of patients with stage III colon cancer (Node-Rads scores 3–5)

M. A. Danilova¹, N. N. Semenov¹, M. A. Danilov¹, A. V. Leontev^{1,2}, G. G. Saakyan¹, V. A. Aliev¹, P. S. Feoktistova¹, V. V. Tsvirkun¹

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

² Moscow Financial and Industrial University “Synergy”; Build. 1, 9/14 Meshchanskaya St., Moscow 129090, Russia

Contacts: Danilova Margarita Alekseevna danilova.ma856@yandex.ru

Background: The optimal treatment strategy for patients with stage III colon cancer remains a subject of active research. While adjuvant chemotherapy (ACT) following surgery is the current standard, the potential role of neoadjuvant chemotherapy (NeoACT) in improving treatment outcomes is increasingly being investigated.

Objective: To evaluate the impact of neoadjuvant chemotherapy (NeoACT) on surgical outcomes in patients with stage III colon cancer (Node-RADS scores 3–5).

Materials and methods: A prospective, single-center, randomized clinical trial included 108 patients divided into two groups: NeoACT (n = 54) and primary surgery (n = 54). Patients in the NeoACT group received chemotherapy using either the CapOX regimen (4 cycles) or FOLFOX6 (6 cycles), followed by surgery. Surgical outcomes (operation duration, intraoperative blood loss, conversion rate, postoperative complications according to Clavien-Dindo, and length of hospital stay) and pathological findings were analyzed.

Results: NeoACT did not adversely affect surgical outcomes. The median operation time was 180 minutes, and the median hospital stay was 8.7 days. Intraoperative blood loss was 50–100 ml in both groups. A statistically significant increase in conversion from laparoscopy to laparotomy was observed in the NeoACT group ($p = 0.046$). The rates of Clavien-Dindo grade 3a — b complications were 4.2% and 3.8%, respectively ($p = 1$). NeoACT resulted in a higher rate of pN0 ($p < 0.001$), reduced incidence of pT4b ($p = 0.053$) and pN2 ($p = 0.06$), and lower presence of lymphovascular invasion ($p < 0.001$). Only 59.3% of patients in the NeoACT group required 3 months of ACT, compared to 71.2% of patients in the primary surgery group who received 6 months ($p < 0.001$).

Conclusion: NeoACT does not increase the rate of postoperative complications and contributes to tumor downstaging, leading to reduced need for adjuvant chemotherapy. The inclusion of patients with Node-RADS scores 4–5 minimized the risk of overtreatment from 25% to 8%.

Keywords: colon cancer, stage III, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, surgical treatment, Node-RADS

For citation: Danilova M.A., Semenov N.N., Danilov M.A., et al. Results of a prospective single-center randomized study on the role of neoadjuvant chemotherapy in the combined treatment of patients with stage III colon cancer (Node-Rads scores 3–5). *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(3):29–39 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-049>

ВВЕДЕНИЕ

Золотым стандартом лечения больных раком ободочной кишки III стадии является хирургическое вмешательство с последующим проведением адъювантной химиотерапии (АХТ). Характер и длительность АХТ варьирует в зависимости от биологии опухоли, прогностически неблагоприятных факторов и стадии заболевания, продолжаясь от 3 до 6 месяцев [1]. Рандомизированные исследования, такие как FOXTROT, OPTICAL и др., посвященные неoadъювантной химиотерапии (НеоАХТ) рака ободочной кишки II и III стадии доказали безопасность НеоАХТ, а также достоверное снижение стадии первичной опухоли [2–5]. В мета-анализе, посвященном НеоАХТ локализованного рака ободочной кишки, Davey M. G. и соавт. (2023 г.) отметили улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [6]. Однако во всех приведенных исследованиях указывают на невысокую диагностическую точность компьютерной томографии (КТ) в предоперационном стадировании, что может приводить к значимому проценту перелечивания пациентов при назначении НеоАХТ. В исследовании PRODIGE 22 в контрольной группе выявлено завышение стадии в 33% случаев, FOXTROT — 25% [7,2]. При изучении специфичности КТ в определении N-статуса опухоли последняя достигала лишь 53–62% [8,9]. Ранее применение системы Node-RADS для оценки лимфатических узлов показало повышение специфичности КТ при раке мочевого пузыря, легких, предстательной

железы [10–13]. При колоректальном раке нами проведено исследование у 75 пациентов с диагнозом рак ободочной кишки, которое продемонстрировало повышение достоверности диагностики N-статуса до 90%, что позволяет с большей точностью отбирать пациентов для НеоАХТ [14].

Цель исследования: оценить влияние неоАХТ на результаты хирургического лечения больных III стадией рака ободочной кишки (Node-Rads 3–5).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведенное проспективное одноцентровое рандомизированное исследование одобрено локальным этическим комитетом Московского Клинического Научно-практического Центра им. А.С. Логинова Департамента Здравоохранения Москвы от 10.10.2022 г., протокол №11, согласно которому пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование.

Критерии включения:

- возраст от 18 лет;
- морфологически верифицированная аденокарцинома ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки;
- отсутствие отдаленного метастазирования;
- оценка по шкале ECOG 0–2;
- оценка по шкале Node-RADS 3–5 баллов;

- нормальные показатели формулы крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 10 \text{ г/дл}$);
- нормальные биохимические показатели (общий билирубин $< 21 \text{ мкмоль/л}$, АСТ $< 40 \text{ Ед/л}$, АЛТ $< 41 \text{ Ед/л}$, ЩФ $< 150 \text{ Ед/л}$, клиренс креатинина $> 60 \text{ мл/мин}$);
- согласие на адекватные меры контрацепции у женщин детородного возраста;
- отсутствие признаков беременности при тест-анализе мочи.

Критерии исключения:

- отдаленное метастазирование;
- наличие сопутствующих заболеваний, препятствующих проведению химиотерапии и выполнению операции;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты с признаками кишечной непроходимости допускались к участию в исследовании после формирования превентивной стомы или стентирования стенозированной опухоли кишки.

Всем пациентам выполняли КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ малого таза при локализации опухоли в области ректосигмоидного отдела толстой кишки для исключения распространения опухоли на прямую кишку, оценку соматического статуса пациента при помощи дополнительных инструментальных методов диагностики и оценку анестезиологического риска по шкале ASA. Определение молекулярных маркеров (MSI,

KRAS, NRAS, BRAF, HER2) не являлось обязательным для включения пациента в исследование.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентов, соответствующих критериям включения, рандомизировали на две группы в соотношении 1:1 методом простой рандомизации: группа неoadъювантной химиотерапии и группа первичной хирургии (рис. 1).

В группе неoadъювантной химиотерапии проведено лечение по схеме CapOX 4 курса или FOLFOX6–6 курсов. После проведения терапии выполняли КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием с последующим оперативным вмешательством при отсутствии признаков прогрессирования и отдаленного метастазирования. По результатам оперативного вмешательства определяли стадию заболевания в соответствии с результатами патоморфологического исследования, оценивали регресс опухоли по шкале Ryan. После оперативного вмешательства АХТ продолжали по прежней схеме на три месяца в случае выявления pN2 или pT4b.

В группе первичной хирургии первым этапом лечения выполнялось хирургическое вмешательство с последующим изучением операционного материала и определением дальнейшей тактики лечения. При II стадии и отсутствии признаков неблагоприятного прогноза пациенты направлялись на динамическое наблюдение. При II стадии высокого риска химиотерапия назначалась на 3 месяца в режиме

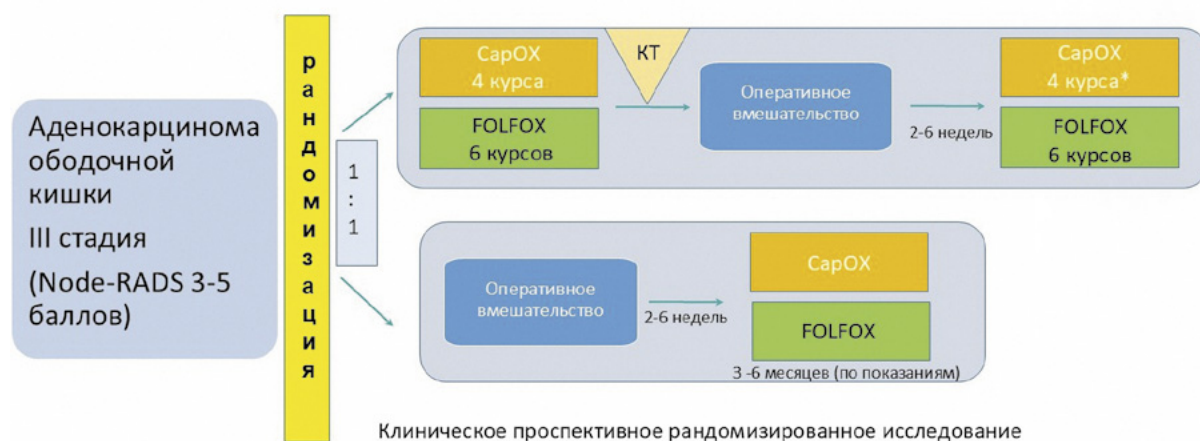


Рисунок 1. Дизайн исследования

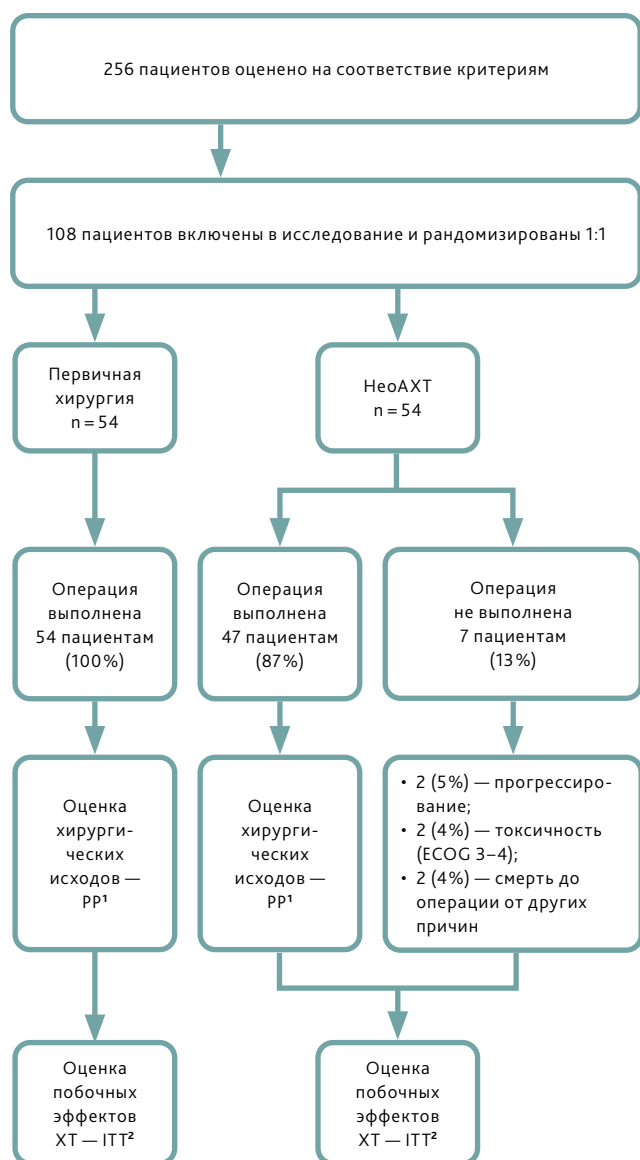
Figure 1. Study design

¹ CapOX (оксалиплатин 130 мг/м^2 , день 1, капецитабин $2000 \text{ мг/м}^2/\text{день}$, внутрь, дни 1–14, начало очередного курса на 21-й день), 4 курса.

² FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м^2 в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м^2 , в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила, 400 мг/м^2 в/в, струйно, 46-часовая инфузия фторурацила 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 в сутки). Начало очередного курса на 15-й день), 6 курсов.

СарОХ либо на 6 месяцев в режиме FOLFOX. При III стадии благоприятного прогноза (pN1) адъювантная химиотерапия назначалась по схеме СарОХ в течение 3 месяцев или по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев. При III стадии неблагоприятного прогноза химиотерапия назначалась на 6 месяцев по любой из схем.

В послеоперационном периоде оценивали интраоперационные показатели (длительность операции, объем кровопотери, необходимость выполнения комбинированной резекции, частота конверсии), а также показатели раннего послеоперационного периода: послеоперационные осложнения, длительность койко-дня.



1. PP — per-protocol

2. ITT — intention-to-treat

Рисунок 2. Диаграмма потока (flow-chart) пациентов в исследовании

Figure 2. Flow chart of patients in the study

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Мощность исследования была рассчитана на основании данных, полученных в предыдущем исследовании [14], в котором специфичность стандартной компьютерной томографии при стадировании рака ободочной кишки составила 48% в МКНЦ им. А. С. Логинова. После внедрения системы Node-RADS (порог 3–5 баллов) специфичность повысилась до 75%. Для выявления данной разницы при уровне значимости 0,05 и мощности 80% в каждую из сравниваемых групп было включено не менее 50 пациентов.

Основной анализ хирургических и послеоперационных показателей проводился по принципу per-protocol (PP), включающему только прооперированных пациентов (n = 101). Оценка побочных эффектов и общих исходов проводилась по принципу intention-to-treat (ITT), включая всех рандомизированных пациентов (n = 108).

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.7.2 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Сравнение двух групп по количественным показателям выполняли с помощью t-критерия Стьюдента и с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Набор пациентов осуществляли в период с ноября 2022 г. по май 2024 г. В исследование включено 108 пациентов. Диаграмма потока пациентов (flow-chart) в исследовании представлена на рисунке 2.

В таблице 1 представлена характеристика ряда параметров пациентов в исследуемых группах.

После проведения неoadъювантной химиотерапии 7 пациентов (13%) не были оперированы. У 3 отмечено прогрессирование заболевания, 2 умерли в связи с сопутствующими заболеваниями в процессе НеоАХТ, у 2 пациентов после проведенной НеоАХТ отмечены нежелательные явления 4 ст. (кардиотоксичность и нейротоксичность со снижением статуса до ECOG 4).

Хирургические результаты (группа per protocol)

Оперативное вмешательство выполнено 101 пациенту. Медиана длительности операции в каждой из групп составила 180 мин, интраоперационная кровопотеря составила от 50 до 100 мл, частота комбинированных резекций не отличалась в каждой из групп. Статистически значимые различия выявлены в частоте конверсии в группе НеоАХТ, $p = 0,046$ (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Показатели	Категории	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	НеоАХТ, n = 54, N (%)
Пол	Женский	24 (44)	26 (48)
	Мужской	30 (56)	28 (52)
ECOG	0	22 (41)	9 (17)
	1	28 (52)	39 (72)
	2	4 (7)	6 (11)
Локализация	Слепая	7 (13)	6 (11)
	Восходящая	10 (19)	8 (15)
	Правый изгиб	4 (7)	4 (7)
	Поперечная ободочная	4 (7)	5 (9)
	Левый изгиб	4 (7)	3 (6)
	Нисходящая	3 (6)	4 (7)
	Сигмовидная	15 (28)	17 (32)
	Ректосигмоидный отдел	7 (13)	7 (13)
cT	2	1 (2)	5 (9)
	3	44 (81)	32 (59)
	4a	2 (4)	8 (15)
	4b	7 (13)	9 (17)
cN	1	42 (78)	36 (67)
	2	12 (22)	18 (33)
Node-Rads	3	13 (24)	13 (24)
	4	25 (46)	31 (57)
	5	16 (30)	10 (19)
Непроходимость	Нет	40 (74)	42 (78)
	Стома/стент	14 (26)	12 (22)

Таблица 2. Интраоперационные показатели

Table 2. Intraoperative parameters

Показатели	Первичная хирургия (n = 54)	Неоадъювантная х/т (n = 47)	p
Длительность операции (мин), Me [IQR]	180,0 [155,0; 215,0]	180,0 [135,0; 233,0]	0,500
Интраоперационная кровопотеря (мл), Me [IQR]	100,0 [50,0; 100,0]	50,0 [50,0; 100,0]	0,562
Комбинированная резекция абс. (%)	13 (24,1%)	9 (19,1%)	0,550
Конверсия, абс. (%)	10 (18,5%)	17 (36,2%)	0,046

Таблица 3. Причины конверсии хирургического доступа в группах

Table 3. Reasons for conversion of surgical access in groups

Причина конверсии	Первичная хирургия, n = 10	НеоАХТ, n = 17
Комбинированная резекция	5	6
Фиброз, затрудняющий визуализацию	1	8
Кровотечение	1	1
Интраоперационные анестезиологические риски	3	2

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей раннего послеоперационного периода

Table 4. Comparative characteristics of the early postoperative period indicators

Показатели	Категории	Первичная хирургия (n = 54), n (%)	НеоАХТ (n = 47), n (%)	p
Ранние послеоперационные осложнения, абс. (%)	Отсутствие	48 (88,9)	44 (93,6)	0,498
	Наличие	6 (11,1)	3 (6,4)	
Тип осложнения, абс. (%)	Гемотрансфузия	1 (1,9)	0 (0,0)	0,253
	Инфицирование раны	0 (0,0)	1 (2,1)	
	Кровотечение	0 (0,0)	2 (4,2)	
	Непроходимость	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Несостоятельность анастомоза	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Несостоятельность шва мочевого пузыря	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Панкреатит	1 (1,9)	0 (0,0)	
	Клостридиальный колит	1 (1,9)	0 (0,0)	
Классификация Clavien-Dindo, абс. (%)	3a	1 (1,9)	1 (2,1)	1
	3b	1 (1,9)	1 (2,1)	
Длительность госпитализации (койко-дни), Me [IQR]		8,00 [7,25; 10,00]	8,00 [7,00; 9,50]	0,330

Причины конверсии доступа представлены в таблице 3.

Обращает на себя внимание частота конверсии доступа в группе НеоАХТ из-за фиброза, возникшего, вероятнее всего, на фоне проводимой химиотерапии. У 7 из 8 пациен-

тов данной группы при изучении операционного материала отмечен лечебный патоморфоз по Ryan TRG 2.

Показатели раннего послеоперационного периода не имели статистически значимых различий (табл. 4).

Результаты патоморфологического исследования

У 28 пациентов (60,9%) после проведенной НеоАХТ отмечен лечебный патоморфоз по Руан 2 степени. Проведен сравнительный анализ патоморфологической стадии Т (pT), стадии N (pN), наличия лимфоваскулярной инвазии (LV), периневральной инвазии (Pn) в зависимости от проведения НеоАХТ (табл. 5).

Таблица 5. Анализ pT, pN, LV, Pn в зависимости от неoadъювантной химиотерапии

Table 5. Analysis of pT, pN, LV, Pn depending on neoadjuvant chemotherapy

Показатель	Категории	Первичная хирургия, n = 54 (%)	НеоАХТ, n = 47 (%)	p
pT	2	1 (1,9)	8 (17,0)	0,01
	3	26 (48,1)	26 (55,3)	0,55
	4a	11 (20,4)	7 (14,9)	0,6
	4b	16 (29,6)	6 (12,8)	0,053
pN	0	8 (14,8)	28 (59,6)	< 0,001
	1	29 (53,7)	12 (25,5)	0,004
	2	17 (31,5)	7 (14,9)	0,06
LV	Отсутствие	7 (13,0)	20 (42,6)	< 0,001
	Наличие	47 (87,0)	27 (57,4)	
Pn	Отсутствие	21 (38,9)	25 (53,2)	0,21
	Наличие	33 (61,1)	22 (46,8)	

pT — патоморфологическая стадия Т; pN — патоморфологическая стадия N; LV — лимфоваскулярная инвазия, Pn — периневральная инвазия.

Значимые различия выявлены по частоте поражения регионарных лимфатических узлов: отсутствие метастазов в л/у (pN0) наблюдалось значительно чаще у пациентов после НеоАХТ (59,6% против 14,8%, $p < 0,001$), при снижении доли pN1 (25,5% против 53,7%, $p = 0,004$). Также отмечена выраженная тенденция к уменьшению частоты выявления pN2 ($p = 0,06$) и pT4b ($p = 0,053$), что позволяло избежать проведения адъювантной химиотерапии у пациентов, получивших НеоАХТ. У пациентов после НеоАХТ достоверно реже отмечалось выявление лимфоваскулярной инвазии (42,6% против 87,0%, $p < 0,001$).

В таблице 6 представлено распределение пациентов по патоморфологической стадии, категории прогностического риска, а также характеру и длительности проводимой адъювантной химиотерапии (АХТ) в группах первичной хирургии и НеоАХТ.

Таким образом, в группе первичной хирургии адъювантная химиотерапия в течение 6 месяцев проводилась 36 (66,7%) пациентам, а в группе НеоАХТ — 21 (44,7%), $p = 0,029$. С учетом того, что химиотерапия в режиме FOLFOX проводится 6 месяцев (12 курсов) независимо

Таблица 6. Длительность химиотерапии в группах при различных стадиях

Table 6. Duration of chemotherapy in groups at different stages

Патоморфологическая стадия	Категория риска	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	АХТ (0/3/6 мес.)	НеоАХТ, n = 47, n (%)	АХТ (0/3 мес.)
I стадия		0	0	6	6/0
II стадия	Без факторов риска	0	0	12	9/3
	С факторами риска ¹	8	0/4/4	9	4/5
III стадия	Благоприятный прогноз ²	29	1/11/17	9	6/3
	Неблагоприятный прогноз ³	17	1/1/15	11	1/10

¹ pT4N0M0/LV/Pn;

² pT1–3N1M0;

³ T4N1M0 или pT1–4N2M0.

Таблица 7. Сравнение длительности химиотерапии между группами в режиме CapOX

Table 7. Comparison of chemotherapy duration between groups in the CapOX regimen

CapOX	Первичная хирургия, n = 40	НеоАХТ, n = 39	p
6 месяцев	25 (62,5%)	11 (28,2%)	0,004

от стадии заболевания (II или III стадия), нами оценена отдельно группа пациентов, которым проводилась периферическая химиотерапия в режиме CapOX (табл. 7).

Это подтверждает, что применение неoadъювантной химиотерапии позволило сократить общую длительность лечения при сохранении онкологической настороженности в отношении пациентов высокого риска.

Для оценки точности компьютерной томографии при отборе пациентов в исследование нами была проанализирована контрольная группа пациентов, которым первым этапом выполнялось оперативное вмешательство. Как представлено в таблице 8, наименьшая частота метастатического поражения лимфатических узлов (pN+) была зарегистрирована среди пациентов с баллом Node-RADS 3: у 9 из 13 пациентов (69,2%) было подтверждено наличие метастазов, в то время как у 4 пациентов (30,8%) гистологически поражение не было выявлено.

Суммарно, среди всех включённых пациентов с баллами 3–5, лимфоузлы не были поражены у 8 человек (14,8%). Это означает, что потенциальный риск избыточного назначения неoadъювантной химиотерапии имел место только

Таблица 8. Сравнение оценки лимфатических узлов по Node-RADS с данными патоморфологического исследования

Table 8. Comparison of lymph node assessment according to Node-RADS with pathological examination data

Node-RADS, баллы	Всего пациентов, n (%)	pN0, n (%)	pN+, n (%)
3	13 (24,1)	4 (30,8)	9 (69,2)
4	25 (46,29)	2 (8)	23 (92)
5	16 (29,6)	2 (12,5)	14 (87,5)
	54 (100)	8 (14,8)	46 (85,2)

в 15% случаев, что отражает эффективность предложенного подхода. Более того, если бы были исключены пациенты с Node-RADS 3, частота отсутствия поражения лимфатических узлов уменьшилась до 4 случаев из 41 (9,8%), что подчёркивает возможность дополнительной оптимизации подхода путём повышения порога включения.

ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ

При оценке токсичности химиотерапии использовался анализ с включением всех рандомизированных пациентов (n = 108). В таблице 9 представлены результаты проведенного анализа.

Проведенный анализ продемонстрировал, что нео-/адъювантная химиотерапия не сопровождалась увеличением общей токсичности по сравнению с адъювантной схемой лечения. Частота развития гематологических, кожных, желудочно-кишечных осложнений, болевого синдрома и астенического состояния была сопоставима между группами ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что проведение системного лечения на дооперационном этапе не ухудшает переносимость терапии.

В группе неоадъювантной химиотерапии редукция доз химиопрепаратов проводилась на 20% реже, чем в группе первичной хирургии (9,3% против 16,7%) (табл. 10).

Необходимость повторной редукции в каждой группе отмечалась достаточно редко. Тем не менее, статистически значимой разницы между группами достигнуто не было. Это не позволяет однозначно утверждать, что переносимость химиотерапии в неоадъювантном режиме лучше. Однако, полученные данные могут отражать результат меньшей длительности проводимой периоперационной химиотерапии, что также положительно сказывается на токсичности проводимого лечения.

После проведенной неоадъювантной химиотерапии в двух случаях зарегистрирован летальный исход, наступивший по причине, не связанной с онкологическим заболеванием. У пациентов не было отмечено побочных явлений на фоне проводимой терапии. Еще двое пациентов из группы НеоАХТ не были прооперированы из-за развития нежелательных явлений III ст. Эти данные также

Таблица 9. Сравнительная характеристика профиля токсичности в различных режимах химиотерапии

Table 9. Comparative characteristics of the toxicity profile in various chemotherapy regimens

Параметры	Степень	НеоАХТ, n = 54, n (%)	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	p
Анемия	II–III ст.	3 (5,6%)	2 (3,7%)	1
Нейтропения	III–IV ст.	4 (7,4%)	4 (7,4%)	1
Тромбоцитопения	II–III ст.	2 (3,7%)	3 (5,6%)	1
АЛТ/АСТ	II–III ст.	2 (3,7%)	3 (5,6%)	1
Креатинин	I–II ст.	0 (0%)	1 (1,9%)	1
Ладонно-подошвенный синдром	I–II ст.	4 (7,4%)	2 (3,7%)	0,679
Диарея	II–III ст.	4 (7,4%)	6 (11,1%)	0,614
Тошнота/рвота		4 (7,4%)	5 (9,2%)	
Периферическая полинейропатия	II–III ст.	2 (3,7%)	10 (18,5%)	0,029
Астения	I–II ст.	7 (13,0%)	8 (14,8%)	1

Таблица 10. Редукция дозы химиопрепаратов

Table 10. Reduction of the dose of chemotherapy drugs

Степень редукции доз препаратов	НеоАХТ, n = 54, n (%)	Первичная хирургия, n = 54, n (%)	p
Редукция на 20%	5 (9,3%)	9 (16,7%)	0,389
Редукция на 50%	1 (1,9%)	1 (1,9%)	

Таблица 11. Завершенность химиотерапевтического этапа лечения

Table 11. Completion of the chemotherapeutic stage of treatment

Курс	НеоАХТ, (n = 54), n	Первичная хирургия, (n = 54), n	p
Полный курс	42	50	0,058
Неполный курс	12	4	

учитывались и при оценке завершенности химиотерапевтического этапа лечения (табл. 11).

Полный курс терапии определялся как проведение 4 курсов терапии по схеме CapOX или 6 курсов по схеме FOLFOX в неоадъювантном режиме, а также, по показаниям, продолжение терапии в адъювантном режиме.

В группе неоадъювантной химиотерапии полный курс лечения удалось завершить у 77,8% пациентов, тогда как в группе первичной хирургии — у 92,6%. Несмотря на тенденцию к более высокой завершенности в группе первичной хирургии, различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0,058$). Данные различия

также вызваны тем количеством пациентов, которые не были прооперированы по причине прогрессирования заболевания или токсичности. В нашем исследовании они составили 13% (7 пациентов). Эти данные также необходимо учитывать при отборе пациентов на неоадъювантное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании отмечено, что проведение НеоАХТ у пациентов с опухолью ободочной кишки III стадии не влияло на частоту послеоперационных осложнений хирургического вмешательства, однако следует учитывать тот факт, что у 13% больных оперативное вмешательство выполнено не было — по причине прогрессирования (5%), токсичности III ст. (4%) и смерти от других причин (4%).

Выводы об отсутствии хирургических осложнений между группами подтверждаются аналогичными данными других исследований — Lynch A. и соавт. (2023), FOxTROT [2,15]. Однако, в этих работах не отмечен факт увеличения частоты конверсии между группами, который был выявлен в нашем исследовании. По нашему мнению, частота конверсии повышалась из-за фиброза, возникшего на фоне проведения НеоАХТ, который видели врачи-патоморфологи и интерпретировали как лечебный патоморфоз. Однако следует также отметить и ограничение нашего исследования. Возможно, данная разница была достигнута небольшой выборкой пациентов, что могло быть нивелировано при большей когорте пациентов.

Nerad E. и соавт. (2016) объединили данные 20 исследований, в которых проводилась оценка достоверности КТ при раке ободочной кишки, в частности, была выполнена суммарная оценка чувствительности и специфичности в отношении поражения лимфатических узлов толстой кишки по данным КТ с внутривенным контрастированием. В зависимости от толщины среза (менее 5 мм или ≥ 5 мм) специфичность данного метода варьировала от 78% до 62% соответственно [9]. Данное исследование указывает на низкую точность в обнаружении пораженных лимфоузлов по данным компьютерной томографии.

При использовании в клинической практике системы Node-RADS с оценкой лимфатических узлов от 1–5 баллов, повышается специфичность КТ от 84–100%, на что указывают проведенные исследования [16,17]. Благодаря системе Node-RADS, использованной для оценки регионарных лимфоузлов брюшной полости, в нашу работу были включены пациенты с высокой достоверностью наличия N+. Данный факт был также ранее нами подтвержден анализом, проведенным в нашей клинике, где у пациентов с оценкой 1–2 балла лишь в 10–20% случаев выявлялось поражение лимфатических узлов [14]. Группа больных с оценкой 3 балла являлась пограничной, в ней лишь в 30% случаев выявлялись пораженные лимфоузлы. Однако при сочетании данной оценки с дополнительными факторами неблагоприятного прогноза, таких как признаки инвазии

в смежные органы или низкая степень дифференцировки опухоли, нами было принято решение отнести данную группу к III стадии заболевания с возможным поражением лимфоузлов.

По данным рандомизированного исследования FOxTROT, частота завышения стадии заболевания в контрольной группе по данным КТ встречалась в 25% случаев [2]. В нашем же исследовании завышение стадии по данным КТ в контрольной группе встречалось в 15% благодаря использованию системы Node-RADS от 3–5 баллов. При дополнительном анализе было отмечено, что при включении в исследование пациентов только с оценкой 4–5 баллов завышение стадии могло быть снижено до 8%. Данный факт стоит учитывать при планировании дальнейших исследований, посвященных неоадъювантной химиотерапии рака ободочной кишки.

При сравнении клинической и патоморфологической оценки стадии опухоли после НеоАХТ отмечено значимое увеличение частоты выявления pN0 ($p < 0,001$), снижение частоты выявления лимфоваскулярной инвазии ($p < 0,001$), выраженное уменьшение частоты выявления pT4b ($p = 0,053$), pN2 ($p = 0,06$), однако последние два показателя не достигли статистически значимой разницы. Как следствие, это привело к уменьшению частоты назначения АХТ в группе пациентов после НеоАХТ по сравнению с 6 месяцами лечения больных с первичным хирургическим лечением. Ограничением нашего исследования является небольшая выборка пациентов в каждой группе и отсутствие онкологических результатов, а именно оценка безрецидивной и общей выживаемости на фоне проводимой НеоАХТ. Для получения таких данных целесообразно продолжать рандомизированные исследования.

Несмотря на двухкратное увеличение конверсии хирургического доступа из лапароскопии в лапаротомию на фоне фиброза, а также невыполнение хирургического этапа лечения у 13% пациентов в связи с токсичностью и прогрессированием, отмечаются также и положительные аспекты данного метода лечения. В нашем исследовании отмечено снижение токсичности от оксалиплатина на фоне уменьшения длительности химиотерапевтического этапа лечения, а также возможность оценить регресс опухоли после проведенного лечения. В исследовании FOxTROT указывают на увеличение безрецидивной выживаемости именно у тех пациентов, у которых был зарегистрирован лечебный патоморфоз после НеоАХТ [2]. Также это позволяет в дальнейшем выбирать персонализированный подход для пациентов, кому эта схема лечения не подошла.

К сожалению, большинство исследований, посвященных неоадъювантной химиотерапии, были негативными, во многих из них не было зарегистрировано увеличения безрецидивной и общей выживаемости. Также всегда стоит помнить о пациентах, которым оперативное вмешательство выполнено не будет по причине токсичности или прогрессирования на фоне лечения. Однако нельзя игнорировать тот факт, что при проведении систематического обзора, мета-анализа, объединяющих все проведенные исследования, подтверждается увеличение безрецидивной

и общей выживаемости. Последнее исследование, опубликованное Richard Sassun и соавт. в 2025 г., объединившее только рандимизированные исследования, посвященные неoadъювантной химиотерапии рака ободочной кишки, указывают на увеличение безрецидивной выживаемости с 73,7% до 79,2%, $p = 0,003$, а также увеличение общей выживаемости с 77,8% до 81,4% [18].

В настоящее время, ведущие мировые клинические рекомендации, такие как NCCN, ESMO, а также отечественные рекомендации 2021 года по лечению рака ободочной кишки, не рассматривают НеоАХТ как стандарт лечения для данной стадии заболевания [19–21]. Согласно этим рекомендациям, основным методом лечения остаётся хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией.

Тем не менее, растущий объём данных, включая результаты нашего исследования, свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения неoadъювантной

химиотерапии и её возможной интеграции в клинические протоколы лечения больных III стадией рака ободочной кишки.

ВЫВОДЫ

Проведение неoadъювантной химиотерапии не увеличивало частоту осложнений хирургического лечения. Отмечено влияние неoadъювантной химиотерапии на снижение частоты рТ4b, N2, уменьшение частоты выявления лимфоваскулярной инвазии, увеличение рN0. Это привело к уменьшению объема адъювантной химиотерапии у этой группы пациентов по сравнению с группой первичного хирургического лечения. При планировании исследований по применению неoadъювантной химиотерапии целесообразно включать в них пациентов с регионарными лимфоузлами 4–5 баллов по Node-RADS.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bregni G., Rebutuzzi S.E., Sobrero A. The optimal duration of adjuvant therapy for stage iii colon cancer: the European perspective. *Curr Treat Options in Oncol* 2019;20 (1). <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0600-2>
2. Morton D., Seymour M., Magill L., et al. preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2023;41(8):1541–1552. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00046>
3. Hu H., Huang M., Li, Yu., et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2022;40:16_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3500
4. Yang L., Ma W., Wang M., et al. Efficacy of intestinal obstruction stent combined with laparoscopic surgery and neoadjuvant chemotherapy in patients with obstructive colorectal cancer. *Oncol Lett* 2019;18(2):1931–1937. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10525>
5. Wei S., Xi J., Cao S., et al. Laparoscopic radical resection combined with neoadjuvant chemotherapy in treatment of colorectal cancer: clinical efficacy and postoperative complications. *Am J Transl Res* 2021;13(12):13974–13980
6. Davey M.G., Amir A.H., Ryan O.K., et al. Evaluating the oncological safety of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials and propensity-matched studies. *Int J Colorectal Dis* 2023;38(1):193. <https://doi.org/10.1007/s00384-023-04482-x>
7. Karoui M., Rullier A., Piessen G., et al. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase ii multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg* 2020;271(4):637–645. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003454>
8. García del Álamo Hernández Y., Cano-Valderrama Ó., Cerdán-Santacruz C., et al. Diagnostic accuracy of abdominal ct for locally advanced colon tumors: can we really entrust certain decisions to the reliability of CT? *J Clin Med* 2023;12(21):6764. <https://doi.org/10.3390/jcm12216764>
9. Nerad E., Lahaye M.J., Maas M., et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2016;207(5):984–995. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.15785>
10. Meyer H.J., Schnarkowski B., Pappisch J., et al. CT texture analysis and node-RADS CT score of mediastinal lymph nodes — diagnostic performance in lung cancer patients. *Cancer Imaging* 2022;22(1):75. <https://doi.org/10.1186/s40644-022-00506-x>
11. Leonardo C., Flammia R.S., Lucciola S., et al. Performance of Node- RADS scoring system for a standardized assessment of regional lymph nodes in bladder cancer patients. *Cancers (Basel)* 2023;15(3):580. <https://doi.org/10.3390/cancers15030580>
12. Lucciola S., Pisciotto M.L., Frisenda M., et al. Predictive role of Node- RADS score in patients with prostate cancer candidates for radical prostatectomy with extended lymph node dissection: comparative analysis with validated nomograms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023;26(2):379–387. <https://doi.org/10.1038/s41391-022-00564-z>
13. Loch F.N., Beyer K., Kreis M.E., et al. Diagnostic performance of Node Reporting and Data System (Node-RADS) for regional lymph node staging of gastric cancer by CT. *Eur Radiol* 2024;34(5):3183–3193. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10352-5>

14. Горшкова М.А., Семёнов Н.Н., Данилов М.А. и соавт. Применение системы Node-RADS для оценки регионарных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии при раке ободочной кишки. Злокачественные опухоли 2024;14(3):40–48. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-024>.
Gorshkova M.A., Semenov N.N., Danilov M.A., Vasnev O.S., Kulezneva Yu.V., Lesko K.A., Prosikov V.A. Application of the Node-RADS system for evaluation of regional lymph nodes based on computed tomography data in colon cancer patients. Malignant tumours. 2024;14(3):40–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-024>
15. Lynch A., Arean-Sanz R., Ore A., et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer on postoperative complications. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408(1):365. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-03094-x>
16. Maggialelli N., Greco C.N., Lucarelli N.M., et al. Applications of new radiological scores: the Node-RADS in colon cancer staging [published correction appears in *Radiol Med* 2024;129(3):524. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01755-x>. *Radiol Med* 2023;128(11):1287–1295. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01703-9>
17. Zhong J., Mao S., Chen H., et al. Node-RADS: a systematic review and meta-analysis of diagnostic performance, category-wise malignancy rates, and inter-observer reliability. *Eur Radiol* 2025;35(5):2723–2735. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11160-1>
18. Sassun R., Sileo A., Ng J.C., et al. Oncological outcomes of neoadjuvant chemotherapy versus upfront surgery in locally advanced colon cancer: a systematic review, meta-analysis, and sequential analysis. *Ann Surg Oncol* 2025. <https://doi.org/10.1245/s10434-025-17640-y>
19. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M., et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(10):1139–1167. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051>
20. Argilés G., Tabernero J., Labianca R., et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291–1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
21. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки, 2021. Доступно по: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>.
Clinical Guidelines. Malignant neoplasm of the colon, 2021. Available at: <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines> (In Russ.).

ВКЛАД АВТОРОВ

- М.А. Данилова:** разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, внесение информации о своих пациентах в индивидуальные регистрационные карты;
- Н.Н. Семенов, М.А. Данилов:** разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, редактирование текста статьи;
- А.В. Леонтьев, П.С. Феоктистова:** разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, редактирование текста статьи, внесение информации о своих пациентах в индивидуальные регистрационные карты;
- Г.Г. Саакян, В.А. Алиев:** набор клинических данных;
- В.В. Цвиркун:** разработка концепции исследования, проведение экспертной оценки рукописи, выявление ряда методологических и стилистических неточностей, утверждение финального варианта текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

- Данилова Маргарита Алексеевна**
<https://orcid.org/0009-0002-1492-2164>
- Семёнов Николай Николаевич**
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>
- Данилов Михаил Александрович**
<https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>

AUTHORS' CONTRIBUTION

- M. A. Danilova:** development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the article text, entering information about their patients into individual registration cards;
- N. N. Semenov, M. A. Danilov:** development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, editing the article text;
- A. V. Leontyev, P. S. Feoktistova:** development of the article concept, obtaining and analyzing factual data, editing the article text, entering information about their patients into individual registration cards;
- G. G. Saakyan, V. A. Aliyev:** collection of clinical data;
- V. V. Tsvirkun:** development of the study concept, expert evaluation of the manuscript, identification of a number of methodological and stylistic inaccuracies, approval of the final version of the article text.

ORCID OF AUTHORS

- Danilova Margarita Alekseevna**
<https://orcid.org/0009-0002-1492-2164>
- Semenov Nikolai Nikolaevich**
<https://orcid.org/0000-0003-4691-7490>
- Danilov Mikhail Aleksandrovich**
<https://orcid.org/0000-0001-9439-9873>

Леонтьев Александр Владимирович
<https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>
Саакян Георгий Германович
<https://orcid.org/0000-0001-5436-3630>
Алиев Вячеслав Афандиевич
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>
Феоктистова Полина Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
Цвиркун Виктор Викторович
<https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» от 10.10.2022 г, выписка № 11. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на публикацию медицинской информации.

Статья поступила в редакцию журнала 08.04.2025, принята к публикации 24.07.2025

Leontev Aleksandr Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0003-3363-6841>
Saakyan Georgii Germanovich
<https://orcid.org/0000-0001-5436-3630>
Aliev Vyacheslav Afandievich
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>
Feoktistova Polina Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-0340-7119>
Tsvirkun Viktor Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0001-5169-2199>

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

Compliance with ethical principles. The study was approved at a meeting of the local ethics committee of the A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department on 10.10.2022, extract No. 11. Approval and the protocol procedure were obtained according to the principles of the Helsinki Convention.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

All patients signed informed voluntary consent for the publication of medical information.

Received 08 April 2025.

Accepted for publication 24 July 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-055>

Результаты хирургического лечения больных раком тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией магистральных вен

М.Г. Абгарян, А.Г. Котельников, С.Н. Бердников, Д.В. Подлужный, А.Е. Калинин, О.А. Егенов, Н.Е. Кудашкин

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

Контакты: Абгарян Микаэл Грантович abgaryan.mikael@gmail.com

Цель исследования: Показать безопасность и удовлетворительные результаты хирургического лечения больных протоковым раком тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией магистральных вен в объеме дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы с резекцией верхней брыжеечной и/или воротной вен.

Материал и методы: Дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы с резекцией верхней брыжеечной и/или воротной вен провели 29 больным протоковым раком тела и хвоста поджелудочной железы. У 15 (51,7%) пациентов выполнили пристеночную резекцию магистральных вен протяженностью от 1,0 до 3,0 см с использованием пристеночного шва, у 14 (48,3%) — циркулярную резекцию протяженностью от 1,5 до 5,0 см. При циркулярной резекции у 11 человек сформировали анастомоз «конец-в-конец», у 2 выполнили пластику с помощью синтетического протеза Gore-Tex и у 1 — аутовенозную пластику. Пережатие портальной вены во время операции длилось от 10 до 16 минут при формировании прямого анастомоза «конец-в-конец» и от 12 до 27 мин при использовании протеза. Ввиду поражения опухолью соседних органов провели резекцию печени у 1 (3,5%) больного, клиновидную резекцию стенки желудка — у 3 (10,3%), адреналэктомию — у 2 (6,9%), резекцию тонкой кишки — у 2 (6,9%), однократно выполнили резекцию диафрагмы, нефрэктомия и гемиколэктомию. Длительность операций варьировала от 2 до 6,5 часов, объем кровопотери — от 300 мл до 5,6 л.

Результаты: У 89,6% больных провели операции в объеме R0, у 6,9% — в объеме R1, у 3,5% — в объеме R2. По данным патогистологического исследования материала, удаленного во время операции, ретроперитонеальная инвазия верифицирована у 69,0% пациентов, периневральная — у 65,5%, инвазия верхней брыжеечной и/или воротной вен — у 55,2%. Осложнения возникли у 51,7% больных, частота осложнений III и выше классов по классификации Clavien–Dindo составила 34,5%. Все осложнения купированы консервативным путем. Летальных исходов не было.

Отдаленные результаты лечения: Одно- и трехлетняя общая выживаемость больных составили соответственно 74,6% и 14,9% (медиана 14,6 мес.), выживаемость без признаков прогрессирования заболевания — 31,0% и 15,5%, соответственно (медиана 8,0 мес.). Сравнение показателей 26 больных, оперированных в объеме R0, и 3 пациентов, оперированных в объеме R+, не выявило статистически значимых различий.

Вывод: Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы с резекцией верхней брыжеечной и/или воротной вен относительно безопасна и дает возможность увеличить продолжительность и качество жизни больных протоковым раком тела и хвоста поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, резекция верхней брыжеечной и/или воротной вен

Для цитирования: Абгарян М.Г., Котельников А.Г., Бердников С.Н. и соавт. Результаты хирургического лечения больных раком тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией магистральных вен. Злокачественные опухоли 2025;15(3):40–45. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-055>

Surgical outcomes in patients with pancreatic body and tail cancer invading the main veins

M. G. Abgaryan, A. G. Kotelnikov, S. N. Berdnikov, D. V. Podluzhny, A. E. Kalinin, O. A. Egenov, N. E. Kudashkin

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

Contacts: Abgaryan Mikael Grantovich abgaryan.mikael@gmail.com

The aim of the study was to demonstrate the safety and satisfactory outcomes of surgical treatment in patients with ductal cancer of the body and tail of the pancreas with invasion of the main veins using distal subtotal resection of the pancreas with resection of the superior mesenteric and/or portal veins.

Materials and methods: Distal subtotal resection of the pancreas with resection of the superior mesenteric and/or portal veins was performed in 29 patients with ductal cancer of the body and tail of the pancreas. Parietal resection of the main veins with a length of 1.0 to 3.0 cm using a parietal suture was performed in 15 (51.7%) patients, and circular resection with a length of 1.5 to 5.0 cm was carried out in 14 (48.3%) patients. In the circular resection subset, 11 people had an end-to-end anastomosis, 2 had plastic surgery using a Gore-Tex synthetic graft, and 1 underwent an autologous vein plastic surgery. Compression of the portal vein during surgery lasted from 10 to 16 minutes with the creation of a direct end-to-end anastomosis and from 12 to 27 minutes with the use of a graft. Damage from the tumor to neighboring organs required a liver resection in 1 (3.5%) patient, wedge resection of the stomach wall in 3 (10.3%) patients, adrenalectomy in 2 (6.9%) subjects, small intestine resection in 2 (6.9%) patients, one diaphragm resection, one nephrectomy, and one hemicolectomy. The duration of the operations ranged from 2 to 6.5 hours, and the volume of blood loss ranged from 300 mL to 5.6 L.

Results: R0 surgery was performed in 89.6% of patients, R1 in 6.9%, and R2 surgery in 3.5% of cases. Histopathological examination of the surgical material revealed retroperitoneal invasion in 69.0% of patients, perineural invasion in 65.5%, and invasion of the superior mesenteric and/or portal veins in 55.2% of cases. Complications occurred in 51.7% of patients, the incidence of Clavien–Dindo Grade III or higher complications was 34.5%. All complications were controlled with conservative treatment; there were no deaths.

Long-term treatment outcomes: The one- and three-year overall survival rates were 74.6% and 14.9%, respectively (median 14.6 months), the progression-free survival rates were 31.0% and 15.5%, respectively (median 8.0 months). A comparison of results in 26 patients who underwent R0 surgery and 3 patients who underwent R+ surgery did not reveal statistically significant differences.

Conclusion: Distal subtotal resection of the pancreas with resection of the superior mesenteric and/or portal veins is relatively safe and helps to improve the duration and quality of life of patients with ductal cancer of the body and tail of the pancreas.

