

Серии научно-практических рецензируемых журналов



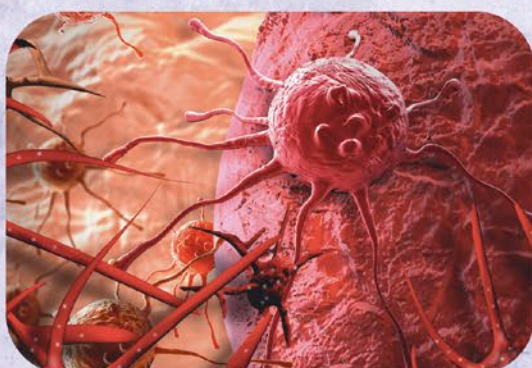
Медицинский алфавит № 14 / 2025



**DIAGNOSTICS
& cancer therapy**

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (2)



- Лучевая диагностика (рентген, КТ, УЗИ, МРТ, ПЭТ и др.), контрастные средства
- Лучевая терапия, радиофармпрепараты
- Химиотерапия, современные противоопухолевые препараты



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика Королева,
13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта

«Диагностика и онкотерапия»
Николай Владимирович Кирюхин
medalfavit1@list.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (К2).

Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат
редакции журнала «Медицинский
алфавит». Любое воспроизведение
материалов и иллюстраций
допускается с письменного
разрешения издателя и указанием
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 7711514 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.
ma@mail.ru, «Почта России»,
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673,
015674, 015675, 014400, 014160,
014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.

Подписано в печать 26.06.2025

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 7 Региональный опыт первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака. Ретроспективный анализ данных
М.А. Зафорова, О.О. Шестерикова, И.Ю. Ваганова, С.А. Дружин
- 11 Эффективность адьювантной терапии пролонгированными аналогами соматостатина при рецидивирующих нейроэндокринных опухолях желудка I типа
К.Р. Гаджиева, Я.А. Жуликов, А.А. Маркович, Е.В. Евдокимова, В.А. Горбунова, Г.С. Емельянова, О.А. Малихова, И.А. Карасев, А.А. Кузнецова, В.В. Делекторская, А.К. Качмазова, Е.В. Артамонова, И.С. Стилиди
- 16 Информативность генетического исследования биологической среды, полученной при тестах Папаниколау, для скрининга рака яичников
М.Ю. Графская, А.Ю. Максимов, Е.В. Вереникина, А.А. Демидова, Н.Н. Тимошкина
- 20 Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей.
Обзор литературы
Л.Р. Туркия
- 26 Комбинированное лечение при местно-распространенном BRCA1-ассоциированном раке поджелудочной железы: клинический случай
А.Ю. Кащеева, А.Н. Поляков, Г.Г. Макиев, Д.М. Кантеева, Я.Е. Чихарева, И.С. Базин
- 31 Лучевые повреждения мочевого пузыря при раке предстательной железы:
обзор литературы
Д.М. Монаков, М.Ю. Кукош, О.М. Зимовец, А.А. Грицкевич, А.Б. Богданов, М.Д. Тер-Ованесов
- 38 Роль стромально-васкулярной жировой фракции в сочетании с аутологичной трансплантацией жировой ткани при реконструкции после хирургического лечения рака молочной железы
Ш. Ван, М.П. Баранова, С. Кун, Ц. Чжан, А.В. Кулага, В.Е. Пономарев, Ц. Чжоу, Т.В. Хоробрых
- 43 Сравнительный анализ вариантов лечения немелкоклеточного рака легкого T1–2N0M0 стадий
Ж.Е. Сабельникова, А.А. Ложков, Е.Я. Мозерова, М.М. Сарычева, А.А. Лукин, Е.Д. Печерица, В.Ю. Чванова, О.А. Погосян
- 48 Клинический случай рассеянного склероза и рака прямой кишки
Е.М. Майорова, Р.Г. Сайфутдинов
- 53 Пролонгированный Г-КСФ эмпагфилграстим в дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы II–III стадии: первый промежуточный анализ исследования Defendor Special, когорты ТНРМЖ
Л.А. Локян, И.П. Ганьшина, И.В. Сорокина, Е.В. Лубенникова, С.Г. Багрова, Л.Г. Жукова, Д.А. Филоненко, О.О. Гордеева, К.С. Лезина, Е.В. Артамонова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),

- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метромомная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. Медицинский алфавит. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>



Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13 Academician
Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Diagnostics and oncotherapy'

Project Manager

Nikolay Kiryukhin
medalfavit1@list.ru

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 26 June 2025.

© 2025 Medical Alphabet

Contents

7 Regional experience of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. Retrospective data analysis

M.A. Zafirova, O. O. Shesterikova, I. Yu. Vaganova, S. A. Druzhin

11 Efficacy of adjuvant therapy with somatostatin analogues in recurrent type I gastric neuroendocrine tumors

K. R. Gadzhieva, Ya. A. Zhulikov, A. A. Markovich, E. V. Evdokimova, V. A. Gorbunova, G. S. Emelyanova, O. A. Malikhova, I. A. Karasev, A. A. Kuznetsova, V. V. Delektorskaya, A. K. Kachmazova, E. V. Artamonova, I. S. Stilidi

16 Informative value of genetic testing of the biological environment obtained during Papanicolaou tests for ovarian cancer screening

M. Yu. Grafskaya, A. Yu. Maksimov, E. V. Verenikina, A. A. Demidova, N. N. Timoshkina

20 Cardiotoxicity of antitumor therapy in children. Literature review

L. R. Turkiya

26 Combined treatment for locally advanced BRCA1-associated pancreatic cancer: a case report

A. Yu. Kashcheeva, A. N. Polyakov, G. G. Makiev, D. M. Kantieva, Ya. E. Chikhareva, I. S. Bazin

31 Late urinary toxicity following radiation in prostate cancer: literature review

D. M. Monakov, M. Yu. Kukosh, O. M. Zimovets, A. A. Gritskevich, A. B. Bogdanov, M. D. Ter-Ovanesov

38 The additional role of stromal vascular fraction combined with autologous fat grafting in reconstruction following surgical treatment of breast cancer

Sh. Wang, M. P. Baranova, X. Kong, J. Zhang, A. V. Kulaga, V. E. Ponomarev, Z. Zhou, T. V. Khorobrykh

43 Comparative analysis of treatment options for stage T1–2N0M0 non-small cell lung cancer

Zh. E. Sabelnikova, A. A. Lozhkov, E. Ya. Mozerova, M. M. Sarycheva, A. A. Lukin, E. D. Pecheritsa, V. Yu. Chvanova, O. A. Pogosyan

48 Clinical case: a clinical case of multiple sclerosis and rectal cancer

E. M. Mayorova, R. G. Saifutdinov

53 Long-acting G-CSF empegfilgrastim with dose-dense chemotherapy for patients with stage II–III TNBC: Defendor Special trial, primary analysis

L. A. Lokyan, I. P. Ganshina, I. V. Sorokina, E. V. Lubennikova, S. G. Bagrova, L. G. Zhukova, D. A. Filonenko, O. O. Gordeeva, K. S. Lezina, E. V. Artamonova

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12. Anesthesiology and resuscitation (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020; (8): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., академик РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., советник директора ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», гл. научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и преподав. внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия серии «Диагностика и онкотерапия»

Главный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Артамонова Елена Владимировна (Москва), д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», член рабочей группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO, член обществ RUSSCO, ASCO, ESMO, POOM, OCOPOC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», в.н.с. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Орлова Рашида Вахидовна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ»

Научный редактор серии «Диагностика и онкотерапия»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Борсуков Алексей Васильевич (г. Смоленск), д.м.н., проф., рук. ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленская ГМА», зав. отделением диагностических и малоинвазивных вмешательств ФГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Валиев Тимур Теймуразович (Москва), д.м.н., заведующий отделением химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), профессор кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Владимирова Любовь Юрьевна (г. Ростов), д.м.н., проф., зав. отделом лекарственного лечения опухолей, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии» (г. Ростов-на-Дону)

Гладков Олег Александрович (г. Челябинск), д.м.н., заслуженный врач России, директор медицинского онкологического центра ООО «ЭВИМЕД»; зав. отд. телемедицинских технологий ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

Гуторов Сергей Львович (Москва), д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Колыдина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф., в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

Кукош Марина Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РДН имени Патриса Лумумбы»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (Санкт-Петербург), д.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», президент Российской ассоциации радиологов, президент Российской ассоциации маммологов, проф. кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «РДН имени Патриса Лумумбы»

Семизгазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., врач-онколог, зав. научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, проф. отдела ординатуры и аспирантуры, член диссертационного совета, член проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Ткачев Сергей Иванович (Москва), д.м.н., проф., рук. отдела радиационной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», вице-президент РАТРО, член ESTRO, лауреат премии Правительства России

Черных Марина Васильевна (Москва), к.м.н., доцент, врач-радиотерапевт, зам. директора по радиологическим методам лечения НИИ КО, зав. отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Editor-in-Chief

Petrikov Sergei S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor, RAS academician, director of Research Institute of Emergency Care n.a. N. V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*), DM Sci (habil.), prof., RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci (habil.), prof., National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology in General Medical Practice*), DM Sci (habil.), prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci (habil.), prof., Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci (habil.), prof., First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova I. S. (*Dermatology*), DM Sci (habil.), prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DM Sci (habil.), prof., Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. V. I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DM Sci (habil.), prof., RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutrition, Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, chief researcher at Scientific and Practical Center for Child Psychoneurology (Moscow, Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Padyukov L. N., prof., Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.), prof. at I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.), prof., Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Diagnostics and Oncotherapy' series

Editor-in-Chief

Artamonova E. V., DM Sci (habil.), professor, head of Chemotherapy Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, member of working group for development of practical recommendations RUSSCO, member of RUSSCO, ASCO, ESMO, ROOM, OSORS, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Ter-Ovanesov M. D., DM Sci (habil.), professor, head of Oncology and Radiation Therapy Dept at Russian University of Medicine, leading researcher at Dept of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone) at N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Orlova R. V., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of Faculty of Medicine in Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Scientific Editor

Polikarpova C. B., DM Sci (habil.), prof., head of Oncology Dept of First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Borsukov A. V., DM Sci (habil.), prof., head of Laboratory of Diagnostic Tests and Minimally Invasive Technologies of Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Valiev T. T. (Moscow), DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy for Hemoblastosis No. 1 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, professor of Dept of Oncology, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov (Sechenov University), professor of Dept of Pediatric Oncology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Vladimirova L. Yu., DM Sci (habil.), prof., head of Drug Treatment of Tumors Dept, head of Antitumor Drug Therapy Dept at National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Gladkov O. A., DM Sci (habil.), honored physician of Russia, director of Medical Oncology Center 'Evimed', head of Dept of Telemedicine Technologies at Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine Chelyabinsk, Russia

Gutorov S. L., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Kolyadina I. V., DM Sci (habil.), prof., freelance researcher at Oncology and Palliative Medicine Dept of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Kukosh M. Yu., PhD Med, associate prof. at Dept of Oncology and Hematology of Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Laktionov K. K., DM Sci (habil.), head of Clinical Biotechnology Dept of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Radjabova Z. A.-G., DM Sci (habil.), head of Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Rozhkova N. I., DM Sci (habil.), prof., honored scientist of Russia, head of National Centre for Oncology of Reproductive Organs of Moscow Research Institute n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Radiological Research Centre, president of the Russian Association of Radiologists, president of the Russian Association of Mammologists, prof. at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Faculty of Advanced Training of Medical Workers in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Semiglazova T. Yu., DM Sci (habil.), prof., oncologist, head of Scientific Dept of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, prof. at Dept of Residency and Postgraduate Studies, member of the dissertation council, member of the problem committee of Research Institute of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Tkachyov S. I., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Radiation Oncology of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, vice-president of RATRO, member of ESTRO, laureate of the Russian Government Prize, Moscow, Russia

Chernykh M. V. (Moscow), PhD Med, associate professor, radiotherapist, deputy director for Radiological Treatment Methods, head of Dept of Radiotherapy of National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin

Региональный опыт первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака. Ретроспективный анализ данных

М. А. Зафирова, О. О. Шестерикова, И. Ю. Ваганова, С. А. Дружин

ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время основное место в лечении мПР всех групп прогноза, согласно рекомендациям ведущих мировых онкологических сообществ, занимают иммунные и иммунотаргетные комбинации. Данные изменения связаны с результатами регистрационных исследований, в которых были доказаны эффективность и безопасность комбинаций иммунотаргетной или двойной иммунотерапии. С учетом изменений клинических рекомендаций был инициирован ретроспективный анализ по оценке эффективности первой линии терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПР) в Свердловском областном онкологическом диспансере.

Результаты. В исследование были включены 950 пациентов с января 2021 г. по ноябрь 2024 г. Медиана времени наблюдения составила 15 месяцев. Большая часть пациентов (69 %) имели промежуточный и неблагоприятный прогноз. Комбинированное лечение в первой линии получили 28,1 % пациентов. Медиана ВБП в общей подгруппе составила 10,5 месяцев. Одногодичная ВБП составила 46,5 %. Двухгодичная ВБП составила 22,2 %. Последующую противоопухолевую терапию получили 32 %. ЧОО составила 40 %, прогрессирование заболевания зафиксировано в 17 % случаев. Наибольшая частота контроля над заболеванием зафиксирована для комбинаций ниволумаб + ипилимумаб, ниволумаб + кабозантиниб, лenvатиниб + пембролизумаб.

Выводы. Выявлено изменение структуры первой линии терапии мПР в сторону снижения назначений монотерапии ингибиторами тирозинкиназ. В группах комбинаций лекарственных препаратов по сравнению с монотерапией ингибиторами тирозинкиназ в настоящее время медиана ОВ, ВБП у большей части не достигнута. При этом одногодичная ВБП имеет тенденцию к увеличению при использовании комбинаций пембролизумаб + акситиниб, пембролизумаб + лenvатиниб. Наилучшие показатели ЧОО достигнуты в группах ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + акситиниб, пембролизумаб + лenvатиниб, ипилимумаб + ниволумаб. Для проведения подгрупповых анализов, получения данных ВБП, ОВ требуется более длительный период наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический почечно-клеточный рак, мПР, распространенный рак почки, аvelумаб, акситиниб, ипилимумаб, кабозантиниб, лenvатиниб, ниволумаб, пазопаниб, пембролизумаб, сорафениб, сунитиниб, ТКИ, ИКТ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы несут полную ответственность за содержание и редактирование публикации.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Regional experience of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. Retrospective data analysis

M. A. Zafirova, O. O. Shesterikova, I. Yu. Vaganova, S. A. Druzhin

Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

Introduction. Currently, immune and immune-targeted combinations are in the place of mRCC treatment for all prognosis groups, according to the world's and national recommendations. These changes are associated with the results of pivotal studies, which proved the efficacy and safety of combinations of immuno-targeted or dual immunotherapy. Considering the changes in clinical recommendations, a retrospective analysis was initiated to assess the effectiveness of first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary.

Results. The study included 950 patients from January 2021 to November 2024. The median follow-up time was 15 months. Most patients (69 %) had an intermediate and poor prognosis. 28.1 % of patients received combination treatment as the first line. The median PFS in the overall subgroup was 10.5 months. 1-year PFS was 46.5 %. The 2-year PFS was 22.2 %. 32 % patients received subsequent antitumor therapy. The ORR was 40 %, disease progression was recorded in 17 % of cases. The highest disease control rate (DCR) was recorded for combinations of nivolumab + ipilimumab, nivolumab + cabozantinib, lenvatinib + pembrolizumab.

Conclusions. A change in the structure of the first-line therapy for mRCC was revealed towards a decrease in the prescription of monotherapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI). The median OS, PFS is currently not reached in combinations group compared with monotherapy TKI. At the same time, one-year PFS tends to increase when using combinations of pembrolizumab + axitinib, pembrolizumab + lenvatinib. The best ORR rates were achieved in the nivolumab + cabozantinib, pembrolizumab + axitinib, pembrolizumab + lenvatinib, ipilimumab + nivolumab groups. A longer follow-up is required to conduct subgroup analyses and obtain PFS and OS data.