Keywords: pancreatic cancer, resection of the superior mesenteric and/or portal veins

For citation: Abgaryan M.G., Kotelnikov A.G., Berdnikov S.N., et al. Surgical outcomes in patients with pancreatic body and tail cancer invading the main veins. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2025;15(3):40–45 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-055>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы (ДСРПЖ) с возможной спленэктомией является стандартом хирургического лечения больных протоковым раком тела и хвоста поджелудочной железы (ПЖ). Крупные международные многоцентровые исследования показали, что частота резекции воротной и/или верхней брыжеечной вен, вовлеченных в опухолевый процесс, при выполнении ДСРПЖ составляет только 8,2% [1]. Многие годы вопрос резектабельности магистральных вен, пораженных опухолью, оставался спорным, и только с развитием мультидисциплинарного подхода и совершенствованием хирургической техники этот вариант оперативного вмешательства стал неотъемлемой частью радикального лечения больных раком тела и хвоста ПЖ. Опубликованные в 2024 г. результаты последнего крупного международного многоцентрового исследования GAPASURG, основанного анализе данных 2924 больных РПЖ, перенесших ДСРПЖ, показали, что частота выполнения резекций магистральных вен в разных странах значительно варьирует от 1,9% в Швеции до 9,2% в Германии [1]. По данным Xu et al. [2] и Loos et al. [3], частота таких операций немного выше и колеблется от 10% до 15%. Возможно, различия обусловлены неоднозначной трактовкой границ резектабельных опухолей,

опытом и квалификацией хирургов, а также доступностью методов реконструкции.

В настоящее время признаны 4 основных типа реконструкции воротной вены по классификации ISGPS, опубликованной в 2023 г. [4]. Это тип 1 — краевая резекция стенки вены (чаще ≤ 30 –40%) с ушиванием дефекта напрямую, тип 2 — краевая резекция с ушиванием «заплаткой» (patch) значительного дефекта (до 50–60%) окружности вены, «заплатку» формируют из аутовены, синтетического материала или ксеноперикарда, тип 3 — анастомоз «конец-в-конец» используется при полной резекции короткого сегмента вены, когда концы можно сопоставить без натяжения, и тип 4 — протезирование вены аутовенозным или синтетическим трансплантатом, он применяется при большей длине циркулярной резекции вены, когда невозможен прямой анастомоз.

В 2024 г. Maekawa et al. [5] сообщили, что в их исследовании длина резекции вен при выполнении ДСРПЖ составила в среднем 25 мм и была меньше, чем при панкреатодуоденальной резекции (40 мм), но частота окклюзий при этом оказалась значительно выше — 21,9% против 1,1% ($p < 0,01$).

По данным литературы, общая частота тяжелых осложнений (Clavien–Dindo \geq IIIa) ДСРПЖ с резекцией вен в среднем составляет 23,8% и достоверно превышает аналогичный показатель стандартных ДСРПЖ (17,9%, $p = 0,024$) [1]. Выше и частота клинически значимых кровотечений

(5,1–9,8% против 2–2,9%) [1,3], и частота формирования клинически значимой панкреатической фистулы (13,9% против 12,3%) [1]. Одним из основных осложнений ДСРПЖ с венозной резекцией можно считать тромбоз реконструированных вен. Частота полной венозной окклюзии достигает до 21,9% [5]. При неполной окклюзии просвета вены чаще всего это осложнение протекает бессимптомно, но может провоцировать портальную гипертензию и развитие внутрибрюшных абсцессов. Tanaka et al. [6] считают, что важным независимым фактором риска тромбоза является остаточная длина селезеночной вены > 26 мм (OR 9,5). Несмотря на увеличение объема операций и частоты осложнений, летальность после ДСРПЖ с резекцией магистральных вен аналогична стандартной ДСРПЖ [1,3,7]. Среди наиболее частых причин смерти в литературе упоминаются: кровотечение, сепсис на фоне внутрибрюшного абсцесса и мезентериальный тромбоз.

Учитывая редкость и сложность выполнения ДСРПЖ с резекцией верхней брыжеечной и/или воротной вен у больных протоковым раком тела и хвоста ПЖ, а также малочисленность публикаций по этой теме, мы решили представить результаты собственно исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и включившего данные 29 больных, оперированных в период с 2001 по 2023 год.

Цель исследования — показать относительную безопасность и удовлетворительные результаты хирургического лечения больных протоковым раком тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией верхней брыжеечной и/или воротной вен в объеме ДСРПЖ с резекцией верхней брыжеечной и/или воротной вен.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ включал данные 29 больных протоковым раком тела и хвоста ПЖ, которым в 2001–2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнена ДСРПЖ с резекцией верхней брыжеечной и/или воротной вен. Хотим отметить, что за данный период времени ДСРПЖ с резекцией магистральных вен проведена еще 18 больным с опухолевой инвазией ВБВ и/или ВВ, но у всех этих пациентов был также поражен и чревный ствол. Учитывая, что объем оперативного вмешательства включал не только резекцию магистральных вен, но и резекцию чревного ствола, мы представляем анализ данных этих 18 пациентов в отдельной статье.

Среди 29 больных, включенных в исследование, было 8 (27,6%) мужчин и 21 (72,4%) женщина. Медиана их возраста составила 60 лет (от 32 до 77 лет). Во время ДСРПЖ 15 (51,7%) больным выполнили пристеночную резекцию магистральных вен протяженностью от 1,0 до 3,0 см, для пластики использовали пристеночный шов. У остальных 14 (48,3%) пациентов выполнили циркулярную резекцию вен протяженностью от 1,5 до 5,0 см, во время которой у 11 больных сформировали анастомоз «конец-в-конец», у 2 выполнили пластику посредством синтетического

протеза Gore-Tex и у 1 — аутовенозную пластику. Пережатие портальной вены во время операции длилось от 10 до 16 мин при ангиопластике «конец-в-конец» и от 12 до 27 мин при использовании протеза. Ввиду распространенной опухолевой инвазии провели клиновидную резекцию стенки желудка у 3 (10,3%) пациентов, адrenaлэктомию — у 2 (6,9%), резекцию тонкой кишки — у 2 (6,9%), однократно выполнили резекцию печени, диафрагмы, нефрэктомия и гемиколэктомия (по 3,5%). Длительность операций колебалась от 2 до 6,5 часов, объем кровопотери варьировал от 300 мл до 5,6 л. Из 29 больных, перенесших ДСРПЖ с резекцией ВБВ и/или ВВ, 20 (69,0%) получили дополнительное периоперационное лечение, лучевую терапию проводили только больным с гистологически доказанной ретроперитонеальной инвазией РПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 26 (89,6%) больных выполнили операции в объеме R0, у 2 (6,9%) — в объеме R1 и у 1 (3,5%) — в объеме R2.

По данным патогистологического исследования материала, удаленного во время операции, ретроперитонеальная инвазия верифицирована у 20 (69,0%) пациентов, периневральная — у 19 (65,5%), инвазия верхней брыжеечной и/или воротной вен — у 16 (55,2%), хотя на дооперационном этапе инвазию магистральных вен установили у всех больных. При верификации венозной инвазии у 6 (37,5%) из 16 человек наблюдалась инвазия адвентиции сосудов, у 6 (37,5%) — мышечного слоя и у 4 (25%) — трансмуральное опухолевое поражение.

На дооперационном этапе по результатам обследования у всех пациентов установлен клинко-рентгенологический тип деформации ВБВ и/или ВВ по классификации Nakao [8]. При гистологическом исследовании операционного материала предполагаемый тип А (нет деформации ВБВ и/или ВВ по результатам возвратной мезентерикопортографии) не подтвержден ни в одном случае, Тип В (деформация одной из сторон ВБВ и/или ВВ) получил гистологическое подтверждение в 7 (58,3%) из 12 случаев, тип С (определяемая рентгенологически деформация контуров вены с обеих сторон) — в 8 (88,9%) из 9 случаев, тип D (выраженная двусторонняя деформация или полная окклюзия вены) гистологически верифицирован у единственного пациента с этим типом.

Осложнения после ДСРПЖ с резекцией ВБВ и/или ВВ диагностированы у 15 (51,7%) из 29 человек. Частота осложнений III и выше классов по классификации Clavien–Dindo [9] составила 34,5%. У 9 из 15 пациентов развилось одно осложнение, у остальных их было несколько: у 3 больных — 2 осложнения и у 3 — 3 осложнения. Панкреатический свищ возник у 7 (24,1%) из 29 человек (у 4 диагностирован тип А и у 3 — тип В по модифицированным критериям International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) [10]). Внутрибрюшные абсцессы проявились у 3 (10,3%) из 29 больных, панкреонекроз — у 2 (6,9%), кровотечение из острой язвы желудка — у 2 (6,9%). Одно-

кратно (по 3,5%) констатировали развитие тромбоза легочной артерии, острой почечной недостаточности, кишечного свища, пневмонии и умеренной диареи. Все осложнения удалось купировать консервативным путем. Летальных случаев не было.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана периода наблюдения за 29 больными протоковым раком тела и хвоста ПЖ после ДСРПЖ с резекцией ВБВ и/или ВВ составила 14 мес. (от 6 до 52 мес.). За время наблюдения прогрессирование заболевания выявлено у 26 (89,7%) из 29 человек: у 5 (17,2%) развился местный рецидив, у 16 (55,2%) — метастазы в печени, у 9 (31,0%) — метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, у 14 (48,3%) — метастазы по брюшине. Из 26 случаев прогрессирования РПЖ в одном (3,8%) выявлен только местный рецидив, в 21 (80,7%) — только отдаленные метастазы, в 4 (15,4%) — и местный рецидив, и отдаленные метастазы.

Однолетняя общая выживаемость 29 больных раком тела и хвоста ПЖ после ДСРПЖ с резекцией ВБВ и/или ВВ составила $74,6 \pm 8,3\%$, трехлетняя — $14,9 \pm 9,2\%$ (медиана общей выживаемости 14,6 мес.), аналогичные показатели выживаемости без прогрессирования РПЖ составили соответственно $31,0 \pm 8,6\%$ и $15,5 \pm 7,2\%$ (медиана 8,0 мес.).

Анализ отдаленных результатов лечения больных после ДСРПЖ с резекцией ВБВ и/или ВВ не выявил статистически значимых различий в зависимости от степени радикальности выполненной операции (R0 и R+). Однако следует указать, что частота прогрессирования у 26 пациентов, оперированных в объеме R0, составила 92,3%, у большинства (76,9%) возникли отдаленные метастазы, летальность составила 69,2%, медиана общей выживаемости — 14 мес., однолетняя выживаемость — 71,5%, трехлетняя — 15,9%, одно и трехлетняя выживаемость без признаков прогрессирования РПЖ — соответственно 26,9% и 7,7% (медиана 8 мес.). Из двух пациентов, перенесших ДСРПЖ с резекцией магистральных вен в объеме R1, один скончался через 23 мес. после операции от отдаленных метастазов, признаков местного рецидива не было, второй — на момент окончания исследования жив в течение 15 мес., при контрольных обследованиях признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Больной, оперированный в объеме R2, на момент окончания исследования жив в течение 11 мес. после операции, но через 7 мес. у него диагностированы местный рецидив и отдаленные метастазы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всем мире ДСРПЖ с резекцией ВБВ и/или ВВ у больных раком тела и хвоста ПЖ проводят довольно редко в виду высокой сложности оперативного вмешательства и последующих тяжелых осложнений. Более чем

за 20 лет мы выполнили 29 таких хирургических вмешательств в условиях самой крупной онкологической клиники в России. Нам удалось радикально прооперировать 90% больных при отсутствии летальных исходов и частоте осложнений 51,7% (частота осложнений III и выше классов по классификации Clavien–Dindo составила 34,5%). Из основных осложнений у наших пациентов следует отметить возникновение панкреатического свища у 7 (24%) человек, внутрибрюшного абсцесса — у 3 (10%) и панкреонекроза — у 2 (6,9%). Все остальные виды осложнений проявились однократно (по 3,5%). Однолетняя общая выживаемость больных в нашем исследовании составила 74,6%, трехлетняя — 14,9% при медиане 14,6 мес. Аналогичные показатели выживаемости без признаков прогрессирования РПЖ составили, соответственно, 31,0% и 15,5% при медиане 8,0 мес.

Полученные нами результаты сопоставимы с данными других исследований. Так, в работах, опубликованных в последние годы [1–3,7], частота ДСРПЖ с резекцией магистральных вен в объеме R0 колеблется от 58,5% до 80%. В 2024 г. Stoop et al. [1] и Maekawa et al. [5] сообщили, что частота тяжелых осложнений после таких операций составляет 24–34,4%. При этом клинически значимые кровотечения возникают у 5,1–9,8% пациентов [1,3], частота полной венозной окклюзии доходит до 21,9% [5].

Подчеркнем, что в нашем исследовании не было летальных случаев, в то время как, по данным литературы, 30-дневная летальность колеблется от 1,7% до 7,1% [1,3]. Среди основных причин смерти указываются кровотечение, развитие сепсиса на фоне внутрибрюшного абсцесса и мезентериальный тромбоз.

В исследовании Durin et al. [11] при 75% частоте радикально выполненных хирургических вмешательств 3-летняя общая выживаемость больных достигла 66%. Сообщается, что при отсутствии гистологически подтвержденной венозной инвазии медиана общей выживаемости может превышать 23 мес. [4], а при наличии гистологически подтвержденной венозной инвазии 5-летняя выживаемость составляет 15,5% [7]. Согласно другим данным, медиана общей выживаемости после ДСРПЖ с венозной резекцией в объеме R0 достигает 24–26 мес. [4,7]. Без неоадьювантной химиотерапии медиана общей выживаемости снижается до 13 мес. [12].

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что выполнение дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы с резекцией верхней брыжеечной и/или воротной вен безопасно и дает возможность увеличить продолжительность жизни больных протоковым раком тела и хвоста поджелудочной железы. Однако основным остаётся персонализированный подход, включающий периоперационную химиотерапию, выбор оптимального типа реконструкции и выполнение хирургических вмешательств в центрах с опытом сосудистой хирургии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stoop T.F., Augustinus S., Björnsson B., et al. Surgical outcome after distal pancreatectomy with and without portomesenteric venous resection in patients with pancreatic adenocarcinoma: a transatlantic evaluation (GAPASURG). *Ann Surg Oncol* 2024;31(12):8327–8339. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15932-3>
2. Xu D., Wu P., Zhang K., et al. The short-term outcomes of distal pancreatectomy with portal vein/superior mesenteric vein resection. *Langenbecks Arch Surg* 2022;407(5):2161–2168. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02382-8>
3. Loos M., Mack C.E., Xu A.T.L., et al. Distal pancreatectomy: extent of resection determines surgical risk categories. *Ann Surg* 2024;279(3):479–485. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005935>
4. Hackert T., Klaiber U., Hinz U., et al. Portal vein resection in pancreatic cancer surgery: risk of thrombosis and radicality determine survival. *Ann Surg* 2023;277(6):e1291–e1298. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005444>
5. Maekawa A., Oba A., Inoue Y., et al. Technical strategy for pancreatic body cancers: a raison d'être of distal pancreatectomy with portal resection. *Ann Surg Oncol* 2024;31(2):1347–1357. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14554-5>
6. Tanaka N., Yamada S., Sonohara F., et al. An outcome analysis of predictive factors for portal or splenic vein thrombosis after distal pancreatectomy. *Surg Today* 2020;50(10):1282–1289. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02004-8>
7. Ramacciato G., Nigri G., Petrucciani N., et al. Pancreatectomy with mesenteric and portal vein resection for borderline resectable pancreatic cancer: multicenter study of 406 patients. *Ann Surg Oncol* 2016;23(6):2028–37. doi: 10.1245/s10434-016-5123-5
8. Nakao A., Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepatogastroenterology* 1993;40(5):426–429
9. Clavien P. A., Sanabria J. R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111(5):518–526
10. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017;161(3):584–591. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014>
11. Durin T., Chopinet S., Sauvanet A., et al. Defining benchmark outcomes for distal pancreatectomy in cancer: a multicenter, prospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2023;278(1):103–109. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005539>
12. Yamamoto Y., Sugiura T., Okamura Y., et al. Prognostic analysis of distal pancreatectomy for pancreatic body and/or tail cancer involving the portal vein: is it resectable? *Pancreas* 2022;51(5):502–509. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000002058>

ВКЛАД АВТОРОВ

М.Г. Абгарян, С.Н. Бердников, О.А. Егенов: сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи;
М.Г. Абгарян, А.Г. Котельников: концепция и дизайн работы;
А.Е. Калинин, Д.В. Подлужный, Н.Е. Кудашкин: редактирование текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Абгарян Микаэл Грантович
<https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>
Котельников Алексей Геннадьевич
<https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>
Бердников Сергей Николаевич
<https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
Подлужный Данил Викторович
<https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>
Калинин Алексей Евгеньевич
<https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>

AUTHORS' CONTRIBUTION

M. G. Abgaryan, S. N. Berdnikov, O. A. Egenov: collection, analysis and interpretation of data, preparation the article text;
M. G. Abgaryan, A. G. Kotelnikov: concept and design of the work;
A. E. Kalinin, D. V. Podluzhny, N. E. Kudashkin: editing the article text.

ORCID OF AUTHORS

Abgaryan Mikael Grantovich
<https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>
Kotelnikov Alexey Gennadievich
<https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>
Berdnikov Sergey Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>
Podluzhny Danil Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>
Kalinin Alexey Evgenievich
<https://orcid.org/0000-0001-7457-3889>

Егенов Омар Алиевич

<https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

Кудашкин Николай Евгеньевич

<https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 24.07.2025,
принята к публикации 22.09.2025

Egenov Omar Alievich

<https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

Kudashkin Nikolay Evgenievich

<https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 24 July 2025.

Accepted for publication 22 September 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-056>

Роль предоперационной эмболизации общей печеночной артерии у больных с опухолями тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией чревного ствола

М.Г. Абгарян, Э.Р. Виршке, А.Г. Котельников, С.Н. Бердников, Д.В. Подлужный, О.А. Егенов, И.Г. Авдюхин

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

Контакты: Абгарян Микаэл Грантович abgaryan.mikael@gmail.com

Цель исследования: Определить показания и оценить безопасность и эффективность предоперационной эмболизации общей печеночной артерии у больных с инвазией чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы.

Материал и методы: Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии произведена 32 больным. Из них у 8 была выполнена предоперационная эмболизация общей печеночной артерии. Показанием служило отсутствие адекватного коллатерального кровотока по панкреатодуоденальным аркадам.

Результаты: У 8 больных, которым была выполнена предоперационная эмболизация общей печеночной артерии, во всех случаях удалось полностью перекрыть кровоток по общей печеночной артерии, несмотря на наличие инвазии чревного ствола. Осложнений при выполнении рентгеноэндоваскулярного вмешательства не было. При контрольной верхней мезентерикографии у всех больных отмечалось адекватное кровоснабжение печени за счет развития коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии. В послеоперационном периоде ишемических осложнений со стороны печени не отмечено, однако у одного больного развилась клиника острого холецистита, который купирован на фоне консервативной терапии.

Выводы: Предоперационная эмболизация общей печеночной артерии является технически выполнимой и безопасной процедурой, позволяющей снизить риск ишемических осложнений у больных, перенесших дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без ангиопластики.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, предоперационная эмболизация общей печеночной артерии, резекция чревного ствола

Для цитирования: Абгарян М.Г., Виршке Э.Р., Котельников А.Г. и соавт. Роль предоперационной эмболизации общей печеночной артерии у больных с опухолями тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией чревного ствола. Злокачественные опухоли 2025;15(3):46–52. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-056>

The role of preoperative embolization of the common hepatic artery in patients with tumors of the body and tail of the pancreas with invasion of the celiac trunk

M. G. Abgaryan, E. R. Virshke, A. G. Kotelnikov, S. N. Berdnikov, D. V. Podluzhny, O. A. Egenov, I. G. Avdyukhin

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

Contacts: Abgaryan Mikael Grantovich abgaryan.mikael@gmail.com

The aim of the study was to determine the indications and evaluate the safety and effectiveness of preoperative embolization of the common hepatic artery in patients with the tumors of the pancreatic body and tail with celiac trunk invasion.

Materials and methods: Distal subtotal resection of the pancreas with resection of the celiac trunk and the common hepatic artery was performed in 32 patients. Of these, 8 had preoperative embolization of the common hepatic artery. The indication was the lack of adequate collateral blood flow through the pancreaticoduodenal arcades.

Results: Complete block of the common hepatic artery blood flow was achieved in all 8 patients who underwent preoperative embolization of the common hepatic artery, despite invasion of the celiac trunk. There were no complications during X-ray-guided endovascular intervention. A follow-up upper mesenteric angiography demonstrated adequate blood supply to the liver in all patients due to the development of collateral blood flow from the superior mesenteric artery territory. No ischemic complications in the liver were observed in the postoperative period, however, one patient had clinical manifestations of acute cholecystitis, which was relieved by conservative therapy. **Conclusions:** Preoperative embolization of the common hepatic artery is a technically feasible and safe procedure that reduces the risk of ischemic complications in patients who have undergone distal subtotal resection of the pancreas with resection of the celiac trunk and common hepatic artery without angioplasty.

Keywords: pancreatic cancer, distal subtotal resection of the pancreas, preoperative embolization of the common hepatic artery, resection of the celiac trunk.

For citation: M. G. Abgaryan, E. R. Virshke, A. G. Kotelnikov, et al. The role of preoperative embolization of the common hepatic artery in patients with tumors of the body and tail of the pancreas with invasion of the celiac trunk. *Zlokachestvennie opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(3):46–52 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-056>

ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов диагноз протокового рака тела и хвоста поджелудочной железы устанавливается на поздней стадии. При этом часто наблюдается опухолевая инвазия забрюшинных структур и тканей с вовлечением в процесс чревного ствола и его ветвей. У большинства больных выявляются отдаленные метастазы и значительное распространение опухоли на магистральные сосуды. Поэтому только 10–15% больных с этой патологией являются кандидатами на резекцию поджелудочной железы [1,2]. Некоторые авторы считают, что поражение чревного ствола при раке тела и хвоста поджелудочной железы является противопоказанием к хирургическому лечению из-за высокой смертности, связанной с резекцией и реконструкцией чревного ствола [3]. У больных, перенесших дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы (ДСРПЖ) с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без пластики, высока вероятность развития ишемических осложнений со стороны печени из-за наличия слабо развитого коллатерального кровотока. В таких случаях целесообразно выполнять предоперационную эмболизацию общей печеночной артерии с целью перераспределения кровотока из системы верхней брыжеечной артерии [3]. Показания и противопоказания к резекции и пластике чревного ствола в доступной специальной литературе не определены. Существует мнение, что возможность выполнения ДСРПЖ с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерией позволяет улучшить не только качество жизни, но и достичь повышения показателей выживаемости [4–8].

До настоящего времени эффективность предоперационной эмболизации общей печеночной артерии остаётся спорной. Причины различной эффективности предоперационной эмболизации в представленных работах до конца не понятны. Возможно, усиление коллатерального кровотока по панкреатодуоденальным аркадам зависит от длительности временного интервала между эмболизацией и хирургическим вмешательством.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов хирургического лечения 32 больных раком тела и хвоста поджелудочной железы с инвазией чревного ствола в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2001 по 2023 гг. Всем больным была выполнена дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола.

При комплексном обследовании больных была получена информация о состоянии магистральных сосудов, прежде всего, чревного ствола, общей печеночной, верхней брыжеечной артерий и верхней брыжеечной и воротной вен. Если по результатам обследования у больных, которым планировалась дистальная субтотальная резекция ПЖ, определялась опухолевая инвазия чревного ствола, то в таком случае мы выполняли прямую ангиографию с целью подтверждения инвазии и определения её степени. При этом оценивали степень инвазии чревного ствола (рис. 1А и 1Б) и наличие коллатерального кровотока из системы верхней брыжеечной артерии по панкреатодуоденальным аркадам с определением адекватного кровоснабжения печени.

Для оценки адекватного коллатерального кровотока мы применяли следующие параметры прямой ангиографии:

- количество панкреатодуоденальных аркад не менее 3;
- диаметр панкреатических артерий не менее 2 мм;
- адекватность и динамика заполнения печеночных артерий;
- адекватное контрастирование печеночных артерий (до сегментарных и субсегментарных) на 3–5 секундах исследования.

При выполнении целиакографии с введением 22–24 мл контрастного вещества со скоростью 5 мл/сек адекватное заполнение печеночных артерий наступает на 3–5 секунде. При контрольной верхней мезентерикографии кровотока в печеночных артериях оценивается как адекватный при идентичных показателях скорости кровотока, получаемых при целиакографии.

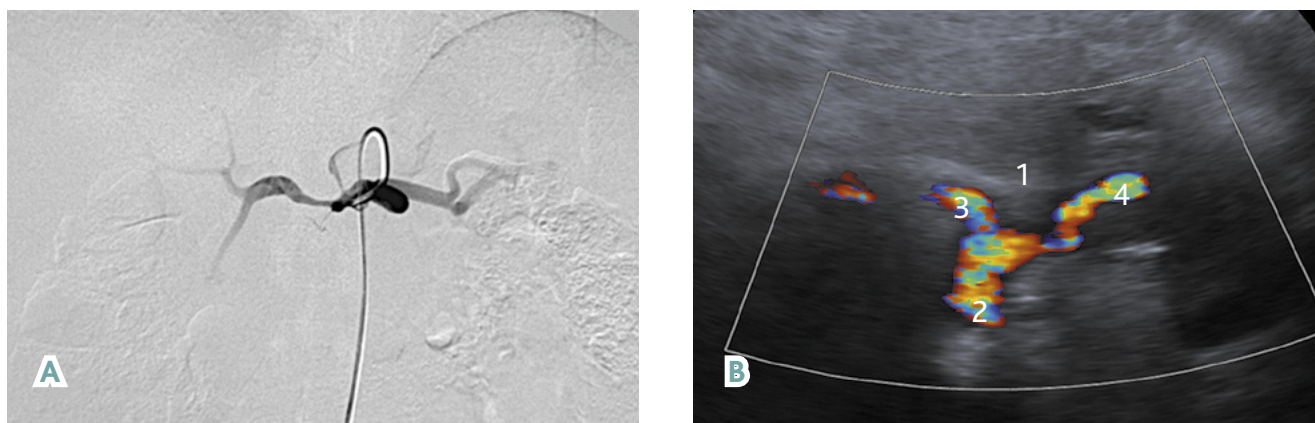


Рисунок 1. Больной А., 56 лет, с диагнозом: Рак тела поджелудочной железы с инвазией чревного ствола и общей печеночной артерии.

А. Целиакография. Артериальная фаза. Определяется деформация чревного ствола и циркулярное сужение общей печеночной артерии.

Б. Допплерография. 1—опухоль, 2—чревный ствол, 3—общая печеночная артерия, 4—селезеночная артерия

Figure 1. Patient A., 56, diagnosed with pancreatic body cancer with invasion of the celiac trunk and common hepatic artery.

A. Celiacography. Arterial phase. Deformation of the celiac trunk and circumferential narrowing of the common hepatic artery are visible.

B. Doppler ultrasound. 1—tumor, 2—celiac trunk, 3—common hepatic artery, 4—splenic artery



Рисунок 2. Больной А., 56 лет, с диагнозом: Рак тела поджелудочной железы с инвазией чревного ствола и общей печеночной артерии.

А. Верхняя мезентерикография (до эмболизации). Отмечается слабое развитие панкреатодуоденальных артериальных аркад.

Б. Допплерография: скудность коллатеральной системы между бассейном верхней брыжеечной и гастродуоденальной артериями. 1—опухоль, 2—верхнебрыжеечная вена, 3—воротная вена, 4—верхнебрыжеечная артерия, 5—общая печеночная артерия

Figure 1. Patient A., 56, diagnosed with pancreatic body cancer with invasion of the celiac axis and common hepatic artery.

A. Superior mesentericography (before embolization). Weak development of the pancreaticoduodenal arterial arcades is noted.

B. Doppler ultrasound: scant collateral system between the superior mesenteric and gastroduodenal arteries. 1—tumor,

2—superior mesenteric vein, 3—portal vein, 4—superior mesenteric artery, 5—common hepatic artery

У 8 больных на ангиограммах с учетом вышеуказанных критериев определялась слаборазвитая коллатеральная сеть из верхней брыжеечной артерии по панкреатодуоденальным аркадам (рис. 2А и 2Б). В таких случаях нами выполнялась предоперационная эмболизация общей печеночной артерии металлическими спиралями.

МЕТОДИКА ЭМБОЛИЗАЦИИ ОБЩЕЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ АРТЕРИИ

После оценки данных целиакографии выполняли селективную катетеризацию общей печеночной артерии. Для этого использовали катетеры Cobra или Simmons диаметром 5F. В общую печеночную артерию по установленному

катетеру доставлялись металлические спирали Гиантурко. Использовались толкаемые спирали длиной 40–50 мм, диаметром 4–5 мм. Как правило, устанавливалось несколько спиралей до полного перекрытия кровотока по общей печеночной артерии. Редукцию и перераспределение кровотока оценивали при контрольной ангиографии (рис. 3). Эмболизация общей печеночной артерии для формирования адекватного и надежного коллатерального кровотока между бассейнами верхней брыжеечной и печеночной артерии выполнялась за 1–2 недели до операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех 8 больных, которым была выполнена предоперационная эмболизация общей печеночной артерии, удалось полностью перекрыть кровоток по указанной артерии, несмотря на инвазию чревного ствола и общей печеночной артерии, и добиться адекватного кровоснабжения печени за счет коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии. Осложнений при выполнении рентгеноэндоваскулярного вмешательства не было. При контрольной верхней мезентерикографии, выполняемой непосредственно перед оперативным вмешательством, во всех случаях отмечалось адекватное кровоснабжение печени за счет развития коллатерального кровотока из бассейна верхней брыжеечной артерии (рис. 4).

После эмболизации у всех 8 пациентов зафиксировано кратковременное преходящее повышение АСТ (45–

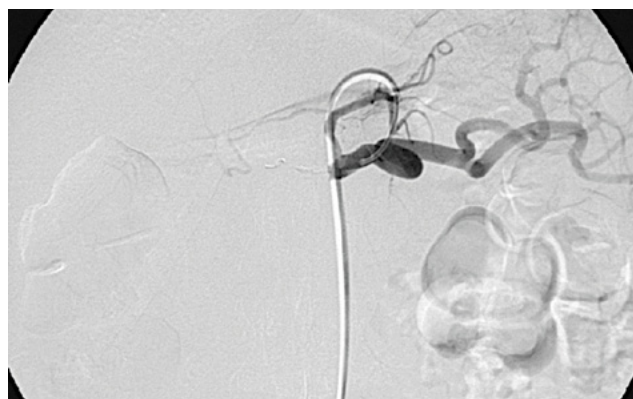


Рисунок 3. Целиакография. Артериальная фаза. Кровоток по общей печеночной артерии отсутствует (состояние после эмболизации спиралями)

Figure 3. Celiacography. Arterial phase. Blood flow through the common hepatic artery is absent (condition after coil embolization)

525 Ед/л), АЛТ (15–470 Ед/л), ЛДГ (15–195 Ед/л) и панкреатической амилазы (40–281 Ед/л). Через 5–7 дней после эмболизации все показатели нормализовались самостоятельно. Проведенное нами сравнение уровней печеночных маркеров до и после ДСРПЖ с резекцией чревного ствола у пациентов, которым была выполнена предоперационная эмболизация общей печеночной артерии, и у 15 больных, которым оперативное вмешательство выполнили без пластики артерий, представлено в табл. 1.

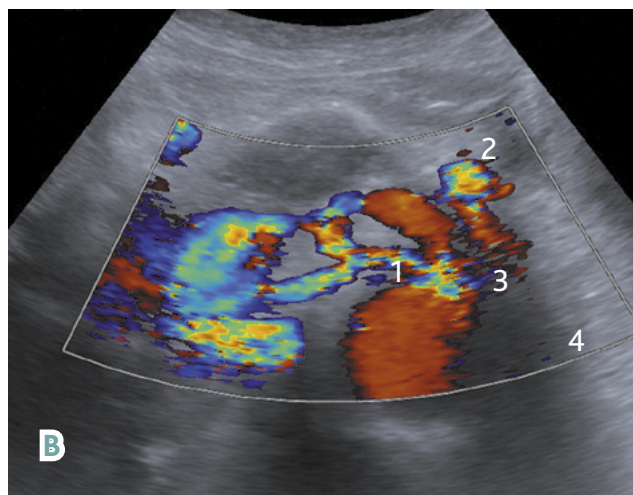


Рисунок 4. Больной А., 56 лет, с диагнозом: Рак тела поджелудочной железы с инвазией чревного ствола и общей печеночной артерии.

А. Верхняя мезентерикография через 2 недели после эмболизации общей печеночной артерии. Определяется адекватный коллатеральный кровоток по функционально расширенным панкреатодуоденальным артериям.

Б. Допплерография. 1 — выраженная коллатеральная система между бассейном верхней брыжеечной и гастродуоденальной артериями, 2 — опухоль, 3 — панкреатодуоденальная артерия, 4 — верхняя брыжеечная артерия

Figure 1. Patient A., 56, diagnosed with pancreatic body cancer with invasion of the celiac axis and common hepatic artery.

A. Superior mesentericography 2 weeks after common hepatic artery embolization. Adequate collateral blood flow is demonstrated through the functionally dilated pancreaticoduodenal arteries.

B. Doppler ultrasonography. 1—pronounced collateral system between the superior mesenteric and gastroduodenal arteries, 2—tumor, 3—pancreaticoduodenal artery, 4—superior mesenteric artery

Таблица 1. Уровни печеночных маркеров до и после ДСРПЖ с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без ангиопластики у больных, перенесших и не перенесших предоперационную эмболизацию общей печеночной артерии

Table 1. Levels of liver markers before and after DSRV with resection of the celiac trunk and common hepatic artery without angioplasty in patients who underwent and did not undergo preoperative embolization of the common hepatic artery

Показатель	Операция без эмболизации сосудов (n = 15)		Операция с эмболизацией сосудов (n = 8)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
АЛТ	43,7 ± 8,5	185,3 ± 52,2	39,3 ± 6,0	95,0 ± 18,51 p = 0,0001
АСТ	41,5 ± 8,2	168,9 ± 45,9	37,1 ± 6,3	87,4 ± 15,61 p = 0,012
ЛДГ	252,0 ± 11,0	479,3 ± 73,0	243,4 ± 14,5	413,8 ± 66,51 p = 0,047
Щелочная фосфатаза	123,1 ± 28,0	245,3 ± 45,6	94,4 ± 39,1	203,1 ± 46,01 p = 0,047

¹ Статистически значимые различия с группой больных, оперированных без эмболизации артерии

Никаких клинически значимых осложнений после эмболизации не было, однако отмечалось кратковременное преходящее повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы. У всех 8 пациентов, перенесших эмболизацию печеночной артерии, уровни печеночных маркеров были достоверно ниже (АЛТ 95,0 против 185,3 Ед/л; АСТ 87,4 против 168,9 Ед/л; ЛДГ 413,8 против 479,3 Ед/л; щелочная фосфатаза 203,1 против 245,3 Ед/л). Через 5–10 дней после эмболизации все биохимические показатели нормализовались самостоятельно.

В послеоперационном периоде у 23 больных после ДСРПЖ с резекцией чревного ствола без пластики, включая пациентов с предоперационной эмболизацией общей печеночной артерии, нарушения кровоснабжения печени не отмечено. Летальных исходов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аналогичные результаты были ранее представлены S. Kondo et al. в 2002 и 2003 гг. [12,13]. Авторы отмечают, что дистальная резекция поджелудочной железы с резекцией чревного ствола выполнима и безопасна. В представленных исследованиях послеоперационной летальности не было. Также и другие авторы указывают, что при наличии слабо развитого коллатерального кровотока целесообразно выполнять предоперационную эмболизацию общей печеночной артерии [14–20]. Предоперационная эмболизация общей печеночной артерии выполнялась нами с учетом разработанных критериев при наличии слабо развитой коллатеральной сети панкреатодуоде-

нальных аркад с последующим развитием адекватного кровотока, что позволило избежать сосудистой пластики. Таким образом, предоперационная эмболизация общей печеночной артерии является эффективной и безопасной рентгенхирургической операцией, позволяющей предотвратить риск развития ишемических осложнений со стороны паренхимы печени и других органов.

Мы выполняли два варианта оперативных вмешательств: дистальная резекция поджелудочной железы при инвазии чревного ствола с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без пластики артериального кровотока и резекция чревного ствола и общей печеночной артерии с формированием сосудистого анастомоза.

Ряд авторов считают, что с целью предотвращения ишемических осложнений в печени и в желчевыводящей системе целесообразно восстановление аортопеченочного артериального кровотока. Так, M. Konishi et al. (2000) [9] предпочитают после резекции чревного ствола выполнять реконструкцию общей печеночной артерии для восстановления адекватного кровотока. Ещё P. E. Koehler et al. (1975) [10] показали, что через 4 часа после перевязки чревного ствола отмечается расширение в диаметре панкреатодуоденальных артерий и формирование коллатерального кровотока из системы верхней брыжеечной артерии с полным восстановлением кровоснабжения печени в течение 6 мес. Наш опыт сопоставим с данными представленными Alizai P. H. et al. (2012) [11] и свидетельствует: когда при ангиографическом исследовании определяется адекватный коллатеральный кровоток по панкреатодуоденальным аркадам, выполнение резекции чревного ствола и общей печеночной артерий без пластики является безопасным.

Разработанные нами критерии оценки адекватности коллатерального кровотока между бассейнами верхней брыжеечной и гастродуоденальной артерией позволили определить показания для выполнения предоперационной эмболизации общей печеночной артерии.

У всех 8 больных, которым была выполнена предоперационная эмболизация общей печеночной артерии, удалось добиться адекватного кровоснабжения печени, что позволило безопасно выполнить ДСРПЖ с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без сосудистой пластики.

ВЫВОДЫ

Предоперационная эмболизация общей печеночной артерии является технически выполнимой и безопасной процедурой, позволяющей снизить риск ишемических осложнений у больных, перенесших дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы с резекцией чревного ствола и общей печеночной артерии без ангиопластики.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bold R.J., Chamsangavej C., Cleary K.R., et al. Major vascular resection as part of pancreatoduodenectomy for cancer: radiologic, intraoperative, and pathologic analysis. *J Gastrointestinal Surg* 1999;3(3):233–243. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(99\)80065-1](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(99)80065-1)
2. Cao Z., Xu J., Shao Q., et al. Surgical treatment of pancreatic head cancer: concept revolutions and arguments. *Chin J Cancer Res* 2015;27(4):392–6. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2015.04.13>
3. Hirano S., Kondo S., Hara T., et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg* 2007;246(1):46–51. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000258608.52615.5a>
4. Elberm H., Ravikumar R., Sabin C., et al. Outcome after pancreaticoduodenectomy for T3 adenocarcinoma: A multivariable analysis from the UK vascular Resection for Pancreatic Cancer Study Group. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(11):1500–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.158>
5. Wang W.L., Ye S., Yan S., et al. Pancreaticoduodenectomy with portal vein/superior mesenteric vein resection for patients with pancreatic cancer with venous invasion. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015;14(4):429–35. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(15\)60400-3](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(15)60400-3)
6. Chen Y.T., Jiang Q.L., Zhu Z., et al. Resection of the main trunk of the superior mesenteric vein without reconstruction during surgery for giant pancreatic mucinous cystadenoma: A case report *World J Gastroenterol* 2015;21(24):7604–7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7604>
7. Shimada K., Sakamoto Y., Sano T., Kosuge T. Prognostic factors after distal pancreatectomy with extended lymphadenectomy for invasive pancreatic adenocarcinoma of the body and tail. *Surgery* 2006;139(3):288–95. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.08.004>
8. Sunada S., Miyata M., Tanaka Y., et al. Aggressive resection for advanced pancreatic carcinoma. *Surg Today* 1992;22(1):74–77. <http://doi.org/10.7243/2049-7962-1-27>
9. Konishi M., Kinoshita T., Nakagori T., et al. Distal pancreatectomy with resection of the celiac axis and reconstruction of the hepatic artery for carcinoma of the body and tail of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7(2):183–7. <https://doi.org/10.1007/s005340050173>
10. Koehler R.E., Korobkin M., Lewis F. Arteriographic demonstration of collateral arterial supply to the liver after hepatic artery ligation. *Radiology* 1975;117(1):49–54. <https://doi.org/10.1148/117.1.49>
11. Alizai P.H., Mahnken A.H., Klink C.D., et al. Extended distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac axis for locally advanced pancreatic cancer: a case report and review of the literature. *Case Rep Med* 2012;2012:543167. <https://doi.org/10.1155/2012/543167>
12. Kondo S., Katoh H., Omi M., et al. Radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery, plexus, and ganglions for advanced cancer of the pancreatic body: a preliminary report on perfect pain relief. *JOP* 2002;2(3):93–97
13. Kondo S., Katoh H., Hirano S., et al. Results of radical distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac artery for locally advanced cancer of the pancreatic body. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388(2):101–6. <https://doi.org/10.1007/s00423-003-0375-5>
14. Yamagami T., Yoshimatsu R., Kajiwaru K., et al. Arteriography after embolization before distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2015;24(6):350–5. <https://doi.org/10.3109/13645706.2015.1034729>
15. Abo D., Hasegawa Y., Sakuhara Y., et al. Feasibility of a dual microcatheterdual interlocking detachable coil technique in preoperative embolization in preparation for distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19(4):431–7. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0455-9>
16. Denecke T., Andreou A., Podrabsky P., et al. Distal pancreatectomy with en bloc resection of the celiac trunk for extended pancreatic tumor disease: an interdisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(5):1058–64. <https://doi.org/10.1007/s00270-010-9997-5>
17. Tanaka E., Hirano S., Tsuchikawa T., et al. Important technical remarks on distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19(2):141–7. <https://doi.org/10.1007/s00534-011-0473-7/>
18. Ramia J.M., de Vicente E., Pardo F., et al. Preoperative hepatic artery embolization before distal pancreatectomy plus celiac axis resection does not improve surgical results: A Spanish multicentre study. *Surgeon* 2021;19(5):e117–e124. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2020.08.012>
19. Busquets J., Secanella L., Carnaval T., et al. Embolize, supercharge, resect: Embolization to enhance hepatic vascularization prior to en-bloc pancreas and arterial resection. *Cir Esp* 2024;102(12):633–641. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2024.08.001>

20. Storkholm J.H., Burgdorf S.K., Larsen P.N., Hansen, C.P. Pancreaticoduodenectomy with preoperative total embolization of the hepatic arteries (PD-HAE)-a novel treatment with sacrifice of the hepatic arterial blood supply without the need for arterial reconstruction. *Langenbecks Arch Surg* 2023;408(1):310. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-03054-5>.

ВКЛАД АВТОРОВ

М. Г. Абгарян, С. Н. Бердников, Э. Р. Виршке, О. А. Егенов, И. Г. Авдюхин: сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи;

М. Г. Абгарян, С. Н. Бердников, Э. Р. Виршке: концепция и дизайн работы;

А. Г. Котельников, Д. В. Подлужный: редактирование текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Абгарян Микаэл Грантович

<https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>

Виршке Эдуард Рейнгольдович

<https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Котельников Алексей Геннадьевич

<https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>

Бердников Сергей Николаевич

<https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>

Подлужный Данил Викторович

<https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>

Егенов Омар Алиевич

<https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

Авдюхин Иван Геннадьевич

<https://orcid.org/0000-0002-3524-1037>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 24.07.2025, принята к публикации 22.09.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

M. G. Abgaryan, S. N. Berdnikov, E. R. Virshke, O. A. Egenov, I. G. Avdyukhin: collection, analysis and interpretation of data, preparation the article text;

M. G. Abgaryan, S. N. Berdnikov, E. R. Virshke: concept and design of the work;

A. G. Kotelnikov, D. V. Podluzhny: editing the article text.

ORCID OF AUTHORS

Abgaryan Mikael Grantovich

<https://orcid.org/0000-0001-8893-1894>

Virshke Eduard Reingoldovich

<https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>

Kotelnikov Alexey Gennadievich

<https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>

Berdnikov Sergey Nikolaevich

<https://orcid.org/0000-0003-2586-8562>

Podluzhny Danil Viktorovich

<https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>

Egenov Omar Alievich

<https://orcid.org/0000-0002-8681-7905>

Avdyukhin Ivan Gennadievich

<https://orcid.org/0000-0002-3524-1037>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 24 July 2025.

Accepted for publication 22 September 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-051>

Биопсия сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы на фоне беременности. Литературный обзор

А. А. Пароконная¹, А. С. Крылов¹, Р. Г. Шмаков², А. В. Петровский¹

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

² Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского; Россия, 101000 Москва, ул. Покровка, 22-а

Контакты: Анастасия Анатольевна Пароконная anapar1@yandex.ru

Данный литературный обзор анализирует современные подходы к ведению беременных пациенток с диагностированным раком молочной железы (РМЖ) с использованием биопсии сторожевого лимфатического узла (БСЛУ). БСЛУ представляет собой безопасную альтернативу диссекции аксиллярных лимфоузлов при клинически «негативных» лимфатических узлах, значительно снижая нежелательные последствия хирургического лечения, такие как лимфедема и ограничение подвижности. В обзоре приводятся последние данные по использованию радионуклидного картирования лимфатических узлов с ^{99m}Tc (в дозах ≤ 10 МБк). Приводятся данные, подтверждающие безопасность метода для плода, отсутствие повышенного риска врожденных аномалий или осложнений беременности. Метод, помимо безопасности, сравним по эффективности и сопоставим по результатам с группой небеременных пациенток. В обзоре рассматриваются современные клинические рекомендации по лечению беременных пациенток, которые в целом поддерживают использование данного метода, рекомендуя индивидуальный подход. Критическое значение приобретает мультидисциплинарная тактика с участием онкологов, хирургов и акушеров-гинекологов для баланса между эффективностью лечения матери и безопасностью плода. Для включения в настоящий обзор были отобраны статьи, изучающие безопасность и эффективность БСЛУ у беременных пациенток с использованием баз данных MEDLINE, Goo UpToDate, Web of Science, Scopus.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, сторожевые лимфатические узлы

Для цитирования: Пароконная А. А., Крылов А. С., Шмаков Р. Г. и соавт. Биопсия сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы на фоне беременности. Литературный обзор. Злокачественные опухоли 2025;15(3):53–60. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-051>

Sentinel Lymph Node Biopsy in Pregnant Breast Cancer Patients: A Literature Review

A. A. Parokonnaya¹, A. S. Krylov¹, R. G. Shmakov², A. V. Petrovskii¹

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

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V. I. Krasnopolsky; 22a Pokrovka St., Moscow 101000, Russia

Contacts: Anastasiya Anatolevna Parokonnaya anapar1@yandex.ru

This literature review analyzes current approaches to the management of pregnant patients with breast cancer (BC) using sentinel lymph node biopsy (SLNB). SLNB represents a safe alternative to axillary lymph node dissection (ALND) in clinically node-negative patients, significantly reducing adverse surgical sequelae such as lymphedema and restricted mobility. The review presents the latest data on the use of radionuclide lymph node mapping with ^{99m}Tc (in doses ≤ 10 MBq). Data confirming the safety of the procedure for the fetus, including the absence of an increased risk of congenital anomalies or pregnancy complications, are provided. The method, besides being safe, is comparable in effectiveness and outcomes to the non-pregnant patient group. The review discusses current clinical guidelines for treating pregnant patients, which generally support the use of this approach, recommending an individualized strategy. Multidisciplinary management involving oncologists, surgeons, and obstetrician-gynecologists is critically important to balance maternal treatment efficacy with fetal safety. Articles investigating the safety and efficacy of SLNB in pregnant patients were selected for inclusion in this review using the MEDLINE, UpToDate, Web of Science, and Scopus databases.