KEYWORDS: metastatic renal cell carcinoma, mRCC, advanced kidney cancer, avelumab, axitinib, ipilimumab, cabozantinib, lenvatinib, nivolumab, pazopanib, pembrolizumab, sorafenib, sunitinib, TKI, ICI.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration. This publication was supported by company Eisai. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion. The authors are solely responsible for the content and editing of the publication.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Введение

За последние 5 лет рекомендации ведущих онкологических сообществ по лечению метастатического почечно-клеточного рака поменялись как в отношении подхода к лечению в первой линии, так и в отношении последующих линий терапии. В настоящее время основное место в лечении мПКР всех групп прогноза, согласно рекомендациям ведущих мировых онкологических сообществ (NCCN [1], ESMO [2], Ассоциации онкологов России и Минздрава РФ [3], занимают иммунные и иммунотаргетные комбинации.

Данные изменения связаны с результатами регистрационных исследований CheckMate 214 [4], CLEAR [5], KEYNOTE 426 [6], JAVELIN RENAL 101 [7], CheckMate 9E [8], в которых были доказаны эффективность и безопасность комбинаций иммунотаргетной или двойной иммунотерапии. С учетом изменений клинических рекомендаций, получения данных исследований был инициирован ретроспективный анализ данных пациентов, получивших первую линию лекарственной терапии метастатического почечно-клеточного рака (мПКР).

Цель исследования – оценка и сравнение эффективности первой линии терапии у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР).

Таблица 1
Характеристика больных мПКР, получавших лечение в первой линии

Характеристика	Значение
Средний возраст (диапазон), лет	58,3 (20–85)
Пол, n (%): • мужской • женский	551 (58%) 399 (42%)
Вариант ПКР, n (%): • светлоклеточный • папиллярный • хромофобный • несветлоклеточный	902 (95%) 19 (2%) 5 (0,5%) 24 (2,5%)
Хирургическое лечение в анамнезе	313 (33%)
Прогноз по шкале IMDC, n (%): • благоприятный • промежуточный • неблагоприятный	295 (30%) 475 (50%) 180 (19%)
Количество органов метастазирования, n (%): 1 2 3 4 5	470 (49%) 220 (23%) 153 (16%) 95 (10%) 12 (2%)
Органы метастазирования, n (%): • легкие • почка • лимфатические узлы • кости • печень • головной мозг • рецидив • надпочечник • мягкие ткани • поджелудочная железа • брюшина	633 (67%) 8 (0,8%) 163 (17%) 268 (28%) 115 (12%) 48 (5%) 48 (5%) 163 (17%) 77 (8%) 134 (14%) 9 (1%)
Лекарственная терапия, n (%): • авелумаб + акситиниб • пембролизумаб + акситиниб • ниволумаб + ипилимумаб • ниволумаб + кабозантиниб • пембролизумаб + ленватиниб • сунитиниб • пазопаниб • сорафениб	11 (1,1%) 155 (16%) 3 (0,3%) 16 (1,7%) 86 (9%) 470 (49,6%) 206 (22%) 3 (0,3%)

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, получавшие терапию на территории Свердловской области. Проведен ретроспективный анализ базы данных ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» больных мПКР. Основной целью исследования была оценка ВБП, вторичные цели включали оценку ОВ, ЧОО в зависимости от выбора лекарственной опции лечения.

Показатель ВБП оценивали как период от начала лечения до даты регистрации прогрессирования заболевания или смерти пациента от мПКР. ОВ рассчитывали от начала терапии до даты последнего наблюдения или смерти от любой причины. Ответ на лечение оценивался в соответствии с радиологическим ответом по критериям RECIST 1.1 или iRECIST. Объективным ответом считался полный или частичный ответ, контролем над заболеванием – полный, частичный ответ и стабилизация процесса в течение не менее 3 месяцев.

Анализ полученных данных проводили с помощью статистических методов при использовании программы Statistica 10, Microsoft Excel. Выживаемость оценивали по методу Каплана – Майера, различия в показателях выживаемости в группах пациентов с разными характеристиками определяли с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых факторов использовался однофакторный регрессионный анализ Кокса.

В исследование были включены 950 пациентов, начавших первую линию терапии в период с января 2021 г. по ноябрь 2024 г. Медиана времени наблюдения составила 15 месяцев (2–25 месяцев). Средний возраст пациентов – 58,3 (20–85) года. Нефрэктомия проведена у 33 % пациентов (313 пациентов). Светлоклеточный вариант диагностировали у 902 пациентов (95 %), несветлоклеточный – у 48 пациентов (5 %). Большая часть пациентов (69 %) имели промежуточный и неблагоприятный прогноз. Комбинированное лечение в первой линии получил 271 пациент, из них: авелумаб + акситиниб – 11 пациентов, ниволумаб + кабозантиниб – 16 пациентов, ниволумаб + ипилимумаб – 3 пациента, пембролизумаб + акситиниб – 155 пациентов, пембролизумаб + ленватиниб – 86 пациентов.

Монотерапию ингибиторами тирозинкиназ получили 679 пациентов, из них: пазопаниб – 206 пациентов, сорафениб – 3 пациента, сунитиниб – 470 пациентов. Большая часть пациентов имели метастазы более чем в одном органе (51 %), наиболее частой локализацией метастазов явились легкие (67 %), кости (28 %).

Основные характеристики представлены в *таблице 1*.

Результаты

При медиане времени наблюдения 15 месяцев 595 пациентов (62,6 %) продолжают лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) в общей подгруппе составила 10,5 месяцев. Значения мВБП в зависимости от выбора лекарственной терапии представлены в *таблице 2*.

Без прогрессирования через 6 месяцев живы 748 пациентов (78,7 %) из них: 262 пациента благоприятного прогноза (35 %), 105 пациентов группы неблагоприятного

прогноза (14 %), 381 пациент группы промежуточного прогноза (51 %). Одногодичная выживаемость без прогрессирования (1-годичная ВБП) составила 46,5 % (441 пациент). В группе благоприятного прогноза 1-годичная ВБП составила 41 %, в группе промежуточного прогноза – 57 %, в группе неблагоприятного прогноза – 2 %. Без прогрессирования через 18 месяцев живы 259 пациентов (27,3 %) из них: 44 % в группе благоприятного прогноза и 56 % пациентов в группе промежуточного прогноза. 2-годичная ВБП составила 22,2 % (211 пациентов), из них в группе как благоприятного, так и промежуточного прогноза 2-годичная ВБП составила 50 %.

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от выбора лекарственной терапии представлена в *таблице 3*.

Последующую противоопухолевую терапию получили 307 пациентов (32 %). Для последующих линий терапии чаще всего применяли ленватиниб + эверолимус – 107 пациентов (35 %), ниволумаб – 105 пациентов (34 %), 78 пациентам (25 %) был назначен кабозантиниб, 15 (5 %) пациентам – сунитиниб и двоим (1 %) – акситиниб.

Оценка ЧОО проводилась в соответствии с критериями RECIST 1.1, iRECIST на основании данных КТ с контрастным усилением через каждые 3 месяца. Полный, как наилучший, ответ зарегистрирован у 19 пациентов (2 %), частичный ответ – у 361 пациента (38 %), стабилизация процесса – у 408 пациентов (42,9 %), прогрессирование заболевания зафиксировано у 162 пациентов (17 %).

ЧОО в зависимости от выбора режима лекарственной терапии представлены в *таблице 4*.

Таким образом, наибольшая частота контроля над заболеванием зафиксирована на комбинациях: ниволумаб + ипилимумаб, ниволумаб + кабозантиниб, ленватиниб + пембролизумаб. При этом наибольшее количество пациентов было на комбинации ленватиниб + пембролизумаб.

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса наибольший вклад в результаты ВБП, ЧОО вносит прогноз заболевания, количество «сайтов» метастазирования.

Дискуссия

В настоящее время стандартом при лечении почечно-клеточного рака является использование комбинированной терапии. При этом отсутствуют реальные предиктивные маркеры для использования той или иной схемы лекарственной терапии, а различие в дизайнах исследования

Таблица 2
Медиана выживаемости без прогрессирования

Лекарственная терапия	ВБП, мес
Авелумаб + акситиниб	НД (медиана времени наблюдения 6 мес)
Ниволумаб + кабозантиниб	НД (медиана времени наблюдения 7 мес)
Пембролизумаб + ленватиниб	НД (медиана времени наблюдения 9 мес)
Пембролизумаб + акситиниб	14
Сунитиниб	13
Пазопаниб	6
Сорафениб	5
Ниволумаб + ипилимумаб	НД (медиана времени наблюдения 10 мес)

Таблица 3
Выживаемость без прогрессирования в зависимости от выбора режима лекарственной терапии

Схема лекарственной терапии	6 мес, ВБП	12 мес, ВБП	18 мес, ВБП	24 мес, ВБП
Авелумаб + акситиниб	Медиана времени наблюдения 6 мес			
Ниволумаб + кабозантиниб	50 %	Медиана времени наблюдения 7 мес		
Пембролизумаб + ленватиниб	81,8 %	Медиана времени наблюдения 9 мес		
Пембролизумаб + акситиниб	82,4 %	52,9 %	17,6 %	11,8 %
Сунитиниб	79,2 %	52,1 %	33,3 %	27,1 %
Пазопаниб	38,1 %	17,8 %	17,8 %	17,8 %
Сорафениб	0 %			
Ниволумаб + ипилимумаб	50 %	Медиана времени наблюдения 10 мес		

не позволяет объективно провести не прямое сравнение их результатов. Также многолетнее использование монотерапии ингибиторов тирозинкиназ с высокой эффективностью и длительностью приема в условиях роста контингента пациентов, требующих назначения лекарственной терапии, и финансовой токсичностью комбинированной терапии не позволяет полностью отказаться от данного вида лечения. В связи с вышеизложенным возникает вопрос об эффективности существующих режимов терапии в реальной клинической практике.

Данная работа была направлена на поиск предиктивных маркеров эффективности комбинированной терапии, оценку возможности использования монотерапии ингибиторов тирозинкиназ в какой-либо подгруппе пациентов.

Таблица 4
ЧОО в зависимости от выбора режима лекарственной терапии

Схема лекарственной терапии	Полный регресс	Частичный регресс	Стабилизация процесса	Прогрессирование
Авелумаб + акситиниб (n=11)	0	6 (54,5 %)	4 (36,4 %)	1 (9,1 %)
Ниволумаб + кабозантиниб (n=16)	1 (6,2 %)	13 (87,5 %)	2 (6,3 %)	0
Пембролизумаб + ленватиниб (n=86)	8 (9,1 %)	46 (53,5 %)	31 (36,4 %)	1 (1 %)
Пембролизумаб + акситиниб (n=155)	2 (1,3 %)	82 (52,9 %)	53 (34,2 %)	18 (11,6 %)
Сунитиниб (n= 470)	6 (1,3 %)	192 (40,9 %)	222 (47,2 %)	50 (10,6 %)
Пазопаниб (n=206)	1 (0,5 %)	21 (10 %)	93 (45 %)	91 (44,2 %)
Сорафениб (n=3)	0	0	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)
Ниволумаб + ипилимумаб (n=3)	1 (33,3 %)	1 (33,3 %)	1 (33,4 %)	0

При анализе данных ожидаемо была получена большая ЧОО при использовании комбинированных режимов терапии (соответствует данным регистрационных исследований). Наибольшее количество полных ответов было зарегистрировано в группе пембролизумаба + ленватиниба (также соответствует данным регистрационного исследования). Данная тенденция может быть связана с выбором пациентов с меньшей распространенностью опухолевого процесса, но также может быть связана с разницей количества пациентов в исследуемых подгруппах.

6-месячная ВБП была выше в группах ленватиниба + пембролизумаба, акситиниба + пембролизумаба.

Наихудшие результаты лечения зафиксированы в группе пазопаниба (ВБП, ЧОО), что связано как с низкой эффективностью самой терапии, так и с группой пациентов, которым назначается данный вид терапии (большая часть пациентов была с выраженным коморбидным фоном, ECOG2–3).

Для более детального анализа требуется более длительный период наблюдения в группах ленватиниба + пембролизумаба, ниволумаба + кабозантиниба, авелумаба + акситиниба, что позволит выделить подгруппы пациентов, имеющих больший выигрыш от данных опций лекарственной терапии.

Выводы

При анализе данных с 2021 г. было выявлено изменение структуры первой линии терапии мПРК в сторону уменьшения количества назначений монотерапии ингибиторами тирозинкиназ.

С учетом более короткой медианы наблюдения в группах использования комбинаций лекарственных препаратов по сравнению с монотерапией ингибиторами тирозинкиназ в настоящее время медиана ОВ, ВБП у большей части не достигнута. При этом, 6-, 12-, 18-месячная ВБП имеет тенденцию к увеличению при использовании комбинаций пембролизумаб + акситиниб, пембролизумаб + ленватиниб. Наилучшие показатели ЧОО достигнуты в группах ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + акситиниб, пембролизумаб + ленватиниб, ипилимумаб + ниволумаб.

Для проведения подгрупповых анализов, получения данных ВБП, ОВ требуется более длительный период наблюдения.

Список литературы / References

- Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Bagshaw H, Baine M, Beckermann K, Carlo M, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh IH, Desai A, Ged Y, George S, Gore JL, Gunn A, Haas N, Johnson M, Kapur P, King J, Kyriakopoulos C, Lam ET, Lara PN, Lau C, Lewis B, Madoff DC, Manley B, Michaelson MD, Morfazzavi A, Ponsky L, Ramalingam S, Shuch B, Smith ZL, Sosman J, Sweis R, Zibelman M, Schanfield R, Stein M, Gurski LA. NCCN Guidelines® Insights: Kidney Cancer, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Feb; 22 (1): 4–16. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0008. PMID: 38394781
- Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, de Velasco G, Young M, Gillessen S. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024 Aug; 35 (8): 692–706. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.05.537. Epub 2024 May 22. PMID: 38788900.
- Волкова М.И., Носов Д.А., Алексеев Б.Я. и соавт. Почечноклеточный рак. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024; 14 (352): 207–220.
- Volkova MI, Nosov DA, Alekseev BY et al. Renal cell carcinoma. RUSSCO practical recommendations, part 1.2. Malignant neoplasms 2024; 14 (352): 207–220. (In Russ.).
- Tannir NM, Albiges L, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, Barthélémy P, Plimack ER, Porta C, George S, Donskov F, Atkins MB, Gurney H, Kollmannsberger CK, Grimm MO, Barrios C, Tomita Y, Castellano D, Grünwald V, Rini BI, Jiang R, Desilva H, Fedorov V, Lee CW, Motzer RJ. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol*. 2024 Nov; 35 (11): 1026–1038. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.07.727. Epub 2024 Aug 2. PMID: 39098455; PMCID: PMC 11907766.
- Motzer RJ, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, Alekseev B, Rha SY, Merchan J, Goh JC, Lalani AA, De Giorgi U, Melichar B, Hong SH, Gurney H, Méndez-Vidal MJ, Kopylov E, Tjulandini S, Gorda TA, Kozlov V, Alyasova A, Winquist E, Maroto P, Kim M, Peer A, Procopio G, Takagi T, Wong S, Bedke J, Schmidinger M, Rodríguez-Lopez K, Burgents J, He C, Okpara CE, McKenzie J, Choueiri TK. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 10; 42 (11): 1222–1228. DOI: 10.1200/JCO.23.01569. Epub 2024 Jan 16. PMID: 38227898; PMCID: PMC 11095851.
- Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T, Alekseev B, Pouliot F, Melichar B, Soulières D, Borchelli D, McDermott RS, Vynnychenko I, Chang YH, Tamada S, Atkins MB, Li C, Perini R, Molife LR, Bedke J, Rini BI. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol*. 2023 Nov; 84 (5): 449–454. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.06.006. Epub 2023 Jul 25. Erratum in: *Eur Urol*. 2023 Nov; 84 (5): e123–e124. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.08.010. Erratum in: *Eur Urol*. 2024 Feb; 85 (2): e58–e59. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.11.016. PMID: 37500340.
- Choueiri TK, Penkov K, Uemura H, Campbell MT, Pal S, Kollmannsberger C, Lee JL, Venugopal B, van den Eertwegh AJM, Negrier S, Gurney H, Albiges L, Berger R, Haanen JBAG, Oyervides Juárez V, Rini BI, Larkin J, Nolè F, Schmidinger M, Atkins MB, Tomita Y, Ellers-Lenz B, Hoffman J, Sandner R, Wang J, di Pietro A, Motzer RJ. Avelumab + axitinib versus sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: final analysis of the phase III JAVELIN Renal 101 trial. *Ann Oncol*. 2025 Apr; 36 (4): 387–392. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.12.008. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39706335.
- Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Porta C, Hocking CM, Kessler ER, Gurney H, Tomita Y, Bedke J, Zhang J, Simsek B, Scheffold C, Apolo AB, Choueiri TK. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jul; 23 (7): 888–898. DOI: 10.1016/S1473-2445(22)00290-X. Epub 2022 Jun 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Jul; 23 (7): e319. DOI: 10.1016/S1473-2445(22) 00346-1. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022 Sep; 23 (9): e404. DOI: 10.1016/S1473-2445(22) 00511-3. PMID: 35688173; PMCID: PMC 10305087.