Keywords: breast cancer, pregnancy, sentinel lymph nodes

For citation: Parokonnaya A.A., Krylov A.S., Shmakov R.G., et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Pregnant Breast Cancer Patients: A Literature Review. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(3):53–60 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-051>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы, меланома и рак шейки матки являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями, диагностируемыми во время беременности, составляя 50% всех онкологических заболеваний в этой группе больных [1]. Отмечено, что средний возраст беременных с диагностированным раком молочной железы составляет 34,8 года. С учетом наблюдаемой тенденции, если откладывать деторождение до более позднего возраста, можно ожидать, что заболеваемость раком молочной железы во время беременности будет встречаться все чаще [2]. Прогнозируемый рост заболеваемости диктует необходимость разработки специализированных лечебных протоколов, учитывающих уникальные физиологические и этические аспекты ведения беременных пациенток.

Современные клинические рекомендации подчеркивают важность персонализированного подхода, как в диагностике, так и в лечении, основанного на стадии заболевания и сроке гестации [3]. Ключевую роль в достижении баланса между эффективностью лечения и безопасностью для плода играют мультидисциплинарные команды, объединяющие онкологов, хирургов, химиотерапевтов, акушеров и генетиков. Совместная работа направлена на минимизацию тератогенных рисков, связанных как с диагностическими процедурами, хирургическим вмешательством, так и с системной терапией.

Накопленные данные клинических исследований по оценке рисков врожденных аномалий и осложнений при ведении беременности позволяют оптимизировать алгоритмы современного лечения без ущерба для прогноза матери и плода.

МЕТОД БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА (БСЛУ): ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Основной целью современной онкологической помощи беременным пациенткам является сохранение двух жизней — матери и плода. На сегодняшний день определены оптимальные сроки беременности для безопасного начала химиотерапии, а также разработаны режимы дозирования цитостатических препаратов. Однако применение радиофармпрепаратов (РФП) как для диагностики, так и для лечения остается предметом дискуссий из-за потенциальных рисков для плода.

МЕТОД БСЛУ КАК АЛЬТЕРНАТИВА АКСИЛЛЯРНОЙ ДИСЕКЦИИ

Состояние лимфатических узлов остается ключевым прогностическим фактором при РМЖ. Исторически аксиллярная лимфодиссекция, впервые примененная более 200 лет назад [4], использовалась для стадирования и локального контроля заболевания. Однако эта процедура сопряжена с высоким риском осложнений, включая лимфедему, ограничение подвижности руки и неврологические боли со стороны операции [5]. Неубедительным остается и «терапевтическое преимущество» удаления непораженных лимфатических узлов для улучшения показателей выживаемости. Современные подходы в лечении РМЖ, основанные на иммунофенотипе опухоли, предусматривают системную адъювантную терапию независимо от статуса лимфоузлов.

В связи с этим малоинвазивная процедура БСЛУ, предложенная в 1994 году, стала альтернативой полной лимфодиссекции у пациенток с клинически негативными лимфоузлами. Метод предполагает картирование и биопсию сторожевых лимфатических узлов, что позволяет минимизировать хирургическую травму и снизить частоту осложнений [6].

МЕТОД БСЛУ: ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДА У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Возможность использования метода БСЛУ у беременных пациенток изучается с 2004 года. Понимание безопасности БСЛУ для плода на различных сроках беременности приобретает с этого момента особую актуальность. Наиболее часто метод применяется при меланоме и раке молочной железы. Однако лишь около 28% беременных имеют показания к БСЛУ из-за исходно высокой распространенности заболевания [7].

В исследованиях у беременных применялись различные «маркеры», включая изосульфоновый синий (патентный синий), индоцианиновый зеленый (ICG) и радионуклидный коллоид (RAIC). Колориметрический метод с метиленовым синим впервые успешно использован у 6 беременных пациенток Mondi M. et al. в 2007 году [8]. Авторы не выявили риски для плода, однако подчеркнули необходимость применения минимальных доз красителя. Наиболее убедительно безопасность и эффективность метода подтверждены в работах Han S. и Gentilini O. [9–11]. Khera S. et al. в 2008 году также сообщили об использовании метода

БСЛУ с ^{99m}Tc и/или синим красителем у 10 беременных пациенток, отметив, что использование синего красителя у отдельных пациенток без картирования радиоколлоидом может быть безопасным во втором и третьем триместре беременности. Однако авторы обращают внимание, что необходимо тщательно наблюдать за пациентками на предмет побочных реакций и внимательно следить за состоянием плода, чтобы вовремя выявить дистресс и другие неблагоприятные последствия во время анестезии [12].

Однако, ряд исследователей, однако, не рекомендуют использовать синих красителей (изосульфанового и метиленового синего) при беременности из-за риска анафилаксии у матери (до 2% случаев) и потенциальной тератогенности. Использование препарата должно проводиться в условиях, где персонал обучен распознавать анафилаксию и оказывать соответствующую помощь [13,14].

Balaya V. в 2018 году опубликовал систематический обзор 12 исследований (74 пациентки). Был проанализирован результат применения визуального метода у 23 беременных (12,6%) и радионуклидного метода с ^{99m}Tc у 116 беременных пациенток (63,4%) [15]. Оценка безопасности метода включала как анализ безопасности для плода, так и эффективность метода для матери. Частота обнаружения сторожевых узлов составила 97%, что сопоставимо с небеременными пациентками. При этом подтверждена возможность использования только радиоактивного РФП (без синего красителя). Случаев аллергических реакций, инфекций не зарегистрировано. Отмечены 6 наблюдений неблагоприятных исходов: 2 случая преждевременных родов, 2 самопроизвольных аборта, 1 мертворожденный, 1 младенец с врожденным пороком (дефект межжелудочковой перегородки). Авторы подчеркивают отсутствие прямой связи между БСЛУ и осложнениями. Было отмечено, что доза облучения плода при использовании технеция-99m не превышает 2–4 мГр, что значительно ниже «порога безопасности». Авторы посчитали возможным сделать вывод об отказе от синего красителя и использования только радионуклидного метода.

Установленным «порогом безопасности» для плода является поглощенная доза ниже в 0,1 Гр (100 мГр). Так, в публикации 103 Международной комиссии по радиационной защите данная полученная плодом доза не может рассматриваться в качестве причины для прерывания беременности [16]. Риски являются неопределенными в диапазоне от 0,05 Гр до 0,1 Гр и считаются незначительными, когда они ниже 0,05 Гр. При таких дозах отсутствует риск летального исхода, генетических повреждений/эпигенетических изменений, тератогенности, нарушения роста или бесплодия.

При дозах облучения плода более этого уровня следует принимать обоснованные решения с учетом индивидуальных обстоятельств. Тератогенный эффект применяемой более высокой дозы проявляется врожденными пороками развития, более низким коэффициентом интеллекта (IQ), умственной отсталостью, микроцефалией, различными нейроразвивающимися дисфункциями, приводящими к повышенному риску судорог и к задержке роста.

Ключевым аргументом в пользу безопасности метода служило измерение величины тератогенности, составляющей 50 мГр (0,05 Гр). Эта величина была подтверждена «как безопасная» в серии исследований, посвященных оценке воздействия радиации на плод. Большинство работ, включая пилотные исследования 2004–2006 гг., показали отсутствие значимого риска. Первые данные были получены в ходе «аналоговой дозиметрии» на небеременных женщинах. Так, Gentilini O. et al. в 2004 году провели исследование с участием 26 пациенток, которым вводили 0,2 мл перитуморальной инъекции наноколлоида, меченого ^{99m}Tc . Средняя активность препарата составила 12,1 МБк. Сцинтиграфия показала локализацию РФП исключительно в зоне инъекции и СЛУ. Последующий мониторинг выведения РФП выявил, что менее 2% введенной активности выделилось с мочой в течение 16 часов. Уровень РФП в крови через 4 и 16 часов после инъекции не превышал 1% от введенной активности. Эти данные подтвердили минимальную системную абсорбцию РФП, что дополнительно обосновало безопасность метода для беременных. Также Gentilini O. с соавт. подсчитали, что и при стандартном методе БСЛУ доза облучения плода составляет менее 0,05 Гр, и пришли к выводу, что метод можно безопасно применять во время беременности [10].

Keleher A. с соавт. в 2004 году рассчитали теоретическую дозу, поглощаемую плодом с помощью программы дозиметрического планирования для двух активностей коллоидного РФП, меченого ^{99m}Tc — 18,5 и 92,5 МБк. Авторы предложили три фармакокинетических сценария биораспределения радиоиндикатора: 1) радионуклидная метка после введения в молочную железу остается в ней до полного физического распада ^{99m}Tc ; 2) весь введенный препарат мгновенно мигрирует в мочевой пузырь и остается там также до полного распада ^{99m}Tc ; 3) РФП вводится внутривенно и аккумулируется в гепатобилиарной системе, селезенке и красном костном мозге до полного распада. Первый сценарий — и он же «консервативный» — наиболее приближен к реальной клинической практике. Для всех случаев авторами была рассчитана поглощенная доза эмбрионом/плодом. Для максимальной вводимой активности 92,5 МБк доза составила 0,0774; 4,26 и 0,342 мГр соответственно. Согласно полученным моделям биораспределения было показано, что максимальная доза 4,26 мГр, рассчитанная для наихудшего сценария, значительно ниже 50 мГр, которая считается незначительной для проявления радиационных эффектов. Авторы полагают, что БСЛУ у беременных с радионуклидным картированием представляет очень низкий радиационный риск для эмбриона/плода [17]. Pandit-Taskar N. et al. (2006) проанализировал ретроспективные данные лечения 1021 небеременных пациенток, получивших РФП с активностью ^{99m}Tc , равной 3,7 МБк в день операции или 18,5 МБк накануне. Максимальная поглощенная доза, получаемая плодом на 9 месяце беременности теоретически, по мнению авторов, составит 0,014 мГр при инъекции 18,5 МБк, что чрезвычайно мало. Эта величина в 3500 раз ниже пороговой тератогенной дозы и соответствует 0,028% от критического зна-

чения [18]. В проспективном исследовании Spanheimer P. et al. у 14 небеременных женщин после введения ^{99m}Tc активностью 39 ± 20 МБк была оценена поглощенная доза на уровне матки. Она составила $1,14 \pm 0,76$ мкГр¹, что также значительно ниже допустимой тератогенной дозы. Эти данные так же сравнили со средним уровнем фонового излучения, который составляет 3000 мкЗв в год или 8,2 мкЗв (8,2 мкГр)² в сутки [19]. Кроме того, на основании стандартных лимфосцинтиграмм, введенная активность РФП концентрируется в месте инъекции и в СЛУ, которые удаляются во время операции, что делает риск потенциальной остаточной активности радиофармпрепарата для плода незначительным.

По мнению ряда исследователей, риски для плода скорее связаны с продолжительностью общей анестезии, которая в случае БСЛУ короче, чем в случае аксиллярной диссекции. В 2010 году Gentilini O. et al. опубликовал данные о БСЛУ у 12 беременных пациенток. Из 12 беременностей 11 завершились рождением здоровых детей без пороков развития и с нормальным весом. Один ребёнок был прооперирован в возрасте 3 месяцев по поводу дефекта межжелудочковой перегородки. Безопасность метода подтверждена при активности при низкой активности $^{99m}\text{Tc} \leq 10$ МБк [11].

Еще большее число наблюдений представлено в исследовании Groppe A. et al. 2014 года. 25 беременным пациенткам выполнена БСЛУ (8 — в I триместре, 9 — во II, 8 — в III) со 100% идентификацией сторожевого узла, при этом у 16 пациенток использовали ^{99m}Tc , 7 — только синий краситель, а у 2 метод не указан. Работа показала, что доза облучения плода при использовании ^{99m}Tc для БСЛУ составляет 0,014–2,4 мГр (в зависимости от гестационного срока). Эти значения дозы на 4 порядка ниже порога тератогенности в 100 мГр, признанного безопасным для внутриутробного развития Международной комиссией по радиологической защите [16]. Дозы облучения настолько низки, что не требуют специальных мер защиты при соблюдении стандартных протоколов. Не было зарегистрировано осложнений, связанных с БСЛУ, например, анафилактики или преждевременные роды. Из 25 новорожденных 24 были здоровы, а у одного была расщелина нёба (не связанная с процедурой БСЛУ). Это позволило сделать автору вывод о возможности включения БСЛУ в алгоритмы лечения РМЖ у беременных без риска для ребенка [20].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ранее была разработана методика оценки дозы облучения эмбриона/плода при радионуклидном исследовании по выявлению СЛУ у беременных пациенток с раком молочной железы. Введенная активность РФП у двух пациенток составила 32,5 МБк и 51,5 МБк. При этом расчетная накопленная доза

на плод не превысила 30 мкГр и 60 мкГр соответственно. Полученные данные показывают, что за время беременности 280 сут эмбрион/плод накопит дозу от естественного радиационного фона 1960 мкЗв, что на 2 порядка величины превосходит дозу от радионуклидного исследования сторожевых лимфатических узлов. Эти результаты также подтверждают безопасность технологии биопсии СЛУ при беременности [21].

МЕТОД БСЛУ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Не только безопасность, но и эффективность БСЛУ при лечении РМЖ у беременных были подтверждены несколькими исследованиями. «Онкологическая эффективность» метода БСЛУ с радионуклидным картированием была наиболее убедительно продемонстрирована в исследовании Han S. et al. (2018). Оно основано на материалах клиник, включенных в Международную сеть по изучению рака, беременности и бесплодию (International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy- NCIP), а также Немецкой группы по изучению рака молочной железы (German Breast Group) и на основании международного Регистра рака у беременных (Cancer and Pregnancy Registry). Из 145 беременных пациенток с клинически негативными лимфоузлами из 7 разных стран БСЛУ сторожевой лимфатический узел был идентифицирован в 99%. Применение метода не увенчалось успехом лишь у одной пациентки (0,7%), и ей была выполнена аксиллярная лимфодиссекция. СЛУ с метастазами были обнаружены у 43 (29,7%) пациенток, и 34 беременным была выполнена впоследствии аксиллярная диссекция. При медиане наблюдения 48 месяцев 123 (84,8%) пациентки живы без признаков прогрессирования. У 11 пациенток отмечен локальный рецидив и 1 метастаз в ипсилатеральном аксиллярном лимфатическом узле. За время наблюдения смерть наступила у 9 (6,2%) пациенток из исследования. Таким образом, было доказано, что метод столь же эффективен у беременных пациенток, как и у не беременных больных. БСЛУ во время беременности имеет сравнительно низкую частоту рецидивов в аксиллярной области. Авторы не сообщают о нежелательных явлениях у новорожденных, связанных с процедурой БСЛУ. Данная работа, выполненная представительной группой исследователей, весьма доказательна и является основой для рекомендации данного метода в клиническую практику [9].

Накопленный опыт использования радионуклидного картирования СЛУ у беременных позволил сформулировать современную позицию Европейского общества онкологии (ESMO): радионуклидный метод допустим при беременности, если активность ^{99m}Tc не превышает 10 МБк (минимально необходимая для визуализации). Предпочтительны инъекции в день операции, так как снижается время облучения [22].

Недавно опубликованный Bothou A. (2023) систематический обзор литературы на примере 62 изученных автором

¹ 1 миллизрей — 1 мГр = 0,001 Гр;

1 микрогрей — 1 мкГр = 0,000001 Гр.

² Рентген, бета, гамма излучение:

1 мкЗв = 1 мкГр = 0,000001 Гр.

исследований, показал, что большинство статей, включённых в настоящий обзор (47 из 62 статей), подтверждают безопасность и эффективность БСЛУ у беременных пациенток. Следует отметить, что в большинстве исследований, которые «поддерживали» метод, уровень доказательности был значительно выше, чем в исследованиях, выступающих против. Всего у 382 пациенток с диагностированным раком на фоне беременности использован метод БСЛУ. Полные данные были предоставлены по 237 случаям. В 149 случаях (39%) для обнаружения сторожевого лимфатического узла использовался только коллоид серы, меченный ^{99m}Tc , в 33 случаях (8,6%) использовался синий краситель, в 24 случаях (6,3%) использовался комбинированный метод с применением ^{99m}Tc и синего красителя, а в 176 случаях (46,1%) метод не был указан. Данные о результатах лечения для матери и ребенка не были предоставлены в 145 случаях. Таким образом, общее число при которых применялся метод БСЛУ, составило 237. Из них 220 случаев завершились родами в срок (92,8%), 229 случаев завершились рождением живых детей (в том числе 2 двойни 95,8%), 7 случаев завершились преждевременными родами (3%), 6 случаев завершились прерыванием беременности (2,5%), а в 4 случаях произошел самопроизвольный аборт (1,7%). При этом большинство преждевременных родов были вызваны не акушерскими показаниями, а необходимостью продолжения химиотерапии. Было зарегистрировано только восемь случаев осложнений у новорожденных (3,4%). Не было зарегистрировано ни одного случая побочных эффектов у матери или анафилактической реакции, ни одного случая материнской смерти, ни одного случая мертворождения или смерти новорожденного [23].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ БСЛУ У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Перспективным направлением для разработки и применения у беременных пациенток является метод БСЛУ с использованием индоцианина зеленого (ICG). ICG — флуоресцентный краситель с молекулярной массой 776 Да, используемый в диагностике с 1950-х годов. В отличие от радиоизотопов и синих красителей, ICG не обладает ионизирующим излучением, не проникает через плацентарный барьер и не имеет зарегистрированных случаев тератогенных эффектов. Индоцианин зеленый быстро связывается с белками плазмы (95%) после введения, что ограничивает его распределение в ткани. Частота анафилаксии при использовании ICG составляет $< 0,05\%$, что значительно ниже, чем у синих красителей (1–3%). Тем не менее, существует небольшой риск анафилаксии на препарат с учетом содержащегося в нем йодида. В ряде исследований сообщалось о 94–100%-ной вероятности обнаружения СЛУ с использованием ICG. Среднее количество лимфатических узлов составляет 2,8–3,1 [24–26]. В исследованиях, в которых использовались два метода — ICG и синий краситель, вероятность обнаружения СЛУ составила 99,5% [27].

Мета-анализ White K. 2023 года, включающий 39 исследований и насчитывающий 4236 выполненных БСЛУ с ICG, показал, что индоцианиновый зелёный краситель явно и неизменно превосходит синий краситель и не уступает или превосходит ^{99m}Tc и ^{99m}Tc в сочетании с синим красителем [28].

В клинической практике метод ICG несомненно экономически эффективен. Стоимость его на 30–40% ниже в сравнении с радиоизотопами. Не нужны затраты на радиозащиту и оборудование. Логистика метода проста: инъекции выполняются интраоперационно под наркозом, нет необходимости в предоперационной лимфосцинтиграфии. Оптимальный протокол: инъекция 5–25 мг ICG в периареолярную зону за 10–15 мин до разреза. Хотя метод ICG считается безопасным, крупные проспективные исследования у беременных отсутствуют. Его применение оправдано в кардиологии, гепатологии и офтальмологии, но требует осторожности при сопутствующей патологии почек, щитовидной железы или риске аллергии на йод. При соблюдении протоколов инъекции и визуализации ICG может рассматриваться как метод выбора при беременности, особенно в условиях ограниченных ресурсов ядерной медицины, являясь весьма перспективным. Однако на сегодняшний день данный метод не упоминается и не обсуждается в контексте клинических рекомендаций ESMO по лечению РМЖ на фоне беременности [22].

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА БСЛУ У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Возможность достижения баланса между оптимальным лечением матери и минимизацией рисков для плода остается предметом дискуссий, что отражается в изменении и реформировании основных клинических рекомендаций. Так, в рекомендациях Американского общества клинических онкологов (ASCO) по применению БСЛУ, впервые опубликованных в 2005 году, подчеркивалось «отсутствие четкого обоснования для использования метода в связи с недостаточным объемом данных» [29]. В руководствах National Comprehensive Cancer Network (NCCN) за 2014 и 2017 гг., несмотря на накопленный опыт, сохранялись аналогичные заключения [30]. Выбор БСЛУ у беременных рекомендовано рассматривать индивидуально, но применение метода до 30 недель гестации не рекомендуется. Данная формулировка сохраняется и в версии 2024 года [31], но исходно рекомендации основаны на обзоре Filippakis G. 2007 года [32], с акцентом на использование метода в срок беременности более 30 недель. Filippakis G. же ссылается на результаты лишь одного исследования 2006 года, — доктора Pandit-Taskar N. [18], что представляется крайне неубедительным и недостаточным для доказательной базы.

В 2012 году EUSOMA (Европейское общество маммологии) рекомендовало проводить БСЛУ для лечения рака

молочной железы у беременных с использованием низких доз препарата, поскольку дозиметрические исследования подтверждают незначительное воздействие как на мать, так и на плод. Синий краситель исключен из протокола [33]. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) в 2013 году, отметив недостаточность данных, подтверждающих безопасность БСЛУ, тем не менее, указало на допустимость её выполнения в специализированных центрах с многолетним опытом. При этом использование синего красителя настоятельно не рекомендуется [34].

В последние годы ассоциации онкологов и клинические сообщества разных стран все чаще отмечают возможность использования метода.

В руководстве по ведению РМЖ в Боснии и Герцеговине, опубликованном в 2020 году, не рекомендуется использовать синий краситель во время беременности и настоятельно рекомендуется использовать только ^{99m}Tc , для картирования лимфоузлов [35]. Кроме того, Китайское общество хирургии молочной железы (CSBrS) [36], а Испанское общество медицинской онкологии опубликовали аналогичные рекомендации в 2021 году [37]. Итальянские рекомендации AIOM 2023 года близки по содержанию к рекомендациям ESMO, но с акцентом на максимальную

безопасность плода с использованием в I триместре только синего красителя, а со II триместра — осторожное применение ^{99m}Tc . Решение всегда принимается индивидуально [38].

Немецкая рабочая группа по «гинекологической онкологии» AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), обсуждает возможности использования метода БСЛУ у беременных пациенток. При этом указывается, что метод применим в клиниках, сертифицированных AGO и соответствующих высоким европейским стандартам лечения. Рекомендуются БСЛУ с радионуклидами в однодневном протоколе [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день накопленные результаты исследований позволяют рассматривать БСЛУ с использованием РФП как перспективный метод стадирования РМЖ у беременных, сочетающий точность диагностики с низким риском осложнений. Метод является безопасным для плода при соблюдении протоколов дозиметрии, однако требует мультидисциплинарного подхода, информированного согласия пациентки и опыта проведения данного метода лечебным учреждением.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Matikas A., Bergh J. Breast cancer during pregnancy-The oncologist's point of view. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024;103(4):775–778. <https://doi.org/10.1111/aogs.14729>
- Boere I., Lok C., Poortmans P., et al. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;82:46–59. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001>
- Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A.H., et al. ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with breast cancer during pregnancy. *Ann Oncol* 2020;31(12):1624–1635. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.284>
- Halstead W.S. The Results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20(5):497–506. <https://doi.org/10.1097/00000658-189407000-00075>
- Veronesi U., Paganelli G., Viale G., et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7(12):983–90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70947-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70947-0)
- Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391–8; discussion 398–401. <https://doi.org/10.1097/00000658-199409000-00015>
- Azim H.A. Jr, Santoro L., Russell-Edu W., et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38(7):834–42. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.004>
- Mondi M.M., Cuenca R.E., Ollila D.W., et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):218–221. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9199-1>
- Han S.N., Amant F., Cardonick E.H., et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(2):551–557. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4611-z>
- Gentilini O., Cremonesi M., Trifirò G., et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(9):1348–1351. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh355>
- Gentilini O., Cremonesi M., Toesca A., et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(1):78–83. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1217-7>
- Khera S.Y., Kiluk J.V., Hasson D.M., et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14(3):250–254. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2008.00570>
- Bézu C., Coutant C., Salengro A., et al. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol* 2011;20(1):e55–9. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2010.10.002>
- Martín-Lázaro J., Núñez-Orjales R., Battikhi-Precedo N., et al. Allergy to Blue Dye. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(6):381–383. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0101>

15. Balaya V., Bonsang-Kitzis H., Ngo C., et al. What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;47(5):205–207. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.03.003>
16. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007;37(2–4):1–332. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003>
17. Keleher A., Wendt R. 3rd, Delpassand E., et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10(6):492–5. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21503.x>
18. Pandit-Taskar N., Dauer L.T., Montgomery L., et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from ^{99m}Tc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202–1208.
19. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol*. 2009 May;16(5):1143–7. doi:10.1245/s10434-009-0390-z. Epub 2009 Mar 7. PMID: 19267158.
20. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, Troyan S, Rhei E, Economy KE, Tung NM, Schapira L, Meisel JL, Partridge AH, Mayer EL. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug;21(8):2506–11. doi:10.1245/s10434-014-3718-2. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24756813
21. Крылов А.С., Наркевич Б.Я., Рыжков А.Д., с соавт. Определение дозы -облучения плода у беременных женщин с раком молочной железы при скинтиграфии сторожевых лимфатических узлов. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2021;4(4):78–87. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-4-78-87>.
Krylov A.S., Narkevich B.Ya., Ryzhkov A.D., et al. Evaluation of the radiation dose of an embryo/fetus during lymphoscintigraphy (sentinel lymph node mapping) in pregnant patients with breast cancer. *J Oncol Diagn Radiol Radiotherapy* 2021;4(4):78–87 (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-4-78-87>
22. Loibl S., Azim H.A. Jr, Bachelot T., et al. ESMO Expert Consensus Statements on the management of breast cancer during pregnancy (PrBC). *Ann Oncol* 2023;34(10):849–866. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.001>
23. Bothou A., Margioulas-Siarkou C., Petousis S., et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer during pregnancy: A comprehensive update. *Eur J Clin Invest* 2024;54(3):e14134. <https://doi.org/10.1111/eci.14134>
24. Pellini F., Bertoldi L., Deguidi G., et al. The use of indocyanine green as the only tracer for the identification of the sentinel lymph node in breast cancer: safety and feasibility. *Gland Surg* 2022;11(7):1139–1147. <https://doi.org/10.21037/gs-21-609>
25. Abe H., Mori T., Umeda T., et al. Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients. *Surg Today* 2011;41(2):197–202. <https://doi.org/10.1007/s00595-010-4440-8>
26. Guo J., Yang H., Wang S., et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1264-7>
27. Lee S., Kim E.Y., Kang S.H., et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(3):283–288. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9330-9>
28. White K.P., Sinagra D., Dip F., et al. Indocyanine green fluorescence versus blue dye, technetium-99M, and the dual-marker combination of technetium-99M + blue dye for sentinel lymph node detection in early breast cancer—meta-analysis including consistency analysis. *Surgery* 2024;175(4):963–973. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.10.021>
29. Lyman G.H., Giuliano A.E., Somerfield M.R., et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703–7720. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.001>
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1.2014
31. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 3.2024
32. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;5:10. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-10>
33. Cardoso F., Loibl S., Pagani O., et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355–3377. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.004>
34. Peccatori F.A., Azim H.A., Orecchia R., et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi160–vi170. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt199>
35. Hadžikadić-Gušić L., Cerić T., Marijanović I., et al. Guidelines for breast cancer management in Bosnia and Herzegovina. *Biomol Biomed* 2023;23(1):2–14. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2022.7504>
36. Chen Q., Qiu Y., Zhang M., et al. Clinical practice guidelines for pregnancy-associated breast cancer: Chinese society of breast surgery (CSBrS) practice guidelines 2021. *Chin Med J* 2021;134(20):2395–2397. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001686>
37. Cubillo A., Morales S., Goñi E., et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;23(6):1054–1066. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02491-8>

38. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee Guida AIOM: Neoplasie della Mammella, 2023. Available at: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>
39. Mueller, V., Loibl, S., Han, S.N., et al. AGO Recommendations for Breast Cancer in Pregnancy, 2023.

ВКЛАД АВТОРОВ

Пароконная А.А.: сбор данных, написание текста статьи;

Крылов А.С., Шмаков Р.Г., Петровский А.В.: написание текста статьи редактирование текста статьи.

ORCID АВТОРОВ

Пароконная Анастасия Анатольевна

<https://orcid.org/0000-0003-1710-0772>

Крылов Александр Сергеевич

<https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Шмаков Роман Георгиевич

<https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>

Петровский Александр Валерьевич

<https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 06.06.2025, принята к публикации 28.07.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

Parokonnaya A. A.: collection of data, article writing; **Krylov A. S., Shmakov R. G., Petrovsky A. V.:** article writing, article editing.

ORCID OF AUTHORS

Parokonnaya Anastasiya Anatolyevna

<https://orcid.org/0000-0003-1710-0772>

Krylov Alexander Sergeevich

<https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>

Shmakov Roman Georgievich

<https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>

Petrovsky Alexander Valerievich

<https://orcid.org/0000-0002-7514-280X>

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 06 June 2025.

Accepted for publication 28 July 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-052>

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома лёгкого: клинический случай

А. Н. Туромша¹, А. Э. Протасова^{1,2,3}, М. Ю. Шеремет¹¹ ООО «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 197372 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4/1;² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;³ ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9.**Контакты:** Алеся Николаевна Туромша: turomsha-an@avaclinic.ru

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) — крайне редкая сосудистая саркома, характеризующаяся уникальными морфологическими и молекулярными признаками. Заболеваемость составляет около 1 случая на миллион человек. В данной публикации представлены данные клинических случаев с различными локализациями ЭГЭ, опубликованных в отечественной литературе. Представлен наш уникальный клинический пример ЭГЭ лёгкого, сопровождавшийся значительными трудностями гистологической верификации. В работе проанализированы особенности диагностики данного заболевания, а также представлены данные о проведённом лечении и его результатах.

Ключевые слова: Эпителиоидная гемангиоэндотелиома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома лёгкого, сосудистые опухоли, компьютерно-томографические признаки эпителиоидной гемангиоэндотелиомы.

Для цитирования: Туромша А.Н., Протасова А.Э., Шеремет М.Ю. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома лёгкого: клинический случай. Злокачественные опухоли 2025;15(3):61–67. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-052>

Epithelioid hemangioendothelioma of the lung: a clinical case

A. N. Turomsha¹, A. E. Protasova^{1,2,3}, M. Yu. Sheremet¹¹ AVA-PETER LLC; 4/1 Ilyushina St., Saint Petersburg 197372, Russia² V. A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia³ Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 19903, Russia**Contacts:** Alesya Nikolaevna Turomsha: turomsha-an@avaclinic.ru

Epithelioid hemangioendothelioma (EGE) is an extremely rare vascular sarcoma characterized by unique morphological and molecular features. The incidence is about 1 case per million people. This publication presents data on clinical cases with various localizations of EGE published in the Russian literature. Our unique clinical example of lung EGE is presented, which was accompanied by significant difficulties in histological verification. The paper analyzes the features of the diagnosis of this disease, as well as presents data on the treatment and its results.

Key words: Epithelioid hemangioendothelioma, epithelioid hemangioendothelioma of the lung, vascular tumors, computed tomography signs of epithelioid hemangioendothelioma.

For citation: Turomsha A.N., Protasova A.E., Sheremet M.Yu., et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the lung: a clinical case. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2025;15(3):61–67 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-052>

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) — одна из редких опухолей; её заболеваемость составляет примерно 1 случай на 1 миллион [1]. В отечественной литературе и зарубежных источниках описаны преимущественно отдельные клинические случаи ЭГЭ, однако существуют и более крупные серии наблюдений, включающие до 93 пациентов [2]. Несмотря на редкость, ЭГЭ обладает

уникальными характеристиками, которые делают её предметом особого интереса.

Чаще всего эпителиоидная гемангиоэндотелиома диагностируется у пациентов среднего возраста (около 50 лет). Она может поражать различные органы: печень, легкие, мягкие ткани и кости. Также возможно и одновременное поражение нескольких органов [3].

По классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 года данный вид опухоли относится к со-

судистым опухолям низкой степени злокачественности, которые возникают из эндотелиальных клеток [1,3].

С морфологической точки зрения ЭГЭ состоит из эпителиоидных клеток со стекловидной эозинофильной цитоплазмой и интрацитоплазматическими вакуолями, располагающихся в тяжах, гнездах или трабекулах на фоне миксогиалинового стромального компонента. Встречаются участки кровоизлияний и, реже, крибровые структуры, имитирующие карциному. Примерно в 10% случаев наблюдаются участки высокой митотической активности, ядерной атипии и некроза, ассоциированные с более агрессивным течением. Иммуногистохимически ЭГЭ постоянно экспрессирует маркеры эндотелиальной дифференцировки: CD31, ERG, CD34 и FLI-1. Очаговая позитивность по цитокератину выявляется менее чем в 30% случаев, выраженная и диффузная позитивность — крайне редко [4].

Термин ЭГЭ был введен в 1982 году в работе S. Weiss и F. Enzinger. В своем исследовании они классифицировали эту опухоль как сосудистую, с признаками как гемангиомы, так и эндотелиомы, что позволило выделить её среди других опухолей. Их работа стала основой для более широкого понимания этой редкой патологии [5]. Этиология эпителиоидной гемангиоэндотелиомы не до конца изучена. Считается, что ЭГЭ развивается в результате специфических генетических изменений, которые приводят к злокачественной трансформации эндотелиальных клеток сосудов. Основной причиной, установленной на сегодняшний день, является характерная хромосомная транслокация $t(1;3)(p36.3;q25)$, которая встречается более чем в 90% случаев и приводит к слиянию генов *WWTR1* и *CAMTA1*. При этом установлено, что подобные перестройки отсутствуют в эпителиоидной гемангиоме — доброкачественной сосудистой опухоли, которую иногда ошибочно принимают за ЭГЭ. Слияние генов *WWTR1* и *CAMTA1* играет основополагающую роль в биологии опухоли. Этот белок действует как фактор транскрипции и может стать перспективной мишенью для таргетной терапии эпителиоидной гемангиоэндотелиомы [6].

Диагностика ЭГЭ представляет значительные сложности ввиду морфологического и иммуногистохимического сходства с рядом других опухолей. Основной дифференциальный диагноз ЭГЭ проводится с первичными и метастатическими карциномами, мезотелиомой, эпителиоидной саркомой, ангиосаркомой и псевдомиогенной гемангиоэндотелиомой [7]. Ключевыми признаками ЭГЭ служат экспрессия эндотелиальных маркеров (CD31, ERG и др.) и отсутствие характерных маркеров других опухолей [8].

Рентгенологическая картина ЭГЭ легких может варьировать. По данным литературы, описаны четыре основных паттерна, выявляемых при компьютерной томографии: множественные легочные очаги, ретикулонодулярные затемнения, диффузное утолщение плевры и узловое образование с вовлечением плевры, имитирующее злокачественную мезотелиому плевры [9].

В настоящее время не существует единого подхода в тактике ведения пациентов с ЭГЭ. Могут применяться хирургическое лечение, лучевая и лекарственная терапия. Хирургический метод лечения направлен на полную

резекцию опухоли и является основным при технической возможности. Лучевая терапия используется чаще всего как дополнение при неполной резекции опухоли или невозможности выполнения хирургического вмешательства [10]. Нет достаточных данных для назначения системной лекарственной терапии в неоадьювантном или адьювантном режимах. При наличии у пациента распространенной формы заболевания с бессимптомными нерезектабельными метастазами предпочтительной тактикой является активное наблюдение с последующим началом системной терапии при появлении новых очагов, их быстром росте либо возникновении симптомов заболевания [11].

У пациентов с наличием симптомов заболевания или при прогрессировании процесса назначается системная лекарственная терапия.

До настоящего времени не проводилось ни одного рандомизированного исследования II или III фазы, посвященного ЭГЭ. Доступны лишь результаты двух исследований II фазы. В настоящее время проводятся только два проспективных клинических исследования с использованием эрибулина и траметиниба (ClinicalTrials.gov ID: NCT03331250 и NCT03148275). Таким образом, текущая клиническая практика в основном опирается на ретроспективные серии случаев или отдельные клинические наблюдения (уровень доказательности IV–V). В литературе описаны данные о применении ингибиторов тирозинкиназ сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), например, препарата пазопаниб. В исследовании с участием 10 пациентов с ЭГЭ, получавших пазопаниб, был достигнут объективный ответ у 20% больных, медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составила примерно 26 месяцев [12].

Альтернативным вариантом, особенно у пациентов с выраженным болевым синдромом, может служить применение MEK-ингибитора траметиниба. В исследовании II фазы с участием 42 пациентов с ЭГЭ с транслокацией *TAZ-CAMTA1*, подтвержденной FISH-исследованием, траметиниб продемонстрировал медиану времени до прогрессирования 10 месяцев и объективный ответ в 4% случаев. Медиана двухлетней общей выживаемости составила 33%. Среди пациентов, получавших опиаты, в течение четырех недель после начала терапии траметинибом отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома [13].

При наличии противопоказаний к анти-VEGFR терапии или MEK-ингибиторам возможно применение цитостатиков — гемцитабина, паклитаксела или схем с карбоплатином, хотя данные об эффективности химиотерапии остаются противоречивыми [14–16].

Дополнительные опции включают сиролиму (ингибитор mTOR) и леналидомид, применение которого в отдельных случаях сопровождалось стабилизацией заболевания до 3 лет [17,18]. Учитывая ограниченные опции терапии пациентов с ЭГЭ, следует рассматривать возможность участия пациентов в клинических исследованиях.

В 2020 году Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) провело консенсусное совещание, чтобы обновить свои рекомендации по лечению сарком, уделив

особое внимание ЭГЭ. Эксперты подчеркнули важность мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациентов с данным заболеванием [19].

В отечественной литературе за последние годы описаны несколько клинических случаев ЭГЭ. Представлены данные о хирургическом лечении ЭГЭ и о применении лучевой терапии. В то же время в российских публикациях практически отсутствуют данные о возможности лекарственного лечения ЭГЭ.

В 2022 году в журнале «Архив патологии» опубликована статья, в которой описаны клиничко-рентгенологические и патологоанатомические характеристики ЭГЭ на примере 27 пациентов. Средний возраст больных составил 35 лет. Согласно представленным данным, заболевание в большинстве случаев протекало бессимптомно на начальных стадиях, а патологические изменения в лёгких выявлялись случайно при проведении рентгенографии при профилактическом осмотре. Почти у всех пациентов, за исключением одного случая, течение болезни носило доброкачественный характер, демонстрируя тенденцию к стабилизации заболевания. Морфологическим подтверждением такого течения являлось развитие выраженных склеротических изменений в тканях [20].

В 2019 году в журнале «Вестник рентгенологии и радиологии» описан клинический случай ЭГЭ печени у 47-летнего пациента. При проведении компьютерной томографии в паренхиме печени были выявлены множественные, частично сливающиеся образования. Для верификации диагноза пациенту дважды выполняли чрескожную трепан-биопсию образований в правой доле печени под контролем УЗИ. Однако результаты гистологического исследования указывали на высокую вероятность метастатического поражения печени, исходящего из хрящобразующей опухоли. Окончательный диагноз был установлен после проведения диагностической лапароскопии с биопсией очагов в печени. Комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование позволило верифицировать диагноз эпителиоидной гемангиоэндотелиомы [21].

В 2020 году в журнале «Голова и шея» описан случай лечения 60-летней пациентки с ЭГЭ носовой полости. Пациентка в течение 3–4 месяцев отмечала периодические носовые кровотечения и затруднение носового дыхания. Ей была выполнена эндоназальная эндоскопическая резекция опухоли, после чего, по результатам послеоперационного гистологического исследования был подтвержден диагноз «эпителиоидная гемангиоэндотелиома» синоназальной локализации [22].

В 2022 году в журнале «Российская ринология» был так же представлен клинический пример хирургического лечения ЭГЭ полости носа у пациентки 82 лет [23].

В 2024 году в журнале «Онкологический вестник» представлен клинический случай ЭГЭ мягких тканей правого бедра у 60-летней пациентки. Пациентка обратилась с жалобами на образование в области бедра ещё в 2019 году, однако окончательный диагноз был установлен лишь в 2021 году на основе гистологического исследования [24].

В 2022 году в журнале «Российский журнал детской гематологии и онкологии» представлено чрезвычайно редкое клиническое наблюдение первичной множественной гемангиоэндотелиомы с поражением центральной нервной системы у девочки 14 лет. С 7 лет пациентка страдала эпилепсией и принимала медикаментозную терапию, которая не оказывала ожидаемого контроля над заболеванием. При выполнении магнитно-резонансной томографии выявлены множественные очаги в головном мозге. После проведения дифференциальной диагностики и выполнения биопсии очага в головном мозге подтвержден диагноз ЭГЭ [25].

Представленные клинические примеры еще раз подчеркивают сложность диагностики и лечения ЭГЭ, а также акцентируют внимание на важности индивидуализированного подхода в каждом конкретном случае.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В данном клиническом примере описано редкое наблюдение пациента с эпителиоидной гемангиоэндотелиомой лёгкого, описываются сложности, возникшие при гистологической верификации данного заболевания, а также вопросы диагностики и лечения.

Пациент П. 62 года.

Анамнез заболевания:

В 2021 году при плановом медицинском осмотре направлен на выполнение флюорографии. Выявлены двусторонние множественные образования в лёгких, что послужило основанием для дальнейшего обследования. В августе 2022 г. пациенту была выполнена видеоторакоскопия с атипичной резекцией нижней и верхней долей левого лёгкого.

Послеоперационное гистологическое исследование установило наличие в ткани лёгкого очагов неспецифического гранулёматозного воспаления, характерных для саркоидоза.

На основании этого заключения пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение.

В январе 2024 г. пациент самостоятельно обратился для пересмотра патоморфологического материала в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», где был установлен диагноз: эпителиоидная гемангиоэндотелиома лёгких.

В феврале 2024 г. на основании ПЭТ-КТ в режиме «всё тело» с 18-фтордезоксиглюкозой установлено прогрессирование заболевания: в сравнении с данными ПЭТ-КТ от 12.2021 г. картина множественных очагов в лёгких. В динамике отмечается увеличение размеров и появление новых очагов, увеличение размеров гиподенсных очагов в печени и появление гиперметаболизма глюкозы в единичном очаге (см. рис. 1).

В марте 2024 г. выполнен пересмотр гистологического материала в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где подтвержден диагноз эпителиоидная гемангиоэндотелиома лёгких. При иммуногистохимическом исследовании: опухолевые клетки: CD34, ERG (ярко, диффузно) — позитивны.

При молекулярно-генетическом исследовании не обнаружены мутации в генах EGFR и BRAF. Выполнена биопсия печени: иммунофенотип опухоли в печени соответствует эпителиоидной гемангиоэндотелиоме. Учитывая редкость заболевания, прогрессирование по данным ПЭТ-КТ от 02.2024, отсутствие стандартных методов лечения и распространение процесса, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» пациенту рекомендовано проведение таргетной терапии препаратом пазопаниб.

На момент начала лечения пациент предъявлял жалобы на боли в грудной клетке (1–2 балла по шкале ВАШ). С 10.04.2024 по настоящее время пациенту проводится таргетная терапия ингибитором тирозинкиназ — препаратом

пазопаниб в стандартной дозе с выполнением контрольных обследований: ПЭТ-КТ в режиме «всё тело» с 18-фтордезоксиглюкозой каждые 3 месяца (см. рис. 2).

На фоне лечения у пациента сохраняется дискомфорт в области грудной клетки. Клинико-биохимические показатели крови в рамках референсных значений.

Из побочных эффектов таргетной терапии у пациента на 2 месяце лечения появилась сухость кожных покровов 1 степени по NCI CTCAE v5.0. Данный побочный эффект не оказывает значимого влияния на качество жизни пациента и не требует редукции дозы препарата. Симптоматика купируется наружной терапией. На март 2025 года эффект лечения расценивается как стабилизация заболевания, что подтверждается результатами контрольных обследований.

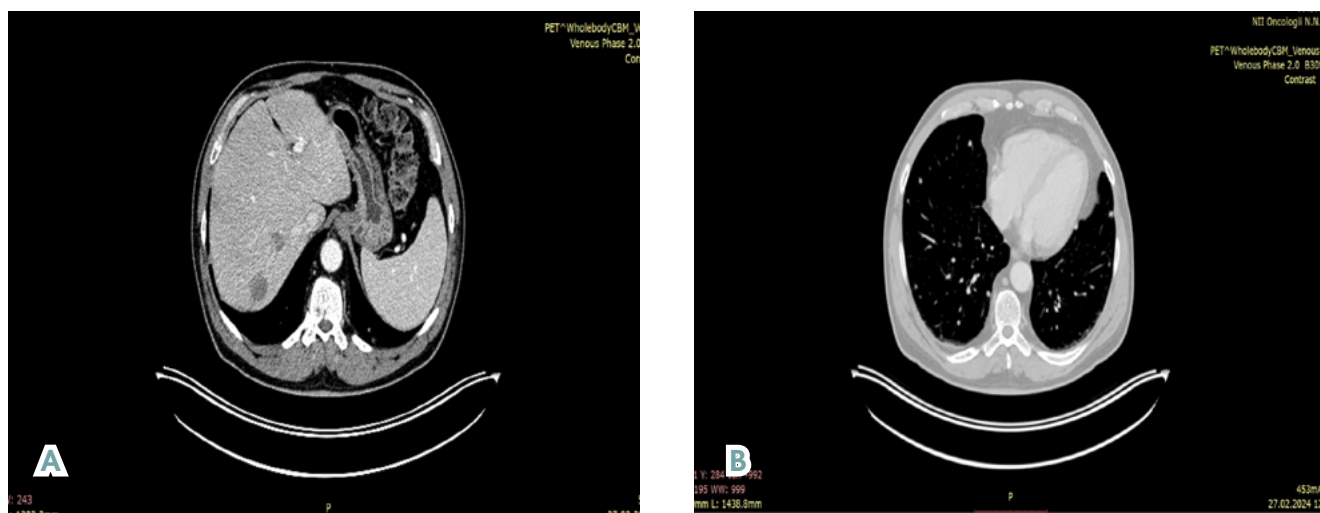


Рисунок 1. ПЭТ-КТ в режиме «всё тело» с 18-фтордезоксиглюкозой (от 27.02.2024 г.). А — визуализируются крупные очаги в печени, В — визуализируются множественные очаги в лёгких

Figure 1. 18-FDG “whole body” PET-CT (from 02/27/2024). A — large foci in the liver, B — multiple foci in the lungs

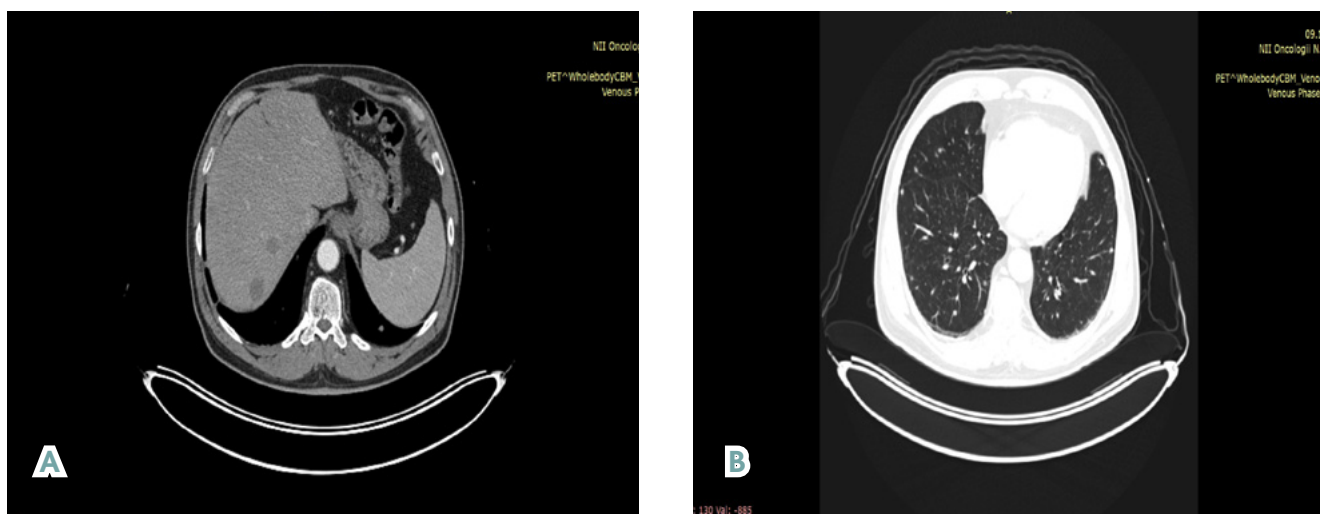


Рисунок 2. Контрольная ПЭТ-КТ в режиме «всё тело» с 18-фтордезоксиглюкозой (от 17.01.2025 г.). Стабилизация заболевания. А — очаги в печени; В — множественные очаги в лёгких

Figure 2. Control 18-FDG PET-CT (from 01/17/2025). Stabilization of the disease. A — foci in the liver; B — multiple foci in the lungs

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время длительность терапии пазопанибом данного пациента составляет 1 год и 3 месяца. На фоне лечения достигнута стабилизация заболевания. Подобный клинический ответ соответствует опубликованным данным в ранее приведенном исследовании о применении ингибиторов тирозинкиназ VEGFR при эпителиоидной гемангио-эндотелиоме. Несмотря на ограниченность доказательной базы и отсутствие рандомизированных исследований, результаты отдельных наблюдений, включая наш случай, подтверждают, что пазопаниб может рассматриваться как возможный вариант системной терапии у пациентов с нерезектабельным или метастатическим течением ЭГЭ.