Вклад авторов. Зафирова М.А., Шестерикова О.О. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), Зафирова М.А., Шестерикова О.О., Ваганова И.Ю. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, ревью и редактирование текста – Друзин С.А.

Authors' contribution. Zafirova M.A., Shesterikova O.O., development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), Zafirova M.A., Shesterikova O.O., Vaganova I. Yu., review of publications on the topic of the article, writing the manuscript, review and editing the text Druzhin S.A.

Статья поступила / Received: 07.06.2025
Получена после рецензирования / Revised: 10.06.2025
Принята в печать / Accepted: 13.06.2025

Сведения об авторах

Зафирова Марина Ахилесовна, руководитель химиотерапевтической службы. E-mail: zafirovamarina@gmail.com. ORCID: 0009-0007-7248-4242
Шестерикова Олеся Олеговна, врач-онколог. ORCID:0009-0009-9337-2084
Ваганова Ирина Юрьевна, врач-онколог. ORCID: 0009-0007-9232-238X
Друзин Сергей Андреевич, врач-онколог, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения. ORCID:0009-0000-7452-8252

ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

Автор для переписки: Зафирова Марина Ахилесовна. E-mail: zafirovamarina@gmail.com

Для цитирования: Зафирова М.А., Шестерикова О.О., Ваганова И.Ю., Друзин С.А. Ретроспективный анализ первой линии терапии метастатического почечно-клеточного рака. Ретроспективный анализ данных. Медицинский алфавит. 2025; (14): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-7-10>

About authors

Zafirova Marina A., head of Chemotherapy Service. ORCID: 0009-0007-7248-4242
Shesterikova Olesya O., oncologist. ORCID:0009-0009-9337-2084
Vaganova Irina Yu., oncologist. ORCID: 0009-0007-9232-238X
Druzhin Sergey A., oncologist, physician in X-ray endovascular diagnostic and treatment methods. ORCID:0009-0000-7452-8252

Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Zafirova Marina A. E-mail: zafirovamarina@gmail.com

For citation: Zafirova M.A., Shesterikova O.O., Vaganova I. Yu., Druzhin S.A. Regional experience of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. Retrospective data analysis. Medical alphabet. 2025; (14): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-7-10>



Эффективность адьювантной терапии пролонгированными аналогами соматостатина при рецидивирующих нейроэндокринных опухолях желудка I типа

К. Р. Гаджиева^{1,2}, Я. А. Жуликов¹, А. А. Маркович¹, Е. В. Евдокимова¹, В. А. Горбунова¹,
Г. С. Емельянова^{1,3}, О. А. Малихова⁴, И. А. Карасев¹, А. А. Кузнецова¹, В. В. Делекторская¹,
А. К. Качмазова^{1,3,5}, Е. В. Артамонова^{1,2,6}, И. С. Стилиди¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Нейроэндокринные опухоли желудка I типа ассоциированы с хроническим аутоиммунным атрофическим гастритом, гипергастринемией и обычно имеют мультицентрический рост, что обуславливает высокую частоту местных рецидивов (~70% в первые 2 года наблюдения). Аналоги соматостатина (АС) показали свою эффективность в предоперационной терапии этой подгруппы опухолей в метаанализе, частота полных ответов – 84%. Целью нашего исследования была оценка эффективности адьювантного лечения с АС для рецидивирующих НЭО желудка I типа.

Методы. В данное ретроспективное исследование включались пациенты, получавшие адьювантную терапию АС по поводу рецидива/продолженного роста НЭО желудка I типа. Набор пациентов проводился с 2012 по февраль 2024 г. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

Результаты. В исследование включено 35 пациентов, 33 женщины и 2 мужчины. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) была выполнена в 34 случаях (97,1%), резекция желудка – в 1 (2,9%). Медиана количества предыдущих ЭРС составила 2 (1–6). У большинства пациентов было мультицентрическое поражение – 28 (80%), медиана количества очагов – 5. Размер опухоли >10 мм наблюдался в 2 случаях (5,7%), медиана наибольшего размера – 6 мм. У одного пациента был N+ статус. Медиана Ki67 составила 3,5% (1–10%), у 21 (60%) пациента были опухоли G2 и у 14 (40%) – G1. Все пациенты получали адьювантную терапию АС, 33 (94,3%) пролонгированным октреотидом 30 мг и 2 (5,7%) ланреотидом 120 мг, медиана продолжительности терапии – 6 мес. При медиане наблюдения 30,5 мес медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) не была достигнута (95% ДИ, 67 мес – не достигнута). Адьювантная терапия АС позволила снизить уровень гастрина после года терапии на ≥50% от исходного в 13 случаях (37,1%). Мы сравнили БРВ после предыдущей ЭРС (БРВ1) и БРВ после ЭРС с адьювантной АС (БРВ2). БРВ2 была значительно выше – не достигнута (НД) [95% ДИ 67 мес – НД] против 8,8 мес (95% ДИ 2,7–14,9; p<0,01). Ни одного случая смерти от прогрессирования заболевания не наблюдалось.

Выводы. Адьювантная терапия аналогами соматостатина значительно снизила уровень гастрина и улучшила БРВ, что доказывает их антипролиферативный эффект при НЭО желудка I типа. Однако, учитывая благоприятный прогноз и низкий риск развития метастазов в регионарных лимфоузлах и отдаленных метастазов, место этих препаратов в лечении НЭО желудка нуждается в определении в проспективных исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли желудка, НЭО желудка I типа, аналоги соматостатина, ЭРС, ЭПД.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Efficacy of adjuvant therapy with somatostatin analogues in recurrent type I castric neuroendocrine tumors

K. R. Gadzhieva^{1,2}, Ya. A. Zhulikov¹, A. A. Markovich¹, E. V. Evdokimova¹, V. A. Gorbunova¹,
G. S. Emelyanova^{1,3}, O. A. Malikhova⁴, I. A. Karasev¹, A. A. Kuznetsova¹, V. V. Delektorskaya¹,
A. K. Kachmazova^{1,3,5}, E. V. Artamonova^{1,2,6}, I. S. Stilidi¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Russian university of medicine, Moscow, Russia

⁴ Branch of Hadassah Medical Ltd. Moscow, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Oncological Hospital No.1 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁶ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Neuroendocrine gastric tumor (gNETs) type 1 associated with chronic autoimmune atrophic gastritis, hypergastrinemia and usually have multifocal lesions and high frequency of local recurrence (~70% for 2 year). Somatostatin analogs (SA) showed promised data in neoadjuvant setting with 84% of complete response in meta-analysis. The aim of this study was to evaluate efficacy adjuvant treatment with SA for recurrent gNETs type 1.

Methods. This retrospective, single center study included patients (pts) with recurrent gNETs who received adjuvant treatment with SA. Recruitment of pts was carried from 2012 to February 2024.

Results. The study included 35 pts, 33 females and 2 males. Endoscopic mucosal resection (EMR) was performed in 34 cases (97.1%), gastric resection in 1 (2.9%). The median of previous EMR was 2 (1–6). The most of pts have multifocal lesions – 28 (80%), the median of lesions is 5. Tumor size >10 mm was observed at 2 cases (5.7%), the median size – 6 mm. One pts had N+. The median of Ki67 was 3.5% (1–10%), 21 (60%) pts have G2 tumors and 14 (40%) – G1. All pts received adjuvant therapy with SA, 33 (94.3%) long-active octreotide 30 mg and 2 (5.7%) lanreotide 120 mg. The time of SA therapy was <12 months in 23 cases (65.7%) and ≥ 12 months at 12 (34.3%). With a median follow-up of 30.5 months, median DFS was not reached (NR) [95% CI 67–NR]. Adjuvant SA reduced gastrin levels after a year of therapy by ≥50% from baseline in 13 cases (37.1%). We compared DFI after previous EMR (DFS1) and DFS after EMR with adjuvant SA (DFS2), DFS2 was significantly higher – not reached (95% CI, 67 – NR) versus 8.8 months (95% CI 2.7–14.9, p<0.01). Adjuvant treatment with SA ≥ 12 months was associated with improve DFS – 61 months (95% CI 26.2–96.2) versus not reached (95% CI 58.1 – NR, p=0.05). No cases of death due to disease progression were observed.

Conclusions. Adjuvant therapy with somatostatin analogs significantly reduced gastrin levels and improved disease-free survival, demonstrating their antiproliferative effect in type 1 gastric neuroendocrine tumors. However, given the favorable prognosis and low risk of regional or distant metastases, the role of these agents in the treatment of gastric NETs requires further clarification in prospective studies.

KEYWORDS: neuroendocrine gastric tumor, gNETs type 1, somatostatin analogs.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Введение

Нейроэндокринные опухоли желудка (НЭО) – редкие злокачественные опухоли, происходящие из энтерохромаффиноподобных клеток (ECL-клеток) слизистой оболочки. Заболеваемость составляет 0,4 на 100000 [1]. В последние десятилетия в США отмечается рост случаев НЭО желудка, что связано с улучшением диагностики, повышенной осведомленностью и активным использованием эндоскопии [1]. Наиболее высокая распространенность наблюдается среди японской и китайской популяции [2, 3]. В Российской Федерации данные по заболеваемости нейроэндокринными новообразованиями не представлены и имеется только отдельная информация, представленная в рамках локальных регистров. Так, по данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за период 2000–2005 гг., НЭО желудка составили менее 0,1% удельного веса всех злокачественных опухолей желудка [4].

Выделяют три клинко-морфологических типа НЭО желудка, определяющих тактику лечения, наблюдения, а также прогноз болезни (табл. 1) [5, 6].

По данным бельгийского регистра, включившего 510 пациентов, наиболее часто встречается I тип – 67,6% от всех случаев нейроэндокринных неоплазий желудка, данный тип ассоциирован с хроническим атрофическим гастритом [7]. Тип II встречается редко (0,6%), III тип диагностируется в 17,1% случаев [7]. Прогноз определяется типом опухоли: I тип характеризуется наиболее

благоприятным течением – отдаленные метастазы наблюдаются в 1,2% случаев, тогда как при III типе этот показатель достигает 38,5%, а при II – 10–30% [8, 9].

Особенность НЭО желудка I типа – мультицентрический рост и высокая частота местных рецидивов/продолженного роста – 67–70%, медиана времени до развития первого рецидива 8 мес [10, 11]. В настоящее время золотым стандартом лечения НЭО желудка I типа размером более 10 мм является эндоскопическая резекция. Для очагов менее 10 мм рекомендовано динамическое наблюдение. При невозможности выполнения эндоскопической резекции или наличии неблагоприятных факторов прогноза показана резекция желудка или гастрэктомия [6].

Несмотря на благоприятный прогноз при НЭО желудка I типа, в исследовании Vanoli A. и соавт., включившем 123 пациента с НЭО желудка I типа, частота выполнения резекции желудка и гастрэктомии в течение жизни составила 35,7%. В 9% случаев резекция желудка или гастрэктомия выполнена по поводу второй опухоли – аденокарциномы желудка или выраженной дисплазии, а в 26,8% – в связи с мультицентрическим ростом, глубокой инвазией или поражением регионарных лимфоузлов [12].

Поражение регионарных л/у при НЭО желудка I типа встречается в 3–5% случаев, что является одной из наиболее частых причин выполнения резекции желудка или гастрэктомии [10, 12]. Основным фактором, повышающим риск поражения регионарных лимфатических узлов,

Таблица 1
Типы НЭО желудка и их клинко-морфологические характеристики

	I тип	II тип	III тип
Доля среди всех НЭО желудка	67,6%	0,6%	17,1%
Макроскопическая характеристика	Мультицентричная форма роста, небольшие размеры (<2 см)	Мультицентричная форма роста, небольшие размеры (<2 см)	Единичный очаг, размер обычно >2 см
Фоновые заболевания	Хронический атрофический гастрит	Синдром Золлингера-Эллисона	Нет
Гистология	G1	G1–2	G1–3, чаще 2–3
Уровень гастрина	Повышен	Повышен	В норме
Метастазы в регионарных л/у	3–5%	10–30%	50–100%
Отдаленные метастазы	1,2%	10–30%	38,5%

является размер опухоли >10 мм. Согласно исследованиям, частота регионарного метастазирования при размере опухоли ≥10 мм составляет 15,3 %, в то время как для опухолей размером <10 мм – 0,8 % [13–15].

Аналоги соматостатина продемонстрировали свою эффективность в качестве предоперационной терапии [16–18]. По данным метаанализа 6 проспективных исследований, частота полного ответа после предоперационной терапии аналогами соматостатина составила 84,5 %, продолжительность терапии в большинстве исследований составляла 12 месяцев [17]. Недостатком большинства исследований по назначению аналогов соматостатина является короткий период наблюдения, не позволяющий сделать однозначный вывод о длительности безрецидивного периода после завершения терапии. В норвежском исследовании оценивались гистологические и биохимические изменения у пациентов с НЭО желудка I типа после терапии аналогами соматостатина в течение 12 мес, медиана наблюдения составила 5 лет. У всех пяти пациентов (100 %) был отмечен рецидив заболевания в течение 5 лет [18]. В проспективном исследовании Massironi S. и соавт. рецидив наблюдался у 4 пациентов из 12 (33,3 %) после завершения терапии аналогами соматостатина при медиане наблюдения 19,5 мес [19].

Учитывая благоприятный прогноз этих пациентов, низкую частоту поражения регионарных л/у, отдаленных метастазов, а также отсутствие данных о длительности эффекта аналогов соматостатина, возникает вопрос о целесообразности их применения и выборе популяции, получающей пользу от их назначения. Целью данного исследования стало изучение эффективности адъювантной терапии аналогами соматостатина после удаления рецидива НЭО желудка I типа.

Методы

В данное ретроспективное исследование включались пациенты, получившие адъювантную терапию аналогами соматостатина (пролонгированный октреотид 30 мг внутримышечно каждые 28 дней или ланреотидом 120 мг подкожно каждые 28 дней) по поводу местного рецидива/продолженного роста НЭО желудка I типа. Набор пациентов проводился с 2012 по февраль 2024 года в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

Все расчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 27. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки показателей безрецидивной выживаемости использовался метод Каплана – Майера.

Результаты

В исследование включены 35 пациентов, 33 женщины (94,3 %) и 2 мужчины (5,7 %). Средний возраст 51 год (29–73), медиана возраста составила – 54 года. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (ЭРС) была выполнена в 34 случаях (97,1 %), резекция желудка – в 1 (2,9 %). Медиана количества предыдущих ЭРС составила

Таблица 2
Характеристики пациентов

Характеристика	N	%
Пол		
Мужчины	2	5,7
Женщины	33	94,3
Средний возраст (диапазон), лет	51 год (29–73)	
Размер опухоли		
<10 мм	33	94,3
≥10 мм	2	5,7
Средний размер опухоли, мм	6 (2–25)	
Характер роста		
Единичный узел	7	20
Мультицентрическое поражение	28	80
Медиана количества опухолевых узлов, п	5	
N-статус		
0	34	97,1
+	1	2,9
G		
G1	10	28,6
G2	21	60,0
Медиана Ki67	3,5 % (1–10 %)	
Объем хирургического вмешательства		
Эндоскопическое вмешательство	34	97,1
Резекция желудка	1	2,9
Медиана предыдущих ЭРС	2 (1–6)	
Препарат		
Пролонгированный октреотид	33	94,3
Ланреотид	2	5,7
Длительность терапии аналогами соматостатина		
<12 мес	23	65,7
≥12 мес	12	34,3

2 (1–6). Большинство пациентов имели ранний рецидив после предыдущего ЭРС, БРВ менее года наблюдалось у 23 (65,7 %) пациентов, медиана БРВ после предыдущего ЭРС (до применения аналогов соматостатина) составила 8,8 мес (2–50 мес). У большинства пациентов были мультифокальные поражения – 28 (80 %), медиана поражений – 5. Размер опухоли >10 мм наблюдался в 2 случаях (5,7 %), медиана наибольшего размера опухоли составила – 6 мм (2–25). У одного пациента наблюдалось поражение регионарных л/у (2,9 %). Медиана Ki67 составила 3,5 % (1–10 %), у 21 (60 %) пациента были опухоли G2 и у 14 (40 %) – G1. Подробные характеристики пациентов приведены в таблице 2.

Все пациенты получали адъювантную терапию АС, 33 (94,3 %) – пролонгированным октреотидом 30 мг и 2 (5,7 %) – ланреотидом 120 мг. Медиана продолжительности терапии АС составила – 6 мес (6–84 мес), время терапии АС составило <12 мес в 23 случаях (65,7 %) и ≥12 мес в 12 (34,3 %). Адъювантная терапия АС снизила уровень гастрина после года терапии на ≥50 % от исходного уровня в 13 случаях (37,1 %). При медиане наблюдения 30,5 мес медиана БРВ не была достигнута (НД) [95 % ДИ, 67 – НД]. Мы сравнили БРВ после предыдущей ЭРС (БРВ1) и БРВ

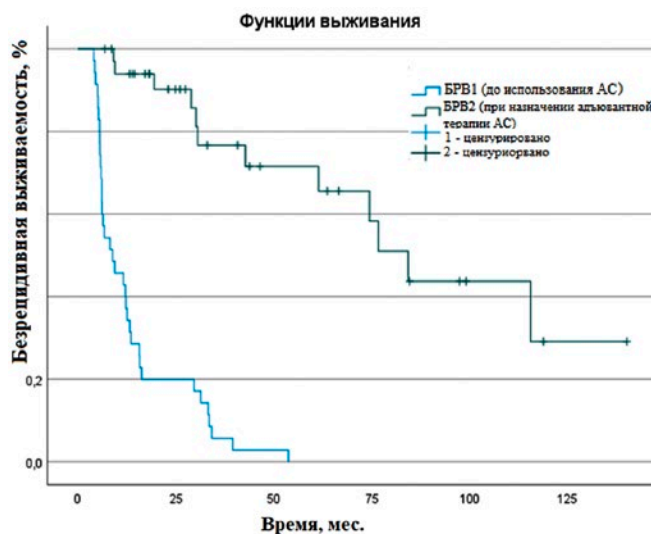


Рисунок 1. Безрецидивная выживаемость после назначения аналогов соматостатина против выживаемости после предыдущей ЭРС на фоне динамического наблюдения

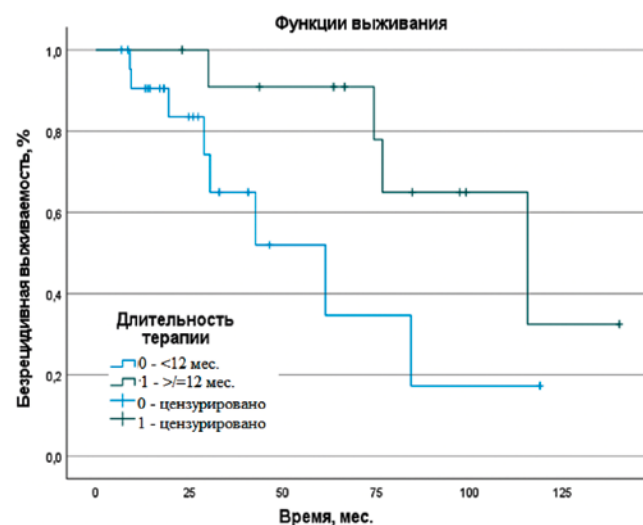


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от продолжительности терапии

после ЭРС с адъювантной АС (БРВ2), БРВ2 была значительно выше – не достигнута (95 % ДИ, 67 – НД) против 8,8 мес (95 % ДИ 2,7–14,9; $p < 0,01$) (рис. 1).

Адъювантная терапия длительностью ≥ 12 мес была связана с улучшением БРВ по сравнению с продолжительностью ≤ 12 мес – 61 мес (95 % ДИ 26,2–96,2) и не была достигнута (95 % ДИ 58,1 – НД; $p = 0,05$), (рис. 2).

Опухольспецифическая выживаемость составила 100%.

Обсуждение

Результаты нашего исследования согласуются с ранее опубликованными данными об эффективности АС при НЭО желудка I типа. Одним из ключевых эффектов АС является их способность снижать уровень гастрина, что потенциально может ограничивать стимуляцию роста опухолевых клеток. В нашем исследовании у 37,1 % пациентов уровень гастрина снизился более чем на 50 % после года терапии. Это сопоставимо с результатами Panzuto и соавт. (2012), где также отмечалась значительная редукция гастрина при применении АС [16]. В метаанализе Rossi

и соавт. (2020) сообщалось о частоте полного ответа 84,5 % при неоадъювантной терапии АС, рецидивы наблюдались в 30,2 % случаев при медиане наблюдения 34 мес [20]. В исследовании Самрана и соавт. (2008) 76 % пациентов достигли полной регрессии при применении ланреотида, рецидив наблюдался у 26,3 % пациентов после прекращения терапии [21]. Опухольспецифическая выживаемость составила 100 %, что в очередной раз подчеркивает благоприятный прогноз при этих опухолях.

Полученные данные схожи с описанными ранее литературными данными и в очередной раз демонстрируют антипролиферативный эффект аналогов соматостатина при НЭО желудка I типа. Однако, учитывая индолентное течение заболевания и крайне низкую вероятность развития отдаленных метастазов, необходимо оценить популяцию пациентов, которые получают выгоду от назначения этой терапии в рамках проспективного исследования. Такой популяцией могут быть пациенты с отсутствием поражения регионарных лимфоузлов, которым невозможно выполнить эндоскопическое вмешательство в связи с большой распространенностью, оценка эффективности неоадъювантной терапии в этой популяции представляется актуальной задачей. Первичной конечной точкой может стать частота резекций желудка по поводу очередного рецидива заболевания. Также необходимо длительное наблюдение для оценки частоты и времени развития рецидива после завершения терапии АС.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений: ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки, отсутствие контрольной группы. Кроме того, требуется более длительное наблюдение для оценки долгосрочных исходов, так как в ряде работ сообщалось о высокой частоте рецидива от 30 до 100 % непосредственно после завершения терапии АС [18–20].

Список литературы / References

- Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y., Shih T., Yao J.C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1335–1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
- Masui T., Ito T., Komoto I., Uemoto S. JNETS Project Study Group. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. *BMC Cancer.* 2020; 20 (1): 1104. DOI: 10.1186/s12885-020-07581-y
- Zheng R., Zhao H., An L., Zhang S., Chen R., Wang S., Sun K., Zeng H., Wei W., He J. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasms in China with comparison to the United States. *Chin Med J (Engl).* 2023; 136 (10): 1216–1224. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002643.
- Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения: практическое руководство / под ред. В.А. Горбуновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 600 с.: ил. DOI: 10.33029/9704-5997-3-NEU-2021-1-600
- Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment: a practical guide / edited by V.A. Gorbunova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 600 p.: ill. DOI: 10.33029/9704-5997-3-NEU-2021-1-600
- Burkitt M.D., Pritchard D.M. Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24 (9): 1305–1320. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03130.x
- Panzuto F., Ramage J., Pritchard D.M., et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol.* 2023; 35 (8): e13306. DOI: 10.1111/jne.13306
- Maly M., Callebaut E., Ribeiro S., et al. Neuroendocrine tumors in the stomach: An epidemiological analysis of Belgian Cancer Registry data 2010–2019. *J Neuroendocrinol.* 2024. DOI: 10.1111/jne.13473
- Pritchard D.M. Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century? *Gastroenterology.* 2011; 140 (5): 1380–1383. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.026
- Fave G., Kwekkeboom D., Cutsem E., et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2012; 95: 74–87. DOI: 10.1159/000335595
- Yun Song et al. Classification of gastric neuroendocrine tumors and associations with survival. *JCO.* 2024; 42: 597–597. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.597
- Ahlman H., Kolby L., Lundell L., et al. Clinical Management of Gastric Carcinoid Tumors. *Digestion.* 1994; 55 (Suppl. 3): 77–85. DOI: 10.1159/000201206

12. Rindi G., Bordini C., Rappelli S. et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg.* 1996; 20 (2): 168–172. DOI: 10.1007/s002689900026
13. Vanoli A., La Rosa S., Miceli E. et al. Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up. *Neuroendocrinology.* 2018; 107 (2): 114–126.
14. Borch K., Ahren B., Ahlman H. et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg.* 2005; 242 (1): 64–73. DOI: 10.1097/01.sla.0000167862.52309.7d
15. Dias A.R., Azevedo B.C., Alban L.B.V. et al. GASTRIC NEUROENDOCRINE TUMOR: REVIEW AND UPDATE. *Arq Bras Cir Dig.* 2017; 30 (2): 150–154. DOI: 10.1590/0102-6720201700020016
16. Merola E., Sbrozzi-Vanni A., Panzuto F. et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology.* 2012; 95 (3): 207–213. DOI: 10.1159/000329043
17. Khuroo M.S., Khuroo M.S., Khuroo N.S. Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 548–554. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06131.x
18. Jianu C.S., Fossmark R., Syversen U. et al. Five-year follow-up of patients treated for 1 year with octreotide long-acting release for enterochromaffin-like cell carcinoids. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 46 (4): 456–463. DOI: 10.3109/00365521.2010.539255
19. Massironi S., Zilli A., Conte D. Somatostatin analogs for gastric carcinoids: For many, but not all. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (22): 6785–6793. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6785
20. Rossi RE, Invernizzi P, Mazzaferro V, Massironi S. Response and relapse rates after treatment with long-acting somatostatin analogs in multifocal or recurrent type-I gastric carcinoids: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2020 Mar; 8 (2): 140–147. DOI: 10.1177/2050640619890465. Epub 2019 Nov 22. PMID: 32213666; PMCID: PMC709271.
21. Campana D., Nori F., Pezzilli R., Piscitelli L., Santini D., Brocchi E., Corinaldesi R., Tomassetti P. (2008). Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocrine-Related Cancer.* 15 (1), 337–342. Retrieved Jan 8, 2025, from <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0251>

Вклад авторов. Гаджиева К.Р. – ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи; Жуликов Я.А. – консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи; Маркович А.А. – консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи; Евдокимова Е.В. – консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи; Горбунова В.А. – консультация пациентов; Емельянова Г.С. – консультация, ведение пациентов; Малихова О.А. – хирургическое лечение пациентов; Карасев И.А. – хирургическое лечение пациентов; Кузнецова А.А. – консультация пациентов; Делекторская В.В. – пересмотр гистологических препаратов; Артамонова Е.В. – консультация пациентов, написание статьи; Стилиди И.С. – главный исследователь.

Authors' contribution. Gadzhieva K.R. – patient management, data registry formation, data analysis, article writing; Zhulikov Ya.A. – consultation, patient management, data registry formation, data analysis, article writing; Markovich A.A. – consultation, patient management, data registry formation, data analysis, article writing; Evdokimova E.V. – consultation, patient management, data registry formation, data analysis, article writing; Gorbunova V.A. – patient consultation; Emelyanova G.S. – consultation, patient management; Malikhova O.A. – surgical treatment of patients; Karasev I.A. – surgical treatment of patients; Kuznetsova A.A. – patient consultation; Delektorskaya V.V. – revision of histological preparations; Artamonova E.V. – patient consultation, article writing; Stiliadi I.S. – principal investigator.

Статья поступила / Received: 21.02.2025

Получена после рецензирования / Revised: 17.03.2025

Принята в печать / Accepted: 04.05.2025

Сведения об авторах

Гаджиева Кизлер Рифкатовна, врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹; ординатор кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии². E-mail: kizlerg@mail.ru. ORCID: 0009-0007-8479-3800

Жуликов Ярослав Андреевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. SPIN-код: 4878-0062. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1) НИИ клинической онкологии¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Евдокимова Екатерина Вадимовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., проф., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1) НИИ клинической онкологии¹. E-mail: veragorbounova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

Емельянова Галина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии³; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: docgalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Малихова Ольга Александровна, д.м.н., врач-эндоскопист⁴. E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Карасев Иван Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндоскопии НИИ клинической онкологии¹. E-mail: ronc-karasev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7025-970X

Кузнецова Анна Алексеевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 1) НИИ клинической онкологии¹. E-mail: a.kuznetsova@ronc.ru. ORCID: 0000-0001-5993-7998

Делекторская Вера Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-патологоанатом¹. E-mail: delektorskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Качмазова Абидат Камильпашаевна, врач-онколог онкологического центра № 1⁵; аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1¹ и кафедры онкологии ФДПО³. E-mail: abikachmasova@gmail.com. ORCID: 0009-0005-2365-495X

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим № 1) НИИ клинической онкологии¹; проф. кафедры онкологии и лучевой терапии Института хирургии²; зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии⁶. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, проф., главный внештатный специалист-онколог Минздрава Российской Федерации, директор¹. E-mail: info@ronc.ru. ORCID: 0000-0002-0493-1166

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Маркович Алла Анатольевна.

About authors

Gadzhieva Kizler R., resident physician at Dept of Antitumor Drug Therapy¹, resident physician at Dept of Oncology and Radiotherapy, Institute of Surgery². E-mail: kizlerg@mail.ru. | ORCID: 0009-0007-8479-3800

Zhulikov Yaroslav A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: yarikzhulikov@gmail.com. SPIN-code: 4878-0062. ORCID: 0000-0002-4108-439X

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Evdokimova Ekaterina V., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: ekaterinagalinovna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Gorbunova Vera A., DM Sci (habil.), professor, chief researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: veragorbounova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

Emelyanova Galina S., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology³, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: docgalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Malikhova Olga A., DM Sci (habil.), endoscopist⁴. E-mail: malikhova@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-0829-7809

Karasev Ivan A., PhD Med, senior researcher at Dept of Endoscopy¹. E-mail: ronc-karasev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7025-970X

Kuznetsova Anna A., oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹. E-mail: a.kuznetsova@ronc.ru. ORCID: 0000-0001-5993-7998

Delektorskaya Vera V., DM Sci (habil.), leading researcher, pathologist¹. E-mail: delektorskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4550-2069

Kachmazova Abidat K., oncologist⁵, postgraduate student at Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1¹ and Dept of Oncology of the FDPO³.

E-mail: abikachmasova@gmail.com. ORCID: 0009-0005-2365-495X

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Department of Antitumor Drug Therapy No. 1¹; professor at Dept of Oncology and Radiotherapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery⁶. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

Stiliadi Ivan S., DM Sci (habil.), academician of the Russian Academy of Sciences, professor, chief freelance oncologist¹. E-mail: info@ronc.ru. ORCID: 0000-0002-0493-1166

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Russian university of medicine, Moscow, Russia

⁴ Branch of Hadassah Medical Ltd. Moscow, Skolkovo Innovation Center, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Oncological Hospital No.1 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

⁶ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Markovich Alla A. E-mail: a-markovich@yandex.ru

Для цитирования: Гаджиева К.Р., Жуликов Я.А., Маркович А.А., Евдокимова Е.В., Горбунова В.А., Емельянова Г.С., Малихова О.А., Карасев И.А., Кузнецова А.А., Делекторская В.В., Качмазова А.К., Артамонова Е.В., Стилиди И.С. Эффективность адъювантной терапии пролонгированными аналогами соматостатина при рецидивирующих нейроэндокринных опухолях желудка I типа. Медицинский алфавит. 2025; (14): 11–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-11-15>

For citation: Gadzhieva K.R., Zhulikov Ya. A., Markovich A. A., Evdokimova E. V., Gorbunova V. A., Emelyanova G. S., Malikhova O. A., Karasev I. A., Kuznetsova A. A., Delektorskaya V. V., Kachmazova A. K., Artamonova E. V., Stiliadi I. S. Efficacy of Adjuvant Therapy with Somatostatin Analogues in Recurrent Type I Gastric Neuroendocrine Tumors. Medical alphabet. 2025; (14): 11–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-11-15>



Информативность генетического исследования биологической среды, полученной при тестах Папаниколау, для скрининга рака яичников

М. Ю. Графская¹, А. Ю. Максимов¹, Е. В. Вереникина¹, А. А. Демидова², Н. Н. Тимошкина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить информативность генетического исследования на онкогенные мутации биологических образцов, полученных при выполнении теста Папаниколау, для выявления рака яичников.

Материалы и методы. В работе обследованы 336 пациенток основной группы с верифицированным раком яичников, включая пограничные опухоли яичников. Контрольной группой выступали 226 пациенток сходного возрастного периода без онкологической патологии. Пациентки основной и контрольной групп разделялись на две подгруппы в зависимости от наличия морбидного ожирения. Биологический материал из эндоцервикального канала собирали путем браш-биопсии. После стандартного жидкостного цитологического исследования осуществляли дополнительное генетическое исследование на мутации в 18 генах-драйверах опухолевого процесса методом ПЦР.

Результаты. При морбидном ожирении частота онкогенных мутаций генов-драйверов в образцах эндоцервикальных соскобов повышалась только при пограничных опухолях яичников по сравнению с больными без ожирения (64 % против 24,3 %, $p=0,002$) и была сходной при раке яичников (37,3 % против 30,4 %, $p=0,29$). Выявление мутаций генов-драйверов в образцах эндоцервикальных соскобов при отрицательных результатах теста Папаниколау на рак шейки матки и инфицирование вирусом папилломы человека повышало риск выявления опухолевой патологии яичников вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения, что определяет перспективность дополнительного генетического исследования материала из канала шейки матки. Генетическое исследование образцов из эндоцервикса для оценки риска рака яичников можно ограничить оценкой мутационного статуса генов TP53, FGFR2 и CTNNB1.

Вывод. Дополнительное генетическое исследование на выявление мутаций в генах-драйверах в образцах соскобов эндоцервикса у женщин с морбидным ожирением эффективно при скрининге пограничных опухолей яичников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, пограничные опухоли яичников, морбидное ожирение, жидкостная цитология, молекулярные маркеры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Informative value of genetic testing of the biological environment obtained during Papanicolaou tests for ovarian cancer screening

M. Yu. Grafskaya¹, A. Yu. Maksimov¹, E. V. Verenikina¹, A. A. Demidova², N. N. Timoshkina¹

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To assess the informative value of genetic testing for oncogenic mutations in biological samples obtained during the Papanicolaou test for ovarian cancer screening.

Materials and methods. The study included 336 patients of the main group with verified ovarian cancer, including borderline ovarian tumors. The control group consisted of 226 patients of a similar age without oncological pathology. Patients of the main and control groups were divided into two subgroups depending on the presence of morbid obesity. Biological material from the endocervical canal was collected by brush biopsy. After standard liquid cytological examination, additional genetic testing for mutations in 18 tumor driver genes was performed using the PCR method.

Results. In morbid obesity, the frequency of oncogenic mutations of driver genes in endocervical scraping samples increased only in borderline ovarian tumors compared to patients without obesity (64 % versus 24,3 %, $p=0,002$) and was similar in ovarian cancer (37,3 % versus 30,4 %, $p=0,29$). Detection of driver gene mutations in endocervical smear samples with negative Pap test results for cervical cancer and human papillomavirus infection increased the risk of ovarian tumor pathology detection regardless of the presence or absence of obesity, which determines the prospects of additional genetic testing of cervical canal material. Genetic testing of endocervical samples to assess the risk of ovarian cancer can be limited to assessing the mutational status of the TP53, FGFR2, and CTNNB1 genes.

Conclusion. Additional genetic testing to detect mutations in driver genes in endocervical smear samples in women with morbid obesity is effective in screening for borderline ovarian tumors.

KEYWORDS: ovarian cancer, borderline ovarian tumors, morbid obesity, liquid cytology, molecular markers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Раннее выявление рака яичников повышает выживаемость пациентов. В мире ежегодно умирают 152000 пациенток, страдающих раком яичников, и главным определяющим фактором негативного исхода является поздняя

стадия заболевания [1]. Однако на текущем этапе не существует чувствительного и специфичного инструмента для скрининга рака яичников [2]. Препятствиями для разработки эффективных методов скрининга рака яичников

являются их недоступность для непосредственного исследования, низкая специфичность опухолевых маркеров при определении их концентрации в системных средах, например СА-125 и НЕ 4, а также ограниченный спектр высокоспецифичных факторов риска развития патологии [3, 4]. В отличие от опухолей яичников скрининг рака шейки матки с помощью теста Папаниколау разработан и проводится уже более пятидесяти лет, что значительно снизило распространенность злокачественного заболевания, связанного с вирусом папилломы человека [5].

При жидкостном цитологическом исследовании клетки, взятые из шейки матки и эндоцервикального канала, помещают в фиксирующую жидкость. Примечательно, что в биологической среде, полученной для выявления онкологической патологии шейки матки, обнаруживают также ДНК раковых клеток яичникового происхождения [6, 7]. Данное обстоятельство позволяет предположить, что биологическая среда, полученная при реализации скрининга рака шейки матки, имеет значительное превосходство над сывороткой крови ввиду близости шейки матки и яичников. Циркулирующие опухолевые клетки при раке яичников попадают через фаллопиеву трубу в матку и концентрируются в эндоцервикальном канале [8]. Таким образом, легкодоступный диагностический материал при выполнении скрининга рака шейки матки может одновременно использоваться и для скрининга опухолевого поражения яичников без лишних экономических затрат для его получения. Доказано, что биообразцы, взятые вблизи опухоли, улучшают обнаружение биомаркеров [9]. Дополнительное молекулярно-генетическое исследование образцов, полученных при выполнении теста Папаниколау, может расширить возможности раннего выявления рака яичников.

Проведение скрининга любого заболевания особенно актуально у пациентов с наличием факторов риска. В последнее время доказано, что ожирение является фактором риска рака яичников [10, 11]. Ожирение поражает женщин на 20% чаще по сравнению с мужчинами. Причем у женщин морбидное ожирение, при котором индекс массы тела (ИМТ) превышает 40 кг/м², выявляется в два раза чаще [12]. Пик развития ожирения приходится на возраст от 45 до 60 лет. Именно в этот период часто выявляются опухоли репродуктивной системы [13]. Таким образом, рак яичников и ожирение сопутствуют друг другу.

Цель работы – оценить информативность генетического исследования на онкогенные мутации биологических образцов, полученных при выполнении теста Папаниколау, для выявления рака яичников.

Материалы и методы

В работе обследованы 336 пациенток основной группы с верифицированным раком яичников, включая пограничные опухоли яичников (опухоли с низкой степенью дифференцировки раковых клеток). Контрольной группой выступали 226 пациенток сходного возрастного периода без онкологической патологии, находившиеся на профилактических гинекологических осмотрах. Пациентки основной и контрольной групп были разделены

на две подгруппы в зависимости от наличия и отсутствия морбидного ожирения. У пациенток 1-й подгруппы присутствовало морбидное ожирение (ИМТ выше 40 кг/м²), а во 2-й подгруппе ожирение отсутствовало (ИМТ колебался от 18,5 кг/м² до 30 кг/м²). Число больных в изучаемых подгруппах отражено в *таблице 1*.

Таблица 1
Число больных в клинических группах

Нозология	1-я подгруппа	2-я подгруппа	Итого
Рак яичников, абс. (%)	67 (24,5)	207 (75,5)	274 (100,0)
Пограничные опухоли яичников, абс. (%)	25 (40,3)	37 (59,7)	62 (100,0)
Всего в основной группе, абс. (%)	92 (27,4)	244 (72,6)	336 (100,0)
Без онкологической патологии (контрольная группа), абс. (%)	47 (20,8)	179 (79,2)	226 (100,0)

Критериями включения пациенток в 1-ю и 2-ю группы явились: отрицательный результат теста Папаниколау на рак шейки матки и отсутствие инфицирования вирусом папилломы человека, впервые верифицированный рак яичников или пограничных опухолей яичников, отсутствие опухолей других локализаций, забор биологического материала перед началом специфического противоопухолевого лечения.

Критерии исключения: наличие декомпенсированных соматических заболеваний, связанных с развитием сердечной, дыхательной, почечной или печеночной недостаточности.

В 1-й основной подгруппе ИМТ в среднем составил 44,9±1,92 кг/м², а во 2-й основной подгруппе – 23,1±1,54 кг/м². В 1-й контрольной подгруппе средняя величина ИМТ соответствовала 40,9±1,67 кг/м², а во 2-й контрольной группе – 22,3±1,38 кг/м². У всех женщин с морбидным ожирением присутствовал синдром инсулинорезистентности, проявляющийся гиперинсулинемией и превышением специфичного индекса НОМА-IR выше 2,77.

Возраст больных 1-й группы соответствовал 55,8±0,99 года (варьировал от 36 до 74 лет), 2-й группы – 58,9±1,37 года (размах от 35 до 77 лет), 1-й контрольной группы – 58,6±0,66 года (от 33 до 76 лет) и 2-й контрольной группы – 59,4±1,12 года. Возрастные различия между группами отсутствовали.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Кроме того, получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ на проведение исследования. Все пациентки дали письменное информированное согласие на включение в исследование.

Дизайн исследования относился к сравнительному, контролируемому и ретроспективному. Больных наблюдали в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России в онкогинекологическом отделении.

На гинекологическом осмотре биологический материал из эндоцервикального канала собирали с помощью стандартной щеточки набора Cytoscreen (Hospitex, Италия). При этом через наружный зев шейки матки щеточку-кисточку

Cervex-brush вводили в центральный канал, поворачивали по часовой стрелке до пяти раз. Затем съемную головку щетки откручивали от пластиковой ручки и погружали во флакон со стабилизирующим раствором Cyto-screen solution. Стабилизирующий раствор обеспечивал сохранность клеток от разрушения. С помощью шейкера Cytoshake клетки смывали со щетки, получая гомогенную смесь. С помощью нефелометра Cytoneph фотометрически определяли плотность взвеси клеток. Небольшой объем клеточной суспензии отбирали в цитологическую камеру и с помощью цитоцентрифуги Rotofix-32 приготавливали монослойный мазок на стекле, который затем окрашивали по Романовскому в модификации Паппенгейма и подвергали микроскопическому исследованию с помощью светового микроскопа. Иммуноцитохимическим методом в тонкослойных препаратах определяли наличие или отсутствие вируса папилломы человека.

После выполнения стандартного жидкостного цитологического исследования и получения отрицательного результата в отношении выявления рака шейки матки и отсутствия инфицирования вирусом папилломы человека осуществляли

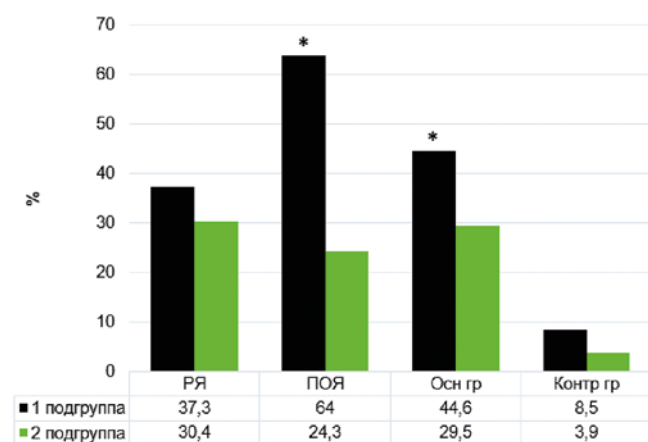


Рисунок. Частота выявления онкогенных мутаций у больных с учетом онкологической патологии яичников и наличия морбидного ожирения. Примечание: РЯ – рак яичников; ПОЯ – пограничные опухоли яичников; * – статистически значимые различия между 1-й и 2-й подгруппами.

Таблица 2
Относительный риск (ОР) развития рака яичников при положительных результатах генетического исследования на онкогенные мутации в соскобах эндоцервикса с учетом морбидного ожирения

Подгруппа	ОР	ДИ ОР	p
1-я основная	4,4	1,6–11,8	0,003
2-я основная	7,8	3,7–16,5	<0,0001

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p – значение p.

Таблица 3
Относительный риск (ОР) развития пограничных опухолей яичников при положительных результатах генетического исследования на онкогенные мутации в соскобах эндоцервикса с учетом морбидного ожирения

Подгруппа	ОР	ДИ ОР	p
1-я основная	7,5	2,8–20,1	0,0001
2-я основная	6,2	2,5–15,6	0,0001

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; p – значение p.

дополнительное генетическое исследование на мутации (ГИМ) в 18 генах-драйверах опухолевого процесса.

Выделение ДНК из буфера проводили с помощью набора для очистки ДНК QIAamp DNA micro (Qiagen) в соответствии с рекомендациями производителя с последующим определением количества ДНК и хранением при температуре -80°C . Очищенную ДНК амплифицировали в трех мультиплексных ПЦР со 139 парами праймеров, которые были разработаны для амплификации сегментов длиной от 110 до 142 п.н. изучаемых генов – *AKT1*, *APC*, *BRAF*, *CDKN2A*, *CTNNB1*, *EGFR*, *FBXW7*, *FGFR2*, *KRAS*, *MAPK1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *POLE*, *PPP2R1A*, *PTEN*, *RNF43* и *TP53*. Для каждого образца от одного пациента выполняли три мультиплексные реакции, каждая из которых содержала неперекрывающиеся ампликоны. Каждый образец оценивали в двух дублирующих лунках. Для повышения эффективности обнаружения низкочастотных мутаций использовали технологию Safe-SeqS (Safe-Sequencing System) с присвоением уникального идентификатора каждой молекуле-матрице. Фрагменты ПЦР с одинаковым уникальным идентификатором считали мутантными, только если 95 % и более содержали идентичную мутацию. Для характеристики каждой мутации гена рассчитывали частоту минорного аллеля (MAF).

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

У больных раком яичников при морбидном ожирении положительный результат на выявление мутаций в генах-драйверах злокачественной трансформации клеток при исследовании соскобов эндоцервикса выявлен в 37,3 % ($n=25$), а при отсутствии ожирения – в 30,4 % ($n=63$). Различия частоты положительного теста у пациенток с раком яичников с учетом морбидного ожирения отсутствовало ($p=0,29$). При пограничных опухолях яичников положительный результат на мутационный скрининг на фоне морбидного ожирения зарегистрирован в 64 % ($n=16$), что выше ($p=0,002$) по сравнению с больными без ожирения 24,3 % ($n=9$). В целом по основной группе с опухолевым поражением яичников, включающим рак и пограничные опухоли, число положительного результата на выявление мутаций в генах-драйверах на фоне морбидного ожирения было выше ($p=0,009$) в отличие от женщин при отсутствии ожирения (44,6 % против 29,5 %). В контрольной группе без опухолевой патологии выявление мутаций было единственным вне зависимости от коморбидной патологии (рис.).

Таким образом, при морбидном ожирении повышение частоты положительных результатов на выявление канцерогенных мутаций в эндоцервикальных соскобах отмечалось только при пограничных опухолях яичников и отсутствовало при раке яичников.

Риск развития рака и пограничных опухолей яичников при положительных результатах генетического исследования на онкогенные мутации в соскобах эндоцервикса рассчитывали в подгруппах с учетом морбидного ожирения (табл. 2–3).

Таблица 4

Структура изменения мутационного статуса генов-драйверов в образцах соскобов эндометрия у больных раком яичников (РЯ), с пограничными опухолями яичников (ПОЯ) и в целом при онкологических заболеваниях яичников (основная группа)

Ген	РЯ				ПОЯ				Основная группа			
	1-я подгруппа (n=67)		2-я подгруппа (n=207)		1-я подгруппа (n=25)		2-я подгруппа (n=37)		1-я подгруппа (n=92)		2-я подгруппа (n=244)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
AKT1	–	–	1	0,5	–	–	1	–	–	–	2	0,82
APC	–	–	1	0,5	–	–	–	–	–	–	1	0,41
BRAF	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CDKN2A	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CTNNB1	2	3,0	3	1,4	2	8,0	1	2,7	4	4,3	4	1,64
EGFR	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
FBXW7	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
FGFR2	5	7,5	4	1,9	3	12,0	1	2,7	8	8,7	5	2,05
KRAS	2	3,0	1	0,5	–	–	–	–	2	2,2	1	0,41
MAPK1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
NRAS	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PIK3CA	1	1,5	2	1,0	1	4,0	–	–	2	2,2	2	0,82
PIK3R1	–	–	1	0,5	–	–	–	–	–	–	1	0,41
POLE	–	–	2	1,0	–	–	–	–	–	–	2	0,82
PPP2R1A	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PTEN	–	–	1	0,5	1	4,0	–	–	–	–	1	0,41
RNF43	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
TP53	21	31,3	57	27,5	12	48,0*	7	18,9	33	35,9	64	26,23

Примечание: * – статистически значимые различия между 1-й и 2-й подгруппами.

Выводы

1. При морбидном ожирении частота онкогенных мутаций генов-драйверов в образцах эндометриальных соскобов повышалась только при пограничных опухолях яичников по сравнению с больными без ожирения (64% против 24,3%, $p=0,002$) и была сходной при раке яичников (37,3% против 30,4%, $p=0,29$).
2. Выявление мутаций генов-драйверов в образцах эндометриальных соскобов при отрицательных результатах теста Папаниколау на рак шейки матки и инфицирование вирусом папилломы человека повышает риск выявления опухолевой патологии яичников вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения, что определяет перспективность дополнительного генетического исследования материала из канала шейки матки.
3. При отрицательных результатах теста Папаниколау на рак шейки матки и инфицирование вирусом папилломы человека генетическое исследование образцов из эндометрия для оценки риска рака яичников можно ограничить оценкой мутационного статуса генов *TP53*, *FGFR2* и *CTNNB1*.

Список литературы / References

1. Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Ранняя диагностика и скрининг рака яичников. Казанский медицинский журнал. 2022; 103 (3): 476–483.
Savinova A.R., Gataullin I.G. Early diagnostics and screening for ovarian cancer. Kazanskij medicinskij zhurnal (Kazan medical journal). 2022; 103 (3): 476–483. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2022-476
2. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): Review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. Breast Cancer. 2021; 28 (6): 1167–1180. DOI: 10.1007/s12282-020-01148-2
3. Funston G., Hamilton W., Abel G., Crosbie E.J., Rous B., Walter F.M. The diagnostic performance of CA-125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: A population-based cohort study. PLoS Med. 2020; 17 (10): e1003295. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003295
4. Potenza E., Parpinel G., Laudani M.E., Macchi C., Fusco L., Zola P. Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. Int J Biol Markers. 2020; 35 (4): 20–27. DOI: 10.1177/1724600820955195

При развитии рака яичников морбидное ожирение не повышало риск онкологического заболевания: в 1-й основной группе ОР=4,4 (1,6–11,8, $p=0,003$), во 2-й основной группе ОР=7,8 (3,7–16,5, $p<0,0001$) (табл. 2).

При пограничных опухолях яичников риск патологии у пациенток с морбидным ожирением в 1-й основной подгруппе составил 7,5 (2,8–20,5, $p=0,0001$) и был выше по сравнению со 2-й основной подгруппой. Во 2-й основной подгруппе относительный риск пограничных опухолей яичников составил 6,2 (2,5–15,6, $p=0,0001$) (табл. 3).

Таким образом, вне зависимости от наличия или отсутствия морбидного ожирения тестирование на мутации генов-драйверов при исследовании образцов эндометрия для оценки риска опухолевого поражения яичников было информативным.

Среди 18 тестируемых генов образцов материала из эндометрия преобладающее число мутаций у больных с опухолевым поражением яичников было выявлено в гене *TP53* (табл. 4). Именно для этого гена отмечено статистически значимое различие между 1-й и 2-й подгруппами при пограничных опухолях яичников. При морбидном ожирении число мутаций гена *TP53* с пограничными опухолями яичников (48%) было выше ($p=0,019$) по сравнению с пациентками с той же патологией, но без ожирения (18,9%) (табл. 2). Значительно реже мутации встречались в генах *FGFR2* и *CTNNB1* и в единичных случаях в генах *PIK3CA*, *KRAS*, *AKT1*, *APC*, *PIK3R1*, *POLE*, *PTEN* (табл. 4).

Итак, дополнительное генетическое исследование на выявление мутаций в генах-драйверах в образцах соскобов эндометрия у женщин с морбидным ожирением эффективно при скрининге пограничных опухолей яичников и может быть ограничено оценкой мутационного статуса генов *TP53*, *FGFR2* и *CTNNB1*. В отношении выявления рака яичников, как при морбидном ожирении, так и без ожирения, оценка мутаций генов-драйверов не способна эффективно решить задачи скрининга и должна быть дополнена комплексированием с другими онкомаркерами, что требует дальнейшего исследования.

5. Cafforio P., Palmirotta R., Lovero D., Cicinelli E., Cormio G., Silvestris E. et al. Liquid Biopsy in Cervical Cancer: Hopes and Pitfalls. *Cancers*. 2021; 13: 3968. DOI: 10.3390/cancers13163968
6. Simon D. A., Dimitrievich E. Case report: detection of an advanced ovarian malignancy by cervical cytology. *SDJ Med*. 2003; 56 (10): 427–429.
7. Wang H., Chen P. C. Primary serous peritoneal carcinoma presenting first on a routine Papanicolaou smear: a case report. *Acta Cytol*. 2010; 54 (4): 623–626.
8. Kinde I., Bettgowda C., Wang Y., Wu J., Agrawal N., Shih I. M. et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci. Transl. Med*. 2013; 5: 167ra4.
9. Коваленко Н.В., Кит О.И., Максимов А.Ю., Демидова А.А. Возможности скрининга рака тела матки по содержанию молекулярных маркеров в моче и вагинально-цервикальном секрете. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 3 (68): 141–145.
Kovalenko N. V., Kit O. I., Maksimov A. Yu., Demidova A. A. Possibilities of screening for cancer of the uterine body by the content of molecular markers in urine and vaginal-cervical secretion. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (3): 141–145. (In Russ.). DOI: 10.1620/0869-2084-2023-68-3-141-145
10. Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *Plos med*. 2012; 9 (4): e1001200. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001200
11. Nagle C. M., Dixon S. C., Jensen A., Kjaer S. K., Modugno F., de Fazio A. et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer*. 2015; 113 (5): 817–826.
12. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 311–325.
Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Melnichenko G. A., Troshina E. A., Mazurina N. V., Ershova E. V. et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021; 23(4): 311–325. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832
13. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020; 9 (4): 47. DOI: 10.21037/cco-20-34

Статья поступила / Received: 10.12.2024

Получена после рецензирования / Revised: 09.06.2025

Принята в печать / Accepted: 11.06.2025

Сведения об авторах

Графская Мария Юрьевна, к.м.н., докторант¹. E-mail: mariagrafskaja@ya.ru. ORCID: 0009-0005-8204-705X

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., заместитель генерального директора¹. E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Вереникина Екатерина Владимировна, д.м.н., зав отделением онкогинекологии¹. E-mail: ekat.veren@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Демидова Александра Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики, математики и информационных технологий². E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Тимошкина Наталья Николаевна, к.м.н., зав. лабораторией молекулярной онкологии¹. E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Автор для переписки: Демидова Александра Александровна. E-mail: alald@inbox.ru

About authors

Grafskaya Maria Yu., PhD Med, doctoral student¹. E-mail: mariagrafskaja@ya.ru. ORCID: 0009-0005-8204-705X

Maksimov Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, deputy general director². E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Verenikina Ekaterina V., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncogynecology¹. E-mail: ekat.veren@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Demidova Alexandra A., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Physics, Mathematics and Information Technology¹. E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Timoshkina Natalia N., PhD Med, head of Laboratory of Molecular oncology². E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Demidova Alexandra Alexandrovna. E-mail: alald@inbox.ru

Для цитирования: Графская М.Ю., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В., Демидова А.А., Тимошкина Н.Н. Информативность генетического исследования биологической среды, полученной при тестах Папаниколау, для скрининга рака яичников. *Медицинский алфавит*. 2025; (14): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-16-20>

For citation: Grafskaya M. Yu., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V., Demidova A. A., Timoshkina N. N. Informative value of genetic testing of the biological environment obtained during Papanicolaou tests for ovarian cancer screening. *Medical alphabet*. 2025; (14): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-16-20>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-14-20-25

Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей. Обзор литературы

А.Р. Туркия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей представляет собой важную и актуальную проблему в детской онкологии. В последние десятилетия благодаря внедрению новых методов лечения наблюдается значительный рост выживаемости детей с онкологическими заболеваниями, однако развивающиеся в ходе противоопухолевого лечения кардиоваскулярные осложнения становятся частой проблемой и оказывают серьезное влияние на качество жизни пациентов, а также могут увеличивать риски летальных исходов.

Цель. Рассмотреть существующие данные о кардиотоксичности, возникающей в результате применения противоопухолевых препаратов у детей, с акцентом на механизмы ее развития, клинические проявления, методы диагностики, подходы к лечению и профилактике.

Материалы и методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных, представленных в базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY, посвященных проблеме кардиотоксичности противоопухолевой терапии у детей за период 2013–2024 гг.

Заключение. Кардиотоксичность остается важной и недооцененной проблемой в детской онкологии. Объективная оценка сердечно-сосудистого риска до, во время и после проведения химиотерапии, своевременная диагностика осложнений и внедрение методов кардиопротекции могут существенно повысить качество и продолжительность жизни детей, перенесших злокачественные заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для разработки стандартизированных протоколов скрининга и профилактики кардиотоксичности у данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, противоопухолевая терапия, кардиомиопатия, антрациклины, дети и подростки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cardiotoxicity of antitumor therapy in children. Literature review

L. R. Turkiya

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

SUMMARY

Abstract. Relevance. Cardiotoxicity of antitumor therapy in children represents the important problem in pediatric oncology. In recent decades, due to the introduction of new treatment methods, there has been a significant increase in the survival rate of children with oncologic diseases, but cardiovascular complications developing during antitumor treatment become a frequent problem and have a serious impact on the quality of life of patients, as well as may increase the risks of lethal outcomes.

Objective. To review the existing data on cardiotoxicity resulting from the use of antitumor drugs in children, with emphasis on the mechanisms of its development, clinical manifestations, diagnostic methods, approaches to treatment and prevention.

Materials and Methods. When writing the literature review, data were analyzed in databases PubMed, Scopus, eLIBRARY devoted to the problem of cardiotoxicity of antitumor therapy in children for the period 2013–2024.

Conclusion. Cardiotoxicity remains an important and underestimated problem in pediatric oncology. Objective assessment of cardiovascular risk before, during and after chemotherapy, timely diagnosis of complications and implementation of cardioprotection methods can significantly improve the quality and duration of life of children with malignant diseases. Further research is needed to develop standardized protocols for screening and prevention of cardiotoxicity in these children.

KEYWORDS: cardiotoxicity, antitumor therapy, cardiomyopathy, anthracyclines, children and adolescents.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Современные успехи в лечении злокачественных опухолей у детей и взрослых позволяют при ряде нозологий излечивать большинство пациентов. Наиболее ярко эти достижения представлены в онкогематологии, когда при остром лимфобластном лейкозе в педиатрической когорте больных 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 90,4% [1]. При лимфоме Ходжкина с распространенными стадиями удастся достичь 14-летней ОВ в 97,7% случаев [2]. При анапластической крупноклеточной лимфоме ОВ составляет 85,67% у детей [3]. В связи с высокой эффективностью принципов терапии онкогематологических заболеваний в педиатрии данные подходы были адаптированы для лечения взрослых пациентов, что позволило повысить показатели выживаемости и достичь 5-летней ОВ при неходжкинских лимфомах в 85% [4, 5].

В основе высокой эффективности терапии злокачественных опухолей лежит принцип риск-адаптированного лечения, когда при наличии факторов неблагоприятного прогноза происходит интенсификация режимов цитотоксического воздействия для достижения наилучших результатов [6, 7]. Обратной стороной высокой эффективности современного противоопухолевого лечения является его токсичность. В связи с этим целью терапии злокачественных опухолей у детей и взрослых является не только достижение высоких показателей многолетней выживаемости, но и снижение частоты побочных (в том числе отдаленных) эффектов [8, 9]. Побочные эффекты проведенного противоопухолевого лекарственного лечения могут быть непосредственными (миелотоксичность, мукозиты, алопеция, кардио-, гепато-, нейро-, нефротоксичность) и отдаленными (кардио-, нейро-, гонадотоксичность и др.), которые развиваются через несколько лет после завершения противоопухолевого лечения. Вероятность реализации того или иного варианта токсичности зависит от разовых и суммарных доз цитостатиков, программы терапии, сочетания лекарственного и лучевого лечения, а также от индивидуальных генетических полиморфизмов генов метаболизма и транспорта лекарственных средств [10, 11].

Кардиотоксичность – это повреждение сердечной мышцы, вызванное действием химических веществ, в том числе препаратов, используемых для лечения злокачественных опухолей. При противоопухолевой терапии кардиотоксичность может проявляться как остро – в первые недели терапии, так и в отдаленные сроки – в течение первого года или через несколько лет после завершения лечения, что влияет на прогноз и качество жизни пациента [12].

Острая кардиотоксичность обычно представляет собой возникновение нарушений ритма или изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), а также бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка или появление перикардального выпота в первые недели терапии препаратами, обладающими повреждающим действием на сердце. Перечисленные изменения, чаще обратимые, при условии своевременной их диагностики и начала терапии и не имеют дозозависимого эффекта [12, 13]. Поздняя кардиотоксичность, напротив, может развиваться через несколько месяцев или несколько лет после завершения терапии, в связи с чем необходимо проведение лабораторно-инструментального контроля в объеме ЭКГ, эхокардиографии и определение уровня сердечных маркеров (тропонины, мозговой натрийуретический пептид) не только во время терапии, но и после ее окончания [12–16].

По данным исследования Lipshultz S. E. и соавт. (2013) [17], включившего 130 пациентов, получавших противоопухолевую терапию в детском возрасте, выявлена значительная зависимость развития кардиотоксичности от кумулятивной дозы антрациклинов, объема и локализации лучевого воздействия, а также наличия дополнительных факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы. На основании чего выделяются следующие группы риска:

- группа высокого риска: пациенты, получившие суммарную дозу антрациклинов свыше 300 мг/м², подвергшиеся облучению средостения в суммарной очаговой

дозе выше 30 Гр, пациенты с отягощенным анамнезом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в семье);

- группа среднего риска: пациенты с кумулятивной дозой антрациклинов в пределах 100–300 мг/м², получавшие облучение органов грудной клетки в ограниченных суммарных очаговых дозах от 15 до 30 Гр, пациенты без выраженных факторов риска, но с потенциальной генетической предрасположенностью к заболеваниям сердечно-сосудистой системы;
- группа низкого риска: пациенты, получившие суммарную дозу антрациклинов менее 100 мг/м², не подвергавшиеся облучению органов грудной клетки или получившие облучение в суммарной очаговой дозе менее 15 Гр, а также не имеющие факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании Armenian S. H. и соавт. (2017) [18], в которое вошли 574 пациента, к основным факторам риска помимо кумулятивной дозы антрациклинов (свыше 300 мг/м²), облучения средостения (в суммарной очаговой дозе более 30 Гр) также отнесен возраст младше 5 лет на момент проведения противоопухолевого лечения, а также женский пол. Вследствие лечения у 6% обследованных была выявлена сниженная фракция выброса левого желудочка (менее 52%), у 30% – нарушение глобальной продольной деформации. Около 30% случаев потребовали медикаментозного лечения [18]. Согласно данным Hudson M. M. и соавт. (2013), частота клинически выраженной сердечной недостаточности среди взрослых пациентов, перенесших онкологические заболевания в детском возрасте, достигает 6,6% при длительности наблюдения более 15 лет [19].

Кардиотоксичные препараты, патогенез развития токсического эффекта

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов обусловлена как непосредственным повреждающим действием на кардиомиоциты, так и активацией более сложных молекулярно-клеточных процессов, включая окислительный стресс, воспалительные реакции и митохондриальную дисфункцию.

Одним из ключевых факторов в развитии токсических изменений сердца считается избыточное образование активных форм кислорода (АФК) [20, 21]. В исследованиях было показано, что при использовании таких химиопрепаратов, как доксорубин, цисплатин, винкристин, цитозин-арабинозид и дакарбазин, значительно повышается уровень АФК, что сопровождается нарушением баланса

антиоксидантной системы и увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов [20]. В основе кардиотоксического действия антрациклинов лежит их связывание с ферментом топоизомеразы II β , что приводит к повреждению ДНК, нарушению функции митохондрий и запуску апоптоза. Помимо этого, доксорубин запускает каскад реакций свободнорадикального окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующей дисфункцией и гибелью клеток [12, 20, 21]. В дальнейшем это может проявляться снижением систолической и диастолической функций сердца, усугублением ишемии миокарда, нарушениями в проводящей системе, развитием аритмий. Дополнительные механизмы патогенеза включают ухудшение коронарной микроциркуляции вследствие дисфункции эндотелия и снижения плотности капиллярной сети, что ведет к снижению контрактильности миокарда. Кроме того, антрациклины могут угнетать активность фибробластов, тем самым замедляя процессы репарации поврежденных участков сердечной мышцы [22]. Риски кардиотоксичности зависят от кумулятивной дозы препарата, режима введения, а также от совместного использования с другими группами кардиотоксичных препаратов или методов противоопухолевого лечения (табл.) [17]. Так, риск развития дисфункции сердца существенно возрастает при сопутствующей лучевой терапии, особенно при использовании высокой (более 30–35 Гр) суммарной очаговой дозы на область средостения и левую половину грудной клетки.

Алкилирующие препараты (циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин) также могут вызывать кардиотоксичность. Нежелательные эффекты чаще всего имеют дозозависимый характер, усиливаются при сочетанном применении с другими кардиотоксичными препаратами. Помимо развития застойной сердечной недостаточности, перикардального выпота, согласно исследованиям, циклофосфамид при использовании в составе высокодозной химиотерапии может вызывать легочную артериальную гипертензию, нарушения ритма и проводимости [13, 22]. Частота кардиотоксичности ифосфамида регистрируется менее чем в 2%, но может возрастать при применении высокодозных схем (при кумулятивной дозе ифосфамида >60 г/м²), особенно в комбинации с антрациклинами. Ифосфамид вызывает нарушения сердечного ритма, изменения сегмента ST или T-зубца на ЭКГ, снижение амплитуды комплекса QRS. Лечение цисплатином также может осложняться нарушениями ритма, в частности, суправентрикулярными тахикардиями, брадикардией, нарушениями внутрижелудочковой проводимости, а также ишемическими изменениями на ЭКГ и даже инфарктом миокарда.

Иммунотерапевтические препараты, в частности ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) (пембролизумаб, ниволумаб, ипилиумаб), химерные антиген-рецепторные Т-клетки (CAR-T) и моноклональные антитела (динутуксимаб, ритуксимаб) могут вызывать кардиотоксичность, запуская иммунные цитотоксические реакции. Одним из ключевых патогенетических механизмов является развитие иммуноопосредованного миокардита при применении ИКТ (анти-PD-1, анти-CTLA-4 и др.). Активация

Таблица
Частота развития клинически значимой кардиотоксичности,
в зависимости от дозы доксорубина

Кумулятивная доза доксорубина	Частота клинически значимой кардиотоксичности
<300 мг/м ²	<5%
300–450 мг/м ²	5–26%
>550 мг/м ²	до 48%

Т-лимфоцитов и снижение иммунной толерантности могут привести к перекрестной аутоагрессии против антигенов кардиомиоцитов. По данным литературы, подобное осложнение развивается в первые 12 недель (реже после 20 недель) лечения, и летальность может достигать 35–50%. Гистологически выявляется лимфоцитарная инфильтрация миокарда с признаками некроза [23].

CAR-T-клеточная терапия ассоциируется с развитием синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS), в патогенезе которого ключевую роль играют интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ . Высокий уровень провоспалительных цитокинов вызывает системную воспалительную реакцию, нарушает гемодинамику и приводит к снижению сократительной функции миокарда, аритмиям и острой сердечной недостаточности [24].

Терапия моноклональными антителами, несмотря на отсутствие прямого кардиотоксического действия, может также вызывать кардиальные осложнения посредством развития цитокин-опосредованной воспалительной реакции. В ряде случаев описаны эпизоды гипотензии, тахикардии, миокардита и аритмий, возникающие преимущественно в период инфузии препарата [25, 26]. Патогенетически эти эффекты обусловлены высвобождением провоспалительных цитокинов, а также изменениями сосудистой проницаемости и системной гемодинамики. Кроме того, динутуксимаб часто используется в сочетании с цитостатической терапией, что усиливает риск токсического воздействия на миокард [27]. По данным клинических исследований, частота тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при применении динутуксимаба не превышает 1% [28]. Однако в связи с потенциальными рисками рекомендуется проведение кардиологического мониторинга, включающего регистрацию ЭКГ, эхокардиографию и определение биомаркеров (тропонин, NT-proBNP) до и в процессе терапии [28, 29]. Также у пациентов, получающих иммунотерапию, могут наблюдаться воспалительное поражение сосудов (васкулит), тромботические осложнения и ишемические повреждения миокарда. Нарушение баланса между эффекторными и регуляторными иммунными клетками способствует развитию хронического воспаления и фиброза сердечной ткани, что может приводить к отсроченной кардиотоксичности [30].

Диагностика кардиотоксичности

Для своевременного выявления кардиотоксических осложнений, возникающих на фоне противоопухолевой терапии, особенно при применении препаратов с известным кардиотоксическим потенциалом, необходимо проведение комплексного клинико-инструментального и лабораторного мониторинга. Помимо стандартного клинического осмотра и сбора анамнеза, всем пациентам перед началом терапии, а также в ходе ее проведения показано проведение базовой оценки состояния сердечно-сосудистой системы [12, 13].

Всем пациентам следует выполнять 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ) до начала лечения с оценкой длительности скорректированного интервала QT (по формулам

Базетта или Фридерика) [12, 31]. Повторное исследование рекомендуется проводить через 7–15 дней после старта терапии или изменения дозы кардиотоксичного препарата, далее ежемесячно в течение первых трех месяцев, а затем периодически, в зависимости от используемого препарата и состояния пациента. ЭКГ позволяет выявить такие проявления кардиотоксичности, как нарушения ритма и проводимости, изменения сегмента ST и удлинение интервала QT. При подозрении на аритмии возможно проведение суточного мониторирования ЭКГ.

Другим важным методом диагностики является эхокардиография – основной метод для оценки фракции выброса левого желудочка. Критерием дисфункции левого желудочка (ЛЖ), связанной с противоопухолевым лечением, является снижение фракции выброса (ФВ) более чем на 10 процентных единиц от исходной величины при абсолютном значении ниже 50% [12, 13, 31]. Это снижение должно быть подтверждено при проведении повторной визуализации сердца через 2–3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВ ЛЖ. При отсутствии клинических проявлений у пациентов с исходно нормальной функцией сердца определение ФВ ЛЖ рекомендовано проводить во время терапии каждые 2–3 месяца. Пациентам высокого риска может потребоваться более частый мониторинг – перед каждым введением кардиотоксичного химиопрепарата или через каждые 2–3 цикла терапии. При проведении ЭхоКГ предпочтительно использовать показатели ФВ ЛЖ, полученные при 3D-исследовании, а при отсутствии технической возможности – ФВ ЛЖ в 2D-режиме по методу Симпсона. Показатели ФВ ЛЖ, полученные при измерении в одномерном режиме (по Тейхольцу), использовать не рекомендуется, поскольку результаты могут оказаться неточными у пациентов с нарушением локальной сократимости ЛЖ.

В настоящее время также существуют методы исследования, отличающиеся более высокой чувствительностью при оценке систолической функции ЛЖ, по сравнению с фракцией выброса, в связи с чем они могут быть использованы для выявления ранних изменений сократительной способности ЛЖ, например, исследование показателя продольного систолического сжатия миокарда левого желудочка (GLS – global longitudinal strain).

В исследованиях было показано, что GLS во время или после лечения антрациклинами предшествует снижению ФВ. Согласно рекомендациям экспертов Европейского кардиологического общества, Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы, значимым считается снижение GLS более чем на 15% от исходной величины. Определение GLS рекомендуется при доступности метода до начала и в процессе противоопухолевой терапии для выявления ранних признаков кардиотоксичности. Нормативы GLS зависят от пола и возраста больного, а также от эхокардиографического оборудования, поэтому для начальной оценки и дальнейшего мониторинга следует использовать один и тот же аппарат.

В некоторых случаях пациентам с тяжелой сердечно-сосудистой патологией для более детальной оценки структурных изменений миокарда может быть рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием. Данный метод позволяет более точно определить фракцию выброса, а также другую структурную патологию сердца.

Для мониторинга функции сердца в процессе терапии целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВ ЛЖ.

Еще одним способом ранней диагностики кардиотоксичности является определение уровня тропонина I или T в сыворотке крови [12–14]. Устойчивое повышение уровня тропонина I/T в процессе или после окончания кардиотоксичной противоопухолевой терапии является надежным предвестником последующего снижения ФВ ЛЖ.

Определение уровня BNP (мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP (N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида) является неотъемлемой частью диагностики сердечной недостаточности, однако их повышение обычно отражает уже выраженную дисфункцию ЛЖ и не может использоваться как маркер раннего повреждения сердца. В то же время повышение уровней BNP и NT-proBNP может отмечаться и при нормальной функции сердца за счет проходящего значительного увеличения объема циркулирующей крови при введении противоопухолевых препаратов, а также при сепсисе и почечной недостаточности.

Мониторинг рекомендуется начинать на ранних этапах лечения и продолжать после завершения терапии, так как кардиотоксичность может проявляться в отдаленные сроки – как в течение первого года после завершения терапии, так и через несколько лет [12, 13, 17, 18].

Профилактика и лечение

С целью снижения риска развития дисфункции ЛЖ и иных нарушений сердечно-сосудистой системы у детей, получающих противоопухолевую терапию, необходимо применение комплекса профилактических мероприятий. Рекомендуется формирование и поддержание здорового образа жизни, включая сбалансированное питание, регулярную физическую активность, а также выявление и коррекцию традиционных факторов риска (ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие наследственной предрасположенности к заболеваниям сердца) как до начала, в процессе, так и после окончания лечения. Важным этапом является контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений с ориентацией на индивидуальные нормы по возрасту, полу и росту согласно центильным таблицам.

Важной составляющей профилактики сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных является физическая нагрузка [12, 32, 33]. Она оказывает положительное влияние на показатели гемодинамики и модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. У больных, относящихся к категории высокого риска развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, помимо общих мер

профилактики следует рассматривать изменение противоопухолевой терапии с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и/или использование кардиопротективных препаратов. Так как лечению состояний, связанных с кардиотоксичностью противоопухолевыми препаратами, посвящено небольшое количество исследований, специфических методов, отличающихся от стандартной терапии сердечной недостаточности, предложено не было. С кардиопротективной целью применяются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, в отдельных случаях сердечные гликозиды [12, 13, 31]. Дозировки препаратов подбираются врачом-кардиологом под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений, функции почек и уровня электролитов в сыворотке крови. Также, по возможности, при развитии осложнений необходимо рассматривать вопрос о коррекции терапии основного заболевания и снижения (до полной отмены) доз кардиотоксичных препаратов.

Исследования показывают, что у пациентов, получающих химиотерапию с включением кардиотоксичных препаратов, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний может увеличиваться на 10–30%. Таким образом, раннее выявление и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы может существенно улучшать прогноз и по онкологическому заболеванию. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, всем взрослым пациентам, перенесшим онкологическое заболевание в детстве, рекомендована ежегодная клиническая оценка сердечно-сосудистого статуса, включая выполнение электрокардиографии, определение уровней натрийуретических пептидов, оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для пациентов низкого риска рекомендовано проведение ЭхоКГ не реже, чем каждые пять лет. Пациентам среднего и высокого риска целесообразно выполнять ЭхоКГ не реже двух раз в год [12, 32, 33].

Заключение

Кардиотоксичность является важной проблемой в лечении онкологических заболеваний у детей и взрослых. Современные методы диагностики и профилактики позволяют значительно снизить риски и улучшить прогноз, однако поражение сердца остается значимым фактором, влияющим на продолжительность жизни пациентов, переживших онкологические заболевания. В связи с этим необходимо оценивать риски сердечно-сосудистых осложнений перед началом лечения, продолжать изучение данной темы, быть настороженным не только относительно лечения антрациклинами, но и другими препаратами с кардиотоксичными побочными эффектами, обследовать пациентов не только во время лечения, но и после, для своевременной диагностики отдаленных последствий противоопухолевой терапии.

Список литературы / References

1. Алескерова Г. А., Шервашидзе М. А., Попа А. В., Валиев Т. Т., Курдюков Б. В., Батманова Н. А., Менткевич Г. А. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия. 2016; 3 (4): 302–308.

- Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdjukov B.V., Batmanova N.A., Mentkevich G.L. Treatment Results of ALL IC-BFM 2002 Protocol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Onkopediatria*. 2016; 3 (4): 302–308. (In Russ.).
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020; 3 (2): 149–153.
Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020; 3 (2): 149–153. (In Russ.).
 3. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонина Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Менткевич Г.Л. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57 (1): 3–9.
Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., Popa A.V., Tupitsyn N.N., Mentkevich G.L. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Hematology and Transfusiology*. 2012; 57 (1): 3–9. (In Russ.).
 4. Барях Е.А., Тюрин Н.Г., Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Вернюк М.А., Червошова А.М., Поляков Ю.Ю., Мисирова А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу AB-M-04. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (7): 4–14.
Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Ya.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vemyuk M.A., Chervoshova A.M., Polyakov Yu.Yu., Misirina A.E., Valiev T.T., Zherebtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. et al. (2015). Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (7): 4–14. (In Russ.).
 5. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Григидзе Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Дзулакия У.Л., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.У., Марголин О.В., Марьян Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008; 80 (7): 33–37.
Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., Vorob'ev I.A., Samoilova R.S., Gorgidze L.A., Ryzhikova N.A., Valiev T.T., Gilyazitdinova E.A., Dzulakia U.L., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasil'nikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Maryan D.S., Kremetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorob'ev A.I. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large T-cell lymphomas. *Therapeutic Archive*. 2008; 80 (7): 33–37. (In Russ.).
 6. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Клясова Г.А., Дрозжин А.А., Рязанова И.Б., Шулуто Е.М., Обухова Т.Н., Бирюкова Т.Н., Шевелев А.С., Грецов Е.М., Губкин А.В., Капланская И.Б., Готман Л.Н., Красильникова Б.Б. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52 (1): 41–43.
Baryakh E.A., Valiev T.T., Yatskov K.V., Zvonkov E.E., Kremetskaya A.M., Kravchenko S.K., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Klyasova G.A., Drozhzhin A.A., Ryzanova I.B., Shuluto E.M., Obukhova T.N., Biryukova T.N., Shevelev A.S., Gretsov E.M., Gubkin A.V., Kaplanskaya I.B., Gotman L.N., Krasilnikova B.B. et al. Intensive therapy of Burkitt lymphoma: description of two clinical cases. *Hematology and Transfusiology*. 2007; 52 (1): 41–43. (In Russ.).
 7. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7 (1): 46–56.
Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of concepts for diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. 2014; 7 (1): 46–56. (In Russ.).
 8. Валиев Т.Т., Барях Е.А., Зейналова П.А., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., Фалалеева Н.А., Сендерович А.И., Серебрякова И.Н., Каминская И.В., Левашов А.С., Менткевич Г.Л. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7 (2): 175–183.
Valiev T.T., Baryakh E.A., Zeynalova P.A., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Obukhova T.N., Falalueva N.A., Senderovich A.I., Serebryakova I.N., Kaminskaya I.V., Levashov A.S., Mentkevich G.L. Optimization of diagnosis and treatment of Burkitt lymphoma in children, adolescents and young adults. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2014; 7 (2): 175–183. (In Russ.).
 9. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология*. 2016; 18 (1): 55–60.
Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 18 (1): 55–60. (In Russ.).
 10. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021; 8 (4): 60–70.
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021; 8 (4): 60–70. (In Russ.).
 11. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022; 17 (3): 137–159.
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Oncohematology*. 2022; 17 (3): 137–159. (In Russ.).
 12. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 24]. *Eur Heart J*. 2016; 37 (36): 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
 13. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022; (1): 6–79.
Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vitsenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I., Trofimova O.P., Fedotkina Yu.A. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatment: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal*. 2022; (1): 6–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1682-2022-1>
 14. Mavinkurve-Groothuis A.M., Kapusta L., Grool-Loonen J.J. et al. The role of biomarkers in assessment of cardiac toxicity in children. *BMC Cancer*. 2010; 10: article 519.
 15. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12 (11): 620. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.133>
 16. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013 Apr; 34 (15): 1102–11.
 17. Lipshultz S.E., Cochran T.R., Franco V.I., Miller T.L. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2013; 10: 697–710.
 18. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al. Surveillance guidelines for childhood cancer survivors. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (3): e145–e160.
 19. Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G. et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2371–2381.
 20. Woiniak A, Drewa G, Woźniak B, Schachtschabel DO, Mla Klerzenkowska C, Drewa T. et al. The effect of antitumor drugs on oxidative stress in B16 and S91 melanoma cells in vitro. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2005; 11 (1): BR2229. PMID: 15614186.
 21. Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Антифеева О.Н., Бударнова Д.А., Кочкарева Ю.Б., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Кириченко Ю.Ю. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Кардиология*. 2019; 59 (8): 47–53.
Belenkov Yu.N., Ershov V.I., Antufeyeva O.N., Budanova D.A., Kochkareva Yu.B., Gadaev I.Yu., Bockarnikova O.V., Sokolova I.Ya., Kirichenko Yu.Yu. Assessment of the Role of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Injury and Dysfunction in Patients with Lymphoproliferative Diseases. *Kardiologia*. 2019; 59 (8): 47–53. (In Russ.). DOI: 10.18087/kardio.2019.8.n682
 22. Justin Floyd DO, James P Morgan, MD, Ph D. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy agents other than anthracyclines, HER2-targeted agents, and fluoropyrimidines.
 23. Mahmood S.S. et al. Myocarditis with immune checkpoint inhibitors: A case series and systematic review. *Circulation*. 2018; 137 (18): 1791–1802.
 24. Lefebvre B. et al. Cardiovascular toxicities associated with CAR-T cell therapy: A review of clinical data. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77 (21): 2721–2730.
 25. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D. et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEX): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (12): 1617–1629.
 26. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F. et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (14): 1324–1334.
 27. Kholodenko I.V., Kalinovsky D.V., Doronin I.I. et al. Neuroblastoma origin and therapeutic targets for immunotherapy. *J. Immunol. Res*. 2018, article ID 7394268.
 28. U.S. Food and Drug Administration. Dinutuximab (Unituxin) Prescribing Information [Electronic resource]. 2015. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatofx_docs/nda/01052025s01.pdf
 29. Lemieux J., Porter C.C., Voss S.D. et al. Cardiac monitoring during dinutuximab therapy: institutional experience and recommendations. *Pediatr. Blood Cancer*. 2018; 65 (9): e27247.
 30. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020; 31 (2): 171–190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
 31. Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардионкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023; 63 (7): 315.
Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu. Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologia*. 2023; 63 (7): 3–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/kardio.2023.7.n2445>
 32. Tromp J., Stegink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology. Progress in diagnosis and management of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101 (4): 481–90. <https://doi.org/10.1002/cpt.614>
 33. Smita B. Children's Hospital of Alabama, Birmingham, AL for her leadership in overseeing the initial development of the COG LTFU Guidelines as Chair of the COG Late Effects Committee, and for her continued oversight of all content in all versions of the COG LTFU Guidelines Version 6.0 – October 2023.

Статья поступила / Received: 06.05.2025

Получена после рецензирования / Revised: 11.05.2025

Принята в печать / Accepted: 21.05.2025

Сведения об авторе

Туркия Лана Романовна, врач-кардиолог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии имени акад. РАН Л. А. Дурнова.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для переписки: Туркия Лана Романовна. E-mail: turkiyal@mail.ru

About author

Turkiya Lana R., MD, cardiologist at Scientific and Consultative Department of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute named after Academician of the Russian Academy of Sciences L.A. Durnov.

N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

Corresponding author: Turkiya Lana R. E-mail: turkiyal@mail.ru

Для цитирования: Туркия Л.Р. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей. Обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2025; (14): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-20-25>

For citation: Turkiya L.R. Cardiotoxicity of antitumor therapy in children. Literature review. *Medical alphabet*. 2025; (14): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-20-25>



Комбинированное лечение при местно-распространенном BRCA1-ассоциированном раке поджелудочной железы: клинический случай

А. Ю. Кашеева¹, А. Н. Поляков², Г. Г. Макиев², Д. М. Кантиева², Я. Е. Чихарева², И. С. Базин^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований с неблагоприятным прогнозом, особенно при местно-распространенных и метастатических формах. Герминальные мутации в генах BRCA1/2, встречающиеся примерно у 5% пациентов с РПЖ, ассоциированы с повышенной чувствительностью к платиносодержащей химиотерапии (ХТ) и терапии PARP-ингибиторами. В статье представлен клинический случай успешного комбинированного лечения местно-распространенного BRCA1-ассоциированного РПЖ. Представленный случай демонстрирует эффективность комплексного подхода, включающего платиносодержащую ХТ, необратимую электропорацию (НЭП), резекцию поджелудочной железы, стереотаксическую лучевую терапию (ЛТ) и таргетную терапию PARP-ингибитором у пациентов с BRCA1-ассоциированным РПЖ. Подчеркивается важность молекулярно-генетического тестирования на этапе первичной диагностики для выбора оптимальной тактики лечения. Показаны эффективность и безопасность длительного применения олапариба, что требует дальнейшего изучения такого подхода в рамках клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак поджелудочной железы, BRCA1 мутация, гастропанкреатодуоденальная резекция, необратимая электропорация, лучевая терапия, PARP-ингибиторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Combined treatment for locally advanced BRCA1-associated pancreatic cancer: a case report

A. Yu. Kashcheeva¹, A. N. Polyakov², G. G. Makiev², D. M. Kantieva², Ya. E. Chikhareva², I. S. Bazin^{2,3}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University, Moscow, Russia)

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Pancreatic cancer (PC) remains one of the most aggressive malignancies with poor prognosis, particularly in locally advanced and metastatic forms. Germline BRCA1/2 mutations, found in approximately 5% of PC patients, are associated with increased sensitivity to platinum-based chemotherapy (CT) and PARP inhibitor therapy. This article presents a clinical case of successful combined treatment for locally advanced BRCA1-associated PC. The reported case demonstrates the efficacy of a comprehensive approach incorporating platinum-based CT, irreversible electroporation (IRE), pancreatic resection, stereotactic radiotherapy (RT), and PARP inhibitor targeted therapy in BRCA1-associated PC. The study highlights the crucial importance of molecular genetic testing at initial diagnosis for optimal treatment strategy selection. The findings confirm both the efficacy and safety of prolonged olaparib administration, warranting further investigation of this therapeutic approach in clinical trials.

KEYWORDS: pancreatic cancer, BRCA1 mutation, gastropancreatoduodenal resection, irreversible electroporation, radiation therapy, PARP inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors have no conflict of interest to declare.

Funding. The authors received no financial support.

Informed consent. The patient provided a written informed consent for publication of her clinical data.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not required.

Введение

Рак поджелудочной железы – агрессивное злокачественное новообразование, занимающее 11-е место по частоте в структуре онкологической заболеваемости и 4-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2023 г. [1].

По статистике, до 10–15% случаев РПЖ ассоциированы с наследственными синдромами [2, 3]. Наиболее клинически значимыми являются мутации в генах BRCA1 и BRCA2, что связано с их предиктивной значимостью в отношении эффективности платиносодержащей ХТ и терапии PARP-ингибиторами. По данным литературы,

мутации в этих генах встречаются в среднем в 5 % случаев с наибольшей распространенностью среди евреев-ашкенази – до 10–13 % [4, 5]. В норме BRCA1/2 отвечают за репарацию двухцепочечных разрывов и межнитевых сшивок ДНК посредством системы гомологичной рекомбинации [6]. Кратность увеличения риска развития РПЖ колеблется от 2,26 до 3 для носителей мутации BRCA1 и от 3,5 до 10 для BRCA2 [7–9].

Несмотря на современные возможности хирургии и достижения в системном лечении больных РПЖ с учетом таких таргетируемых молекулярно-генетических мишеней, как мутации в генах BRCA1/2, KRAS G12C, BRAF V600E, транслокаций NTRK и RET, микросателлитной нестабильности, прогноз при этой нозологии остается неблагоприятным. По самым оптимистичным представлениям, даже при локализованной стадии заболевания 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 44 %, а при местно-распространенном и метастатическом процессе составляет лишь 16,2 и 3,1 % соответственно [10].

В представленной статье описан клинический случай BRCA1-ассоциированного местно-распространенного рака поджелудочной железы с успешным применением комплексного подхода в лечении и редко наблюдаемым длительным ответом на терапию PARP-ингибитором олапарибом.

Клинический случай

Пациентка 41 года, соматически и наследственно неотягощенная, в январе 2016 г. с жалобами на боли в правом подреберье постоянного характера обратилась в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, где по данным компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) от 29.01.2016 в крючковидном отростке поджелудочной железы выявлено образование размерами до 3,2×2,7×3,8 см, тесно прилежащее к задней полуокружности верхней брыжеечной и воротной вен, с циркулярным вовлечением верхней брыжеечной артерии (ВБА) протяженностью до 1,5 см (рис. 1). По данным цитологического исследования – аденокарцинома. Методом Real-time полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови выявлена герминальная мутация 5382insC в 1755 кодоне 20 экзона гена BRCA1 в гетерозиготном состоянии, приводящая к «stop codon 1829» (остановка синтеза белка p.Gln1756fs) в результате сдвига рамки считывания. Мутация 5382insC зарегистрирована в международной базе данных BIC как клинически значимый вариант. Уровень онкомаркеров до лечения: РЭА – 3,56 нг/мл (норма <5 нг/мл), СА 19-9 – 1512 Ед/л (норма <37 Ед/мл).

На основании результатов проведенного обследования установлен окончательный клинический диагноз: рак крючковидного отростка поджелудочной железы T4N0M0, III стадия.

В связи с развитием анафилактического шока на 1-е введение иринотекана было принято решение о смене режима FOLFIRINOX на режим GemOx.

С февраля по май 2016 г. проведено 6 курсов неoadъювантной ХТ по схеме GemOx (гемцитабин 750–



Рисунок 1. В крючковидном отростке поджелудочной железы выявлено образование размерами до 3,2×2,7×3,8 см, тесно прилежащее к задней полуокружности верхней брыжеечной и воротной вен, с циркулярным вовлечением верхней брыжеечной артерии (ВБА) протяженностью до 1,5 см



Рисунок 2. Образования крючковидного отростка до 1 см (ранее до 3,8 см) с вовлечением полуокружности ВБА

1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й дни + оксалиплатин 100–130 мг/м² в/в в 1-й день, каждый 21 день). В интервале после 3-го курса – нейтропения III ст., тромбоцитопения II ст.; после 5-го курса – анемия I ст., астения I ст.

По результатам КТ ОБП от 06.05.2016: уменьшение образования крючковидного отростка до 1 см (ранее до 3,8 см) с вовлечением полуокружности ВБА. Частичный ответ (ЧО) по критериям RECIST 1.1–74 % (рис. 2). Онкомаркеры: РЭА – 0,37 нг/мл, СА 19-9 – 281 нг/мл.

30.06.2016 выполнена ГПДР с предварительной НЭП опухоли в области верхних брыжеечных сосудов. Интраоперационно в области крючковидного отростка сохраняется инфильтрат 3,5×3×1,5 см с вовлечением верхних брыжеечных сосудов. Осуществлена НЭП инфильтрата в области верхних брыжеечных сосудов с помощью четырех электродов, установленных в переднезаднем направлении под контролем УЗИ справа и слева от инфильтрированных верхних брыжеечных сосудов без их повреждения. Длина активной части электродов – 2 см, расстояние между электродами 1,5–2,2 см, зона воздействия 2,5×2×2 см. Между двумя парами электродов удалось выполнить процедуру только в тестовом режиме

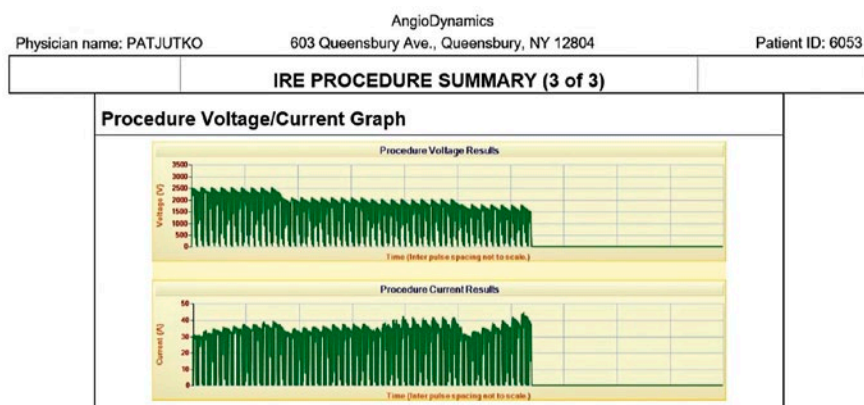


Рисунок 3. Напряжение – 1800–2520 вольт, сила тока – 31–45 ампер, длительность импульсов 80–90 микросекунд, 90 эффективных импульсов

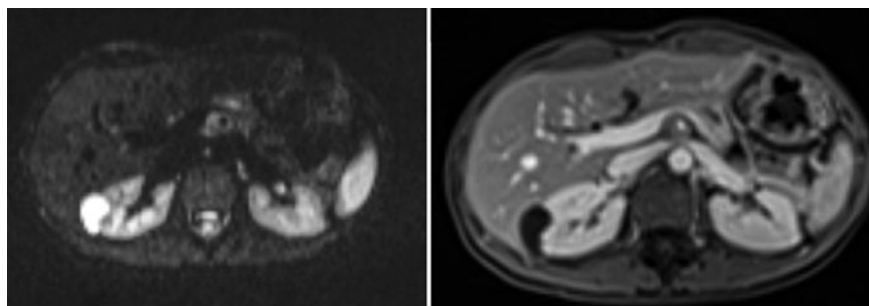


Рисунок 4. Опухоль, инфильтрирующая ВБА, размерами 2,0×1,7 см

(30 импульсов), сила тока превысила 50 ампер, что не позволило безопасно продолжить процедуру в лечебном режиме между этими электродами, несмотря на коррекцию их расположения, а также попытку калибровки напряжения и длительности импульса. Между оставшимися четырьмя парами электродов процедура выполнена в запланированном объеме: напряжение 1800–2520 вольт, сила тока 31–45 ампер, длительность импульсов 80–90 микросекунд, 90 эффективных импульсов (рис. 3). Длительность операции – 300 мин, кровопотеря – 1200 мл, послеоперационный период без осложнений.

По данным морфологического исследования послеоперационного материала: в крючковидном отростке поджелудочной железы определяется узел размерами 1,5×1,5×1 см, гистологически представленный разрастаниями фиброзной ткани, очаговыми скоплениями лимфоцитов и макрофагов, дистрофически измененными опухолевыми клетками – умеренно-выраженный патоморфологический ответ 2-й степени. Края резекции без признаков опухолевого