ВЫВОДЫ

Представлен уникальный опыт эффективного лекарственного лечения диссеминированной ЭГЭ легкого. Цель данной публикации заключается в обмене опытом между специалистами, что способствует совершенствованию диагностики и выбора лечебной тактики представленного заболевания. Каждый клинический случай является важным вкладом в накопление знаний об особенностях течения заболевания и эффективных методах лечения ЭГЭ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Liu Z., He S. Epithelioid hemangioendothelioma: incidence, mortality, prognostic factors, and survival analysis using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Oncol* 2022;2022:2349991. <https://doi.org/10.1155/2022/2349991>
2. Amin R.M.S., Hiroshima K., Kokubo T., et al. Risk factors and independent predictors of survival in patients with pulmonary epithelioid haemangioendothelioma. Review of the literature and a case report. *Respirology* 2006;11(6):818–825. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00923.x>
3. Tsuchihashi K., Baba E. Epithelioid hemangioendothelioma-its history, clinical features, molecular biology and current therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2024;54(7):739–747. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae037>
4. Errani C., Zhang L., Sung Y.S., et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(8):644–653. <https://doi.org/10.1002/gcc.20886>
5. Weiss S.W., Enzinger F.M. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982;50(5):970–81. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820901\)50:5<970::aid-cnrcr2820500527>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::aid-cnrcr2820500527>3.0.co;2-z)
6. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243–1260. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
7. Mentzel T., Beham A., Calonje E., et al. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21(4):363–374. <https://doi.org/10.1097/00000478-199704000-00001>
8. Hornick J.L., Dal C.P., Fletcher C.D. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33(4):542–550. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181882c54>
9. Lau K., Massad M., Pollak C., et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement: insights from an internet registry in the study of a rare cancer. *Chest* 2011;140:1312–1318. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0039>
10. Tong D., Constantinidou A., Engelmann B., et al. The role of local therapy in multi-focal epithelioid haemangioendothelioma. *Anticancer Res* 2019;39(9):4891–4896. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13675>
11. Frezza A.M., Napolitano A., Miceli R. Clinical prognostic factors in advanced epithelioid haemangioendothelioma: a retrospective series within the Italian Rare Cancers Network. *ESMO open* 2021;6(2):100083. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100083>
12. Kollár A., Jones R.L., Stacchiotti S., et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol* 2017;56(1):88–92. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1234068>
13. Schuetze S.M., Ballman K.V., Heise R., et al. A single-arm phase 2 trial of trametinib in patients with locally advanced or metastatic epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Cancer Res* 2024;30(20):4584–4592. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-3817>
14. Yousaf N., Maruzzo M., Judson J., et al. Systemic treatment options for epithelioid haemangioendothelioma: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res* 2015;35(1):473–80
15. Pranteda G., Magri F., Muscianese M., et al. The management of pseudomyogenic hemangioendothelioma of the foot: A case report and review of the literature. *Dermatol Ther* 2018;31(6):e12725. <https://doi.org/10.1111/dth.12725>

16. Pinet C., Magnan A., Garbe L., et al. Aggressive form of pleural epithelioid haemangioendothelioma: complete response after chemotherapy. *Eur Respir J* 1999;14(1):237–8. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a40.x>
17. Stacchiotti S., Provenzano S., Dagrada G., et al. Sirolimus in advanced epithelioid hemangioendothelioma: a retrospective case-series analysis from the Italian rare cancer network database. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2735–44. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5331-z>
18. Stacchiotti S., Simeone N., Lo Vullo S., et al. Activity of sirolimus in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: A case-series analysis within the Italian Rare Cancer Network. *Cancer* 2021;127(4):569–576. <https://doi.org/10.1002/cncr.33247>
19. Stacchiotti S., Miah A.B., Frezza A.M., et al. Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts. *ESMO Open* 2021;6(3):100170. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100170>
20. Двораковская И.В., Бугров С.Н., Новикова Л.Н., и соавт. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома легких. *Архив патологии* 2022;84(2):29–35. <https://doi.org/10.17116/patol20228402129>.
Dvorakovskaya I.V., Bugrov S.N., Novikova L.N., et al. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Russian Journal of Archive of Pathology* 2022;84(2):29–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20228402129>
21. Коробкова И.З., Дрёмин Д.А., Какалов С.М., и соавт. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2019;100(6):372–8. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-6-372-378>
Korobkova I.Z., Dremin D.A., Kakalov S.M., et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Journal of radiology and nuclear medicine* 2019;100(6):372–378 (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-6-372-378>
22. Кузнецов М.С., Воронов А.В., Савелло А.В., и соавт. Клинический случай диагностики и лечения эпителиоидной гемангиоэндотелиомы синоназальной локализации. *Голова и шея. Российский журнал = Head and neck Russian Journal* 2020;8(2):59–64.
Kuznecov M.S., Voronov A.V., Savello A.V., et al. Diagnosis and treatment of epithelioid hemangioendothelioma of synonasal localization: clinical case. *Head and neck Russian Journal* 2020;8(2):59–64 (in Russ.)
23. Бакотина А.В., Кабардиев С.Р., Журавлева А.В., и соавт. Редкий клинический случай эпителиоидной гемангиоэндотелиомы полости носа. *Российская ринология*. 2022;30(4):282–287. <https://doi.org/10.17116/rostrino202230041282>.
Bakotina A.V., Kabardiev S.R., Zhuravleva A.V., et al. A rare clinical case of nasal cavity epithelioid hemangioendothelioma. *Russian Rhinology* 2022;30(4):282–287 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rostrino202230041282>
24. Денисов С.Н., Горган И.В., Майоров А.Е., и соавт. Злокачественная эпителиоидная гемангиоэндотелиома мягких тканей правого бедра (клинический случай). *Поволжский онкологический вестник* 2024;15(1):125–131. <https://doi.org/10.32000/2078-1466-2024-1-125-131>.
Denisov S.N., Gorgan I.V., Mayorov A.E., et al. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of soft tissue of the right thigh (clinical case). *Oncology Bulletin of the Volga Region* 2024;15(1):125–131 (In Russ.). <https://doi.org/10.32000/2078-1466-2024-1-125-131>
25. Колчева М.А., Кумирова Э.В., Лившиц М.И., и соавт. Клинический случай первичной множественной гемангиоэндотелиомы у ребенка с поражением центральной нервной системы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)* 2022;9(4):88–95. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-4-88-95>.
Kolcheva M.A., Kumirova E.V., Livshits M.I., et al. Clinical case of primary multiple hemangioendothelioma in a child with CNS lesions. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2022;9(4):88–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-4-88-95>

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н. Туромша: получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Э. Протасова, М.Ю. Шерemet: получение и анализ данных.

ORCID АВТОРОВ

Алесья Николаевна Туромша
<https://orcid.org/0009-0008-4164-2372>
Анна Эдуардовна Протасова
<https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>
Марина Юрьевна Шерemet
<https://orcid.org/0009-0008-4392-0700>

AUTHORS' CONTRIBUTION

A. N. Turomsha: obtaining data for analysis and data analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
A. E. Protasova, M. Y. Sheremet: obtaining data for analysis and data analysis.

ORCID OF AUTHORS

Alesya Nikolaevna Turomsha
<https://orcid.org/0009-0008-4164-2372>
Anna Eduardovna Protasova
<https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>
Marina Yurevna Sheremet
<https://orcid.org/0009-0008-4392-0700>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 27.05.2025,
принята к публикации 23.07.2025

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

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 27 May 2025.

Accepted for publication 23 July 2025

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-053>

Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы профилактики, ранней диагностики, предраковых заболеваний

С.Р. Абдулхаков¹, С.А. Алексеенко², Д.Н. Андреев³, Н.В. Бакулина⁴, Д.С. Бордин⁵, Р.Е. Израйлов⁵, В.А. Исаков⁶, С.А. Курилович⁷, Ю.А. Кучерявый⁸, М.А. Ливзан⁹, И.В. Маев³, С.В. Морозов^{6,10}, М.Ф. Осипенко¹¹, В.Д. Пасечников¹², Н.Е. Семенов⁵, С.Г. Хомерики⁵, В.В. Цуканов¹³, Ю.В. Эмбутниекс⁵

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, 420008 Казань, Кремлевская ул., 18, корп. 1;

² ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 680000 Хабаровск, Муравьева-Амурского ул., 35;

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

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁶ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи»; Россия, 109240 Москва, Устьинский проезд, 2/14;

⁷ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»; Россия, 630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1;

⁸ НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»; Россия, 121609 Москва, Крылатская ул., 40, стр. 24;

⁹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 644099 Омск, ул. Ленина, 12;

¹⁰ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹¹ Медицинский консультативный центр ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Новосибирск, 630091 Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

¹² ЧУ «Центр образовательной и клинической гастроэнтерологии гепатологии и панкреатологии»; Россия, 355035 Ставрополь, ул. Комсомольская, 65 А

¹³ ФГБНУ «ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН», НИИ медицинских проблем Севера; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

Контакты: Семенов Николай Евгеньевич n.semenov@mknc.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.

Ключевые слова: консенсус, рак желудка, хирургическое лечение рака желудка, инструментальная диагностика рака желудка, лекарственное лечение рака желудка, скрининг и профилактика рака желудка.

Для цитирования: Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н. и соавт. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Вопросы профилактики, ранней диагностики, предраковых заболеваний. Злокачественные опухоли 2025;15(3):68–78. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-053>

Russian consensus on prevention, diagnostics and treatment of gastric cancer. Issues of prevention, early diagnostics, and precancerous diseases

S. R. Abdulkhakov¹, S. A. Alekseenko², D. N. Andreev³, N. V. Bakulina⁴, D. S. Bordin⁵, R. E. Izrailov⁵, V. A. Isakov⁶, S. A. Kurilovich⁷, Yu. A. Kucheryavy⁸, M. A. Livzan⁹, I. V. Maev³, S. V. Morozov^{6,10}, M. F. Osipenko¹¹, V. D. Pasechnikov¹², N. E. Semenov⁵, S. G. Khomeriki⁵, V. V. Tsukanov¹³, Yu. V. Embutnieks⁵

¹ Kazan (Volga Region) Federal University; Build 1, 18 Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia;

² Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 35 Muravyova-Amurskogo St., Khabarovsk 680000, 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 North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

⁵ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁶ Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky Pr., Moscow 109240, Russia;

⁷ Research Institute of Internal and Preventive Medicine Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1 Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia;

⁸ Central Clinical Hospital No. 2 named after N. A. Semashko of Russian Railways; Build 24, 40 Krylatskaya St., Moscow 121609, Russia;

⁹ Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 12 Lenina St., Omsk 644099, Russia;

¹⁰ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

¹¹ Medical Advisory Center of Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Red prospekt St., Novosibirsk 630091, Russia;

¹² Center for Educational and Clinical Gastroenterology, Hepatology and Pancreatology; 65 A Komsomolskaya St., Stavropol 355035, Russia;

¹³ Federal Research Center "Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences" Research Institute for Medical Problems of the North; 3G Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

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

Summary: The Russian consensus on prevention, diagnostics 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, diagnostics and treatment of gastric cancer. An interdisciplinary approach was provided by the participation of leading gastroenterologists, oncologists and surgeons.

Key words: consensus, gastric cancer prevention, gastric cancer diagnosis, gastric cancer treatment.

For citation: Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., Andreev D.N., et al. Russian consensus on prevention, diagnostics and treatment of gastric cancer. Issues of prevention, early diagnostics, and precancerous diseases. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumors 2025;15(3):68–78 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-053>

Цель статьи — представить положения Российского консенсуса по профилактике, диагностике и лечению рака желудка.

Рак желудка сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний в Российской Федерации. Длительное бессимптомное течение обуславливает его 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 этой злокачественной опухоли предлагают комплексные подходы к диагностике и лечению рака желудка [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 этой 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 шестибальной шкалы Лайкерта: «1» означало «полностью согласен»(А+), «2» — «согласен с небольшими замечаниями»(А), «3» — «согласен со значительными замечаниями»(А–), «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 (А+ , А, А–) 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.

1. Следует ли считать *Helicobacter pylori* этиологическим фактором рака желудка?

- Инфекция *H. pylori* является значимым устранимым этиологическим фактором рака желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

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

Уровень доказательности А, класс рекомендаций 1.

Доказательная база основывается на большом количестве исследований. Мета-анализ 44 исследований из 17 стран, подтвердил, что в популяции, инфицированной *H. pylori*, частота рака желудка составляет 17,4% [95% ДИ: 16,4–18,5] [1]. Когортные проспективные исследований выявили достоверно более высокую частоту рака желудка у инфицированных *H. pylori* лиц [2]. Факторами, мультиплицирующими риск рака желудка при инфицировании *H. pylori*, являются экспрессия патогеном цитотоксина CagA (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,48–2,94) и адгезина BabA2 (ОШ 2,05; 95% ДИ: 1,30–3,24) [3]. В консенсусе Маастрихт-V (2015 г.), в Киотском консенсусе (2015 г.) постулируется с высоким уровнем доказанности и рекомендаций, что инфекция *H. pylori* признана в качестве ведущего этиологического фактора в развитии рака желудка [4]. Те же позиции подтверждаются и в клинических рекомендациях MAPS II (2019 г.) [5]. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых (2018 г.), в методическом руководстве Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения (2019 г.) отмечается, что инфекция *H. pylori* рассматривается как главный фактор риска развития рака желудка [6].

2. Является ли эрадикация *Helicobacter pylori* методом профилактики рака желудка?

- Эрадикация *Helicobacter pylori* является методом профилактики рака желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
67,3%	21,8%	9,1%	0%	1,8%	0%

Уровень доказательности — А, класс рекомендаций — 1.

Мета-анализ 32 исследований, включавших 31106 человек, показал, что эрадикация *H. pylori* достоверно снижала частоту возникновения рака желудка (ОШ = 0,46) [16]. Семь рандомизированных клинических исследований включали 8834 здоровых субъекта, инфицированных *H. pylori*. Из них

4461 получали эрадикационную терапию для первичной профилактики рака желудка, 4373 получали плацебо, либо лечение отсутствовало. В конце наблюдения (4–22 года) рак желудка развился у 71 и 127 субъектов среди групп, получавших и не получавших лечение, соответственно (отношение риска (ОР) 0,55, 95% ДИ от 0,42 до 0,74) [13]. Популяционное исследование, проведенное на островах Мацу, Тайвань, установило снижение заболеваемости раком желудка после массовой эрадикации *H. pylori* на 25% через 5 лет, на 53% через 12 лет наблюдения [14]. Большое рандомизированное контролируемое исследование проведено в Китае (у 94101 субъектов в возрасте 25–54 года был выявлен *H. pylori* и проведена эрадикационная терапия). Снижение заболеваемости раком желудка в группе с успешной эрадикацией *H. pylori* после 15 лет наблюдения составило 39% [14]. В рекомендациях MAPS II установлено, что эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом и рекомендуется у пациентов с этими состояниями (высокое качество доказательства, сильная рекомендация — 87%) [15]. Те же позиции подтверждаются и в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых (2018 г.), в методическом руководстве Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения (2019 г.) [10,11].

3. Нужна ли диагностика и лечение *Helicobacter pylori* у больных, оперированных по поводу рака желудка?

- У больных, оперированных по поводу рака желудка, целесообразно проведение диагностики наличия инфекции *H. pylori*, а в случае её выявления показана антихеликобактерная терапия.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
58,2%	18,2%	12,7%	1,8%	5,5%	3,6%

Уровень доказательности — А, класс рекомендаций — 1.

Результаты многочисленных работ свидетельствуют о том, что эрадикация *H. pylori* позволяет снизить частоту развития метакронного рака желудка после эндоскопической резекции [17–19]. Излечение от инфекции *H. pylori* сопровождается снижением объединенного относительного риска (ОР) метакронного рака желудка: у таких пациентов ОР составляет от 0,42 (95% ДИ: 0,32–0,56) до 0,39 (95% ДИ: 0,20–0,75). Коэффициент заболеваемости метакронным ранним раком желудка после достижения эрадикации *H. pylori* по данным мета-анализа 24 исследований составил 0,54 (95% ДИ 0,46–0,65) [20]. Систематический обзор и мета-анализ 20 исследований показал, что эрадикация *H. pylori* была связана с общим снижением шансов метакронных событий на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,41–0,61). ОР метакронного новообразования

желудка составил для пациентов с достижением эрадикации 0,85 (95% ДИ: 0,43–1,68) по сравнению с теми, у кого инфекции не было исходно, а в сравнении с теми, у кого эрадикация не проводилась или не была достигнута, ОР составил 0,63 (95% ДИ 0,35–1,12). Таким образом, эрадикация *H. pylori* может обеспечить вторичную профилактику рака желудка у больных после оперативных вмешательств по поводу рака желудка, обеспечивая сопоставимые риски развития метакронного рака с популяцией пациентов, исходно не инфицированных этим микроорганизмом [21]. Отсутствие инфекции *H. pylori* после радикальной резекции по поводу рака желудка являлось одним из основных предикторов общей выживаемости пациентов в хорошо спланированном проспективном исследовании (отношение рисков 2,95; (95% ДИ 1,14–7,66, $p = 0,026$) [22]. Современные исследования свидетельствуют о том, что эрадикация *H. pylori* как минимум не ухудшает прогноз пациентов после дистальной резекции желудка [23]. Однако описанная возможность спонтанного исчезновения инфекции, вероятно, требует использования тактики подтверждения наличия инфекции у больных после резекции желудка по поводу рака до начала эрадикационной антихеликобактерной терапии [24,25].

4. Существует ли взаимосвязь между типом атрофии слизистой оболочки желудка и риском развития рака желудка?

- Наличие «неполной» кишечной метаплазии (КМ) ассоциировано с более высоким риском развития рака желудка по сравнению с наличием «полной» КМ. Вместе с тем, определение типа кишечной метаплазии (полная/неполная) не рекомендуется в рутинной клинической практике

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
67,3%	25,5%	7,3%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — C,
класс рекомендаций — 2b.

- Распространенная (диффузная) КМ ассоциирована с повышенным риском развития аденокарциномы желудка.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
67,3%	27,3%	5,5%	0%	0%	0%

Уровень доказательности — A,
класс рекомендаций — 1.

Предполагается, что неполная КМ несет повышенный риск развития аденокарциномы желудка по сравнению с полной КМ [26–29]. Исследование, проведенное в Португалии, показало, что у лиц с наличием «неполной» КМ дисплазия низкой и высокой степени развивается в 31% и 6,9% случаев, соответственно, по сравнению с 8% случаев развития дисплазии низкой степени в группе пациен-

тов с «полной» КМ [30]. Проспективное мультицентровое исследование с наблюдением пациентов в течение 12 лет (Испания) показало, что «неполная» КМ ассоциирована со значительно более высоким риском развития рака желудка по сравнению с «полной» КМ (ОР 2,57, 95% ДИ 1,06–6,26) [28]. Наблюдение за пациентами в течение 16 лет показало, что кишечная метаплазия неполного типа была ассоциирована с более высоким риском развития рака желудка, чем полный тип метаплазии (относительный риск (ОР) = 11,3; 95% ДИ 1,4–91,4) [31].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что риск прогрессирования морфологических изменений и развития рака желудка при наличии неполной КМ аналогичен риску при наличии распространенной атрофии слизистой оболочки желудка или наследственной отягощенности по раку желудка [32]. Таким образом, определение типа КМ может играть определенную роль в установлении риска развития рака желудка; вместе с тем, лишь у небольшого процента пациентов с инвазивным раком желудка обнаруживается «неполная» КМ, в связи с чем гистологическое определение типов КМ не рекомендовано положениями клинических рекомендаций.

Мета-анализ проспективных исследований случай-контроль продемонстрировал значительную связь между стадиями III/IV OLGA/OLGIM и раком желудка [33]. Результаты работы, в которой проводили оценку наличия атрофических изменений в процессе эндоскопического исследования в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto, показали, что относительный риск развития рака желудка у пациентов с наличием тяжелой атрофии составляет 9,3 (95% ДИ 1,7–174) по сравнению с группой без атрофии/наличием легкой атрофии, выявленной эндоскопически. В случае пациентов с гистологически подтвержденной кишечной метаплазией или тяжелой атрофией, выявленной эндоскопически, повышенный риск развития рака желудка сохранялся и после эрадикации *H. pylori* [34].

Атрофические изменения легкой и умеренной степени, локализующиеся в антральном отделе, практически не повышают риск развития аденокарциномы желудка. В частности, рекомендации Британского общества гастроэнтерологов по диагностике и ведению пациентов с риском аденокарциномы желудка (2019) не рекомендуют наблюдение за пациентами с атрофией или КМ, ограниченной только антральным отделом желудка, при отсутствии дополнительных факторов риска, таких как наследственный анамнез рака желудка или наличие инфекции *H. pylori* [29].

Тем не менее, риск рака желудка увеличивается и у пациентов с менее выраженными стадиями пренеопластических изменений. При длительном наблюдении показано повышение риска развития диффузного рака желудка и у пациентов с исходно легкой или умеренной атрофией слизистой оболочки желудка. В связи с этим рекомендуется продолжить эндоскопическое наблюдение в течение более 10 лет после успешной эрадикации *H. pylori*, независимо от исходной тяжести атрофии слизистой оболочки желудка [35].

5. Целесообразен ли скрининг рака желудка?

- Для оппортунистического и популяционного скрининга рака желудка рекомендуется применение эзофагогастроскопии у лиц старше 50 лет 1 раз в 3 года.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
50,9%	32,7%	9,1%	5,5%	1,8%	0%

Уровень доказательности — A,
класс рекомендаций — 1.

- Для оппортунистического скрининга рака желудка целесообразно применять серологические комбинированные тесты с одновременным определением пепсиногенов I и II, и антител к *H. pylori* IgG.

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
40%	27,3%	16,4%	9,1%	7,3%	0%

Уровень доказательности — B-НР,
класс рекомендаций — 2a.

Популяционный скрининг рака желудка проводится в двух странах — Японии и Корее (с 1983 г. и с 2000 г. соответственно), в 2015 г. в Японии была внедрена национальная программа эндоскопического скрининга рака желудка [36]. Общая 5-летняя относительная выживаемость больных раком желудка составляет около 20% в большинстве стран мира, но в Японии и Корее она превышает 70% при I и II стадиях рака желудка. Одна из наиболее вероятных причин этой разницы — реализация программы скрининга для обнаружения раннего рака желудка [37]. Выявление факторов риска, вовлеченных в канцерогенез, и меры по устранению этих факторов риска могут снизить заболеваемость раком желудка. Для снижения смертности от рака желудка необходимо раннее выявление пациентов с высоким риском рака желудка и стратегии лечения для замедления или предотвращения прогрессирования патологии [38]. Какой-либо информации по вопросу скрининга рака желудка в Российских согласительных документах РГА 2018 [10] или ассоциации онкологов России 2014, 2017 и 2018 [52] не найдено.

Современный анализ методов скрининга рака желудка сводится к пониманию роли диагностики инфекции *H. pylori*, определению содержания пепсиногенов в сыворотке крови, анализу эффективности рентгенологических методов и оценке возможностей эндоскопического скрининга [39].

1. Определение инфекции *H. pylori* как метод скрининга рака желудка. В 2018 году была опубликована новая версия японских рекомендаций по скринингу рака желудка [36], согласно которым скрининг должен сопровождаться реальным снижением смертности населения от рака желудка. Оценке серологического скрининга на инфекцию *H. pylori* уделено всего две строчки: исследований, в которых было продемонстрировано снижение смертности от рака желудка при использовании серологического определения

H. pylori, обнаружить не удалось. Это стало основанием не рекомендовать серологическое определение антител к *H. pylori* для популяционного скрининга рака желудка [36].

2. Определение содержания пепсиногенов в сыворотке для скрининга рака желудка. Заключение обновленного японского гайдлайна в отношении пепсиногенов является аналогичным определению антител к *H. pylori* для скрининга рака желудка. В этой связи применение этого метода для популяционного скрининга рака желудка нецелесообразно [36]. Аналогичная точка зрения содержится в рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов [29]. В США, как и в Великобритании, популяционный скрининг рака желудка не рекомендуется в связи с низкой заболеваемостью раком желудка [37].
3. Определение комбинации пепсиногенов и антител к *H. pylori* для скрининга рака желудка. Существует серия международных рекомендаций и крупных обзоров, в которых содержится положительное отношение к применению определения комбинации пепсиногенов и антител к *H. pylori* для скрининга атрофического гастрита и рака желудка. Подобная точка зрения отстаивается в Киотском консенсусе по гастриту [40], европейском консенсусе Маастрихт-V [41], европейских рекомендациях MAPS-2 [42], известном японском обзоре [43], китайском мета-анализе [44], Тайванском мета-анализе [45], новом международном гайдлайне по ведению пациентов с инфекцией *H. pylori* [46]. Но ни в одной из этих публикаций не содержится вывода о том, что комбинация серологического определения пепсиногенов и антител к *H. pylori* должна применяться для популяционного скрининга рака желудка. В этой связи объективной и компромиссной является точка зрения обновленных японских рекомендаций о возможности использования определения комбинации пепсиногенов и антител к *H. pylori* для оппортунистического скрининга атрофического гастрита и рака желудка при согласии пациентов [36].
4. Эзофагогастроскопия и рентгенологическое обследование по данным обновленных японских рекомендаций по скринингу рака желудка имеют необходимую доказательную базу, которая показывает снижение смертности от рака желудка в результате скрининга и, в этой связи, рекомендуются для популяционного и оппортунистического скрининга у лиц старше 50 лет [36] в регионах с высокой заболеваемостью [47–51]. В Великобритании и США считают необходимой эзофагогастроскопию в качестве оппортунистического скрининга у пациентов с факторами риска рака желудка [29,37], что связано с экономическим обоснованием в регионах с низкой заболеваемостью. В недавнем мета-анализе были проанализированы 6 когортных и 4 наблюдательных исследования, включивших 342013 пациентов в азиатских странах. Эндоскопический скрининг был ассоциирован с 40% снижением смертности от рака желудка [47]. Недавнее моделирующее фармакоэкономическое исследование в Японии показало, что эндоскопический скрининг может быть экономически эффективным в регионах с высокой заболеваемостью, если он будет реализован в возрасте от 50 до 75 лет, с повторными исследованиями каждые 3 года [54]. Подтверждают эти

данные исследования об экономической целесообразности эндоскопического скрининга рака желудка среди азиатов-мигрантов в США [57], а также результаты последнего мета-анализа 17 исследований [58].

5. Перспективные методы скрининга рака желудка — специфические генетические биомаркеры (скрининг локусов SNP микроРНК в геноме, например, rs7143252 [53]), серологические маркеры — ингибирующий макрофаги цитокин 1 (macrophage inhibitory cytokine 1, MIC-1) [55], уже подтверждают не только клиническую, но и экономическую эффективность в первых крупных исследованиях [56], оставаясь пока в категории инноваций ближайшего будущего.

6. Велика ли вероятность малигнизации гиперпластических изменений слизистой желудка?

- *Гиперпластические изменения в слизистой оболочке желудка представлены неоднородной группой патологических процессов с различным потенциалом малигнизации.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
67,3%	29,1%	7,3%	1,8%	1,8%	0%

**Уровень доказательности — А,
класс рекомендаций — 1.**

- *Гистологическая оценка гиперпластических изменений в слизистой оболочке желудка определяет дифференцированный подход к ведению больных.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
76,4%	20%	3,6%	0%	0%	0%

**Уровень доказательности — А,
класс рекомендаций — 1.**

- *При фовеолярной гиперплазии и гиперпластических полипах (до 1 см) низкий риск малигнизации, эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению выраженности гиперпластических изменений.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
60%	32,7%	3,6%	0%	3,6%	0%

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

- *При выявлении дисплазии высокой степени или неопределённой дисплазии предпочтение следует отдавать методам эндоскопической резекции патологического участка слизистой оболочки желудка.*

Уровень достигнутого соглашения:

A+	A	A–	D–	D	D+
74,5%	21,8%	0%	3,6%	0%	0%

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

Гиперпластические процессы в слизистой оболочке желудка представляют собой патологические состояния, которые условно могут быть разделены на две группы: с низким риском малигнизации и с высоким риском малигнизации. К низкому риску малигнизации относят фовеолярную гиперплазию и фовеолярные полипы, кишечную метаплазию, неопределённую дисплазию и некоторые виды одиночных тубулярных и ворсинчатых аденом с низким уровнем дисплазии клеток. К высокому риску малигнизации относятся множественные тубулярно-ворсинчатые аденомы с дисплазией высокой степени и некоторые виды кишечной метаплазии.

Фовеолярная гиперплазия представляет собой стандартную реакцию слизистой оболочки желудка на различные экзогенные повреждающие воздействия в виде бактериальных или химических факторов. Кишечная метаплазия характеризуется перестройкой дифференцировочной линии клеток желудочного типа на формирование железистых структур кишечного типа. При этом выделяют два субтипа кишечной метаплазии: полную или тонкокишечную с низким риском и неполную или толстокишечную с более высоким риском малигнизации [59].

Полипы фундальных желёз относятся к доброкачественным новообразованиям слизистой оболочки желудка, сопровождаемым гиперплазией концевых отделов кислотопродуцирующих главных желёз и кистозным расширением их просветов. Формирование их связывают с применением антисекреторных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы (ИПП), т. е. при отмене этих препаратов полипы подвергаются обратному развитию [60]. Формирование полипов фундальных желёз происходит при непрерывном приеме ИПП в течение 1 года [61].

Гиперпластические полипы чаще являются следствием хронического хеликобактерного гастрита. Такие полипы редко малигнизируются (частота не превышает 2%, и то лишь при их размере > 1 см), такие полипы, как правило, удаляют [62]. При гиперпластических полипах отмечается рост дисплазии с 2% до 19%, а синхронного рака желудка с 0,6% до 2% [63]. Гиперпластические полипы маленьких размеров могут спонтанно регрессировать и исчезать у 34% пациентов.

Аденомы фовеолярного типа развиваются чаще в кислотопродуцирующей зоне желудка и являются проявлением семейного аденоматозного полипоза с низкой вероятностью малигнизации [64]. Аденомы кишечного типа с формированием полипов, не превышающих обычно 2 см в диаметре, в 60% случаев располагаются в антральном отделе желудка или в области угла желудка. Появление в них очагов с дисплазией высокой степени существенно увеличивает риск малигнизации [65].

Аденомы из главных клеток, как правило, не ассоциированы с инфекцией *H. pylori* и не являются следствием длительно протекающего воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [66]. Чаще их наблюдают у больных, принимающих антисекреторные препараты. Риск субмукозной инвазии аденом из главных клеток достаточно высок — около 60%.

Аденомы пилорических желёз, также как и аденомы из главных клеток, чаще возникают у людей в возрасте 60–70 лет, однако в отличие от последних их возникновение связано с хроническими воспалительными и атрофическими процессами в слизистой оболочке желудка, в частности, с хеликобактерным гастритом. Частота инвазивного роста в подслизистый слой не превышает 10% [67].

Вероятность малигнизации полипозных образований слизистой оболочки желудка во многом зависит от выраженности диспластических изменений в эпителиальных клетках, выстилающих железистые или ворсинчатые образования полипов. Классификация ВОЗ 2019 г. выделяет две степени таких изменений — низкую и высокую [68].

Граница между дисплазией высокой и низкой степени весьма условна, что часто служит причиной расхождений в интерпретации выявляемых изменений разными патологами [69]. В любом случае наличие дисплазии значительно повышает риск развития рака желудка. При проведении централизованных проспективных исследований и наблюдении за пациентами в течении 1 года прогрессирование в инвазивную форму рака наблюдалось у 9% больных с дисплазией низкой степени и у 69% больных с высокой степенью дисплазии [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на наблюдаемое в последнее время снижение заболеваемости раком желудка, он по-прежнему входит в пятерку наиболее распространенных злокачественных опухолей, и также является пятым по значимости среди причин смертности от онкологических заболеваний в большинстве регионов планеты [71,72]. Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн новых случаев рака желудка и 768000 смертей от этого заболевания. Профилактика рака желудка является важнейшей задачей, позволяющей уменьшить количество заболевших, а диагностика ранних стадий заболевания позволяет проводить эффективное малоинвазивное лечение, способствующее увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов [73]. Как профилактика, так и ранняя диагностика онкологических заболеваний являются приоритетами в развитии здравоохранения в нашей стране и входят в задачи национальных проектов. Это обуславливает необходимость как обсуждения вопросов профилактики и ранней диагностики рака желудка в экспертной среде, так и подробного освещения принятых решений в медицинской печати. В настоящей статье приведены основные положения, отражающие указанные аспекты национального консенсуса по раку желудка. Несмотря на время, прошедшее с момента публикации полной версии соглашений, эти положения остаются по-прежнему актуальными и задачей публикации является привлечь внимание специалистов различных специальностей — врачей общей практики, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов к возможности обеспечить выполнение превентивных мероприятий и снизить риски развития рака желудка у пациентов с наличием предраковых изменений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pormohammad A., Mohtavinejad N., Gholizadeh P., et al. Global estimate of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected population: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2019;234(2):1208–1218. <https://doi.org/10.1002/jcp.27114>
2. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa001999>
3. Hsu P.I., Lai K.H., Hsu P.N., et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102(4):725–30. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01109.x>
4. Kamangar F., Qiao Y.L., Blaser M.J., et al. *Helicobacter pylori* and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer* 2007;96(1):172–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603517>
5. Matos J.I., de Sousa H.A., Marcos-Pinto R., Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(12):1431–41. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e-328364b53e>
6. Kpoghomou M.A., Wang J., Wang T., Jin G. Association of *Helicobacter pylori* babA2 gene and gastric cancer risk: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):465. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06962-7>
7. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
8. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64(9):1353–67. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>

9. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018;28(1):55–70. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2018;28(1):55–70 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70>
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д. и соавт. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2019;29(5):53–74. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>.
Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2019;29(5):53–74 (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74>
12. Chiang T.H., Chang W.J., Chen S.L., et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut* 2021;70(2):243–250. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322200>
13. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C., et al. Asian Pacific Alliance on Helicobacter and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut* 2020;69(12):2093–2112. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322368>
14. Pan K.F., Zhang L., Gerhard M., et al. A large randomised controlled intervention trial to prevent gastric cancer by eradication of *Helicobacter pylori* in Linqu County, China: baseline results and factors affecting the eradication. *Gut* 2016;65(1):9–18. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309197>
15. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
16. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019;22(3):435–445. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0876-0>
17. Bang C.S., Baik G.H., Shin I.S., et al. *Helicobacter pylori* Eradication for Prevention of Metachronous Recurrence after Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *J Korean Med Sci* 2015;30(6):749–56. <https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.6.749>
18. Jung D.H., Kim J.H., Chung H.S., et al. *Helicobacter pylori* Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0124725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124725>
19. Yoon S.B., Park J.M., Lim C. H, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter* 2014;19(4):243–8. <https://doi.org/10.1111/hel.12146>
20. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;150(5):1113–1124.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>
21. Xiao S., Li S., Zhou L., et al. *Helicobacter pylori* status and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2019;54(3):226–237. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1513-8>
22. Jung D.H., Lee Y.C., Kim J.H., et al. Postoperative *Helicobacter pylori* Infection as a Prognostic Factor for Gastric Cancer Patients after Curative Resection. *Gut Liver* 2017;11(5):635–641. <https://doi.org/10.5009/gnl16397>
23. Kim Y.I., Cho S.J., Lee J.Y., et al. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Long-Term Survival after Distal Gastrectomy for Gastric Cancer. *Cancer Res Treat* 2016;48(3):1020–9. <https://doi.org/10.4143/crt.2015.264>
24. Yoon K., Kim N., Kim J., et al. Dynamic Changes in *Helicobacter pylori* Status Following Gastric Cancer Surgery. *Gut Liver* 2017;11(2):209–215. <https://doi.org/10.5009/gnl16224>
25. Miyashita T., Miwa K., Inokuchi M., et al. Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* after pylorus-preserving gastrectomy for gastric cancer. *Oncol Rep* 2013;30(1):299–303. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2472>
26. Zullo A., Hassan C., Romiti A., et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4(3):30–6. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v4.i3.30>

27. Park Y.H., Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20(1):25–40. <https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.1.25>
28. González C.A., Sanz-Anquela J.M., Companioni O., et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(5):953–8. <https://doi.org/10.1111/jgh.13249>
29. Banks M., Graham D., Jansen M., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019;68(9):1545–1575. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318126>
30. Dinis-Ribeiro M., Lopes C., da Costa-Pereira A., et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2004;57(2):177–82. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.11270>
31. Mera R.M., Bravo L.E., Camargo M.C., et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut* 2018;67(7):1239–1246. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311685>
32. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
33. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21(4):579–587. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0812-3>
34. Shichijo S., Hirata Y., Niikura R., et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 2016;84(4):618–24. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.03.791>
35. Take S., Mizuno M., Ishiki K., et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol* 2020;55(3):281–288. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01639-w>
36. Hamashima C. Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(7):673–683. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy077>
37. Kim G.H., Liang P.S., Bang S.J., Hwang J.H. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016;84(1):18–28. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.02.028>
38. Yao K., Uedo N., Kamada T., et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020;32(5):663–698. <https://doi.org/10.1111/den.13684>
39. Eusebi L.H., Teles A., Marasco G., et al. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(9):1495–1502. <https://doi.org/10.1111/jgh.15037>
40. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64(9):1353–67. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
41. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
42. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
43. Yamaguchi Y., Nagata Y., Hiratsuka R., et al. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-*Helicobacter pylori* IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels—The ABC Method. *Digestion* 2016;93(1):13–8. <https://doi.org/10.1159/000441742>
44. Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M., et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(11):e0142080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142080>
45. Sheu B.S., Wu M.S., Chiu C.T., et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter* 2017;22(3):e12368. <https://doi.org/10.1111/hel.12368>
46. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C., et al; Asian Pacific Alliance on *Helicobacter* and Microbiota (APAHAM). Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut* 2020;69(12):2093–2112. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322368>
47. Zhang X., Li M., Chen S., et al. Endoscopic Screening in Asian Countries Is Associated With Reduced Gastric Cancer Mortality: A Meta-analysis and Systematic Review. *Gastroenterology* 2018;155(2):347–354.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.026>

48. Liu M., He Z., Guo C., et al. Effectiveness of Intensive Endoscopic Screening for Esophageal Cancer in China: A Community-Based Study. *Am J Epidemiol* 2019;188(4):776–784. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy291>
49. Wei W.Q., Chen Z.F., He Y.T., et al. Long-Term Follow-Up of a Community Assignment, One-Time Endoscopic Screening Study of Esophageal Cancer in China. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1951–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.0423>
50. Chen R., Liu Y., Song G., et al. Effectiveness of one-time endoscopic screening programme in prevention of upper gastrointestinal cancer in China: a multicentre population-based cohort study. *Gut* 2021;70(2):251–260. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320200>
51. Kim H., Hwang Y., Sung H., et al. Effectiveness of Gastric Cancer Screening on Gastric Cancer Incidence and Mortality in a Community-Based Prospective Cohort. *Cancer Res Treat* 2018;50(2):582–589. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.048>
52. Клинические рекомендации. Рак желудка, 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf. Clinical Guidelines. Stomach cancer, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf (In Russ.)
53. Wu C., Han R., Yang S., et al. A case-control study of microRNA polymorphisms in gastric cancer screening by SNP chip combined with time of flight mass spectrometry. *Biomark Med* 2020;14(16):1563–1572. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0003>
54. Huang H.L., Leung C.Y., Saito E., et al. Effect and cost-effectiveness of national gastric cancer screening in Japan: a microsimulation modeling study. *BMC Med* 2020;18(1):257. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01729-0>
55. Ge X., Zhang X., Ma Y., et al. Diagnostic value of macrophage inhibitory cytokine 1 as a novel prognostic biomarkers for early gastric cancer screening. *J Clin Lab Anal* 2021;35(1):e23568. <https://doi.org/10.1002/jcla.23568>
56. Kapoor R., So J.B.Y., Zhu F., et al. Evaluating the Use of microRNA Blood Tests for Gastric Cancer Screening in a Stratified Population-Level Screening Program: An Early Model-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health* 2020;23(9):1171–1179. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.1829>
57. Shah S.C., Canakis A., Peek R.M. Jr, Saumoy M. Endoscopy for Gastric Cancer Screening Is Cost Effective for Asian Americans in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(13):3026–3039. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.031>
58. Canakis A., Pani E., Saumoy M., Shah S.C. Decision model analyses of upper endoscopy for gastric cancer screening and preneoplasia surveillance: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol* 2020;13:1756284820941662. <https://doi.org/10.1177/1756284820941662>
59. Kim D.H., Shin N., Kim G.H., et al. Mucin expression in gastric cancer: reappraisal of its clinicopathologic and prognostic significance. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(8):1047–53. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0193-OA>
60. Martin F.C., Chenevix-Trench G., Yeomans N.D. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(9):915–925. <https://doi.org/10.1111/apt.13800>
61. Velazquez-Dohorn M., López-Durand C.F., Candanedo-González F., et al. Case-control analysis of fundic gland polyps and proton-pump inhibitors. A pathologist's perspective. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* 2020;85(1):42–47. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.02.007>
62. Yao T., Kajiwarra M., Kuroiwa S., et al. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps: alteration of phenotypes, proliferative activity, and p53 expression. *Hum Pathol* 2002;33(10):1016–22. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.126874>
63. Straub S.F., Drage M.G., Gonzalez R.S. Comparison of dysplastic fundic gland polyps in patients with and without familial adenomatous polyposis. *Histopathology* 2018;72(7):1172–1179. <https://doi.org/10.1111/his.13485>
64. Chen Z.M., Scudiere J.R., Abraham S.C., Montgomery E. Pyloric gland adenoma: an entity distinct from gastric foveolar type adenoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33(2):186–93. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817d7ff4>
65. Park D.Y., Srivastava A., Kim G.H., et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 2008;32(4):524–33. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31815b890e>
66. Ueyama H., Matsumoto K., Nagahara A., et al. Gastric adenocarcinoma of the fundic gland type (chief cell predominant type). *Endoscopy* 2014;46(2):153–7. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359042>
67. Choi W.T., Brown I., Ushiku T., et al. Gastric pyloric gland adenoma: a multicentre clinicopathological study of 67 cases. *Histopathology* 2018;72(6):1007–1014. <https://doi.org/10.1111/his.13460>
68. WHO Classification of Tumours Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2020) 5th. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int>
69. Kushima R., Kim K.M. Interobserver Variation in the Diagnosis of Gastric Epithelial Dysplasia and Carcinoma between Two Pathologists in Japan and Korea. *J Gastric Cancer* 2011;11(3):141–5. <https://doi.org/10.5230/jgc.2011.11.3.141>
70. Rugge M., Cassaro M., Di Mario F., et al; Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia (IGGED). The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52(8):1111–6. <https://doi.org/10.1136/gut.52.8.1111>
71. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

72. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
73. Conti C.B., Agnesi S., Scaravaglio M., et al. Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20(3):2149. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032149>.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

ORCID АВТОРОВ

Абдулхаков Сайяр Рустамович
<https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Алексеев Сергей Алексеевич
<https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Андреев Дмитрий Николаевич
<https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Бакулина Наталья Валерьевна
<https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Бордин Дмитрий Станиславович
<https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

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

Исаков Василий Андреевич
<https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Кучерявый Юрий Александрович
<https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Ливзан Мария Анатольевна
<https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Маев Игорь Вениаминович
<https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Морозов Сергей Владимирович
<https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Осипенко Марина Федоровна
<https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Пасечников Виктор Дмитриевич
<https://orcid.org/0000-0003-2280-3931>

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

Цуканов Владислав Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Эмбутниекс Юлия Викторовна
<https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

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 20.06.2025

AUTHORS' CONTRIBUTION

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

ORCID OF AUTHORS

Abdulkhakov Sayyar Rustamovich
<https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Alekseenko Sergey Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Andreev Dmitry Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Bakulina Natalya Valerievna
<https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Bordin Dmitry Stanislavovich
<https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

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

Isakov Vasily Andreevich
<https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Kucheryavyy Yuriy Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Livzan Maria Anatolyevna
<https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Maev Igor Veniaminovich
<https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Morozov Sergey Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Osipenko Marina Fedorovna
<https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Pasechnikov Viktor Dmitrievich
<https://orcid.org/0000-0003-2280-3931>

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

Tsukanov Vladislav Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

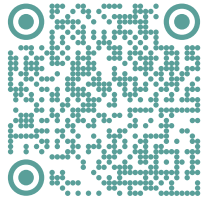
Embutnieks Yulia Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0002-6479-9515>

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 20 June 2025



malignanttumors.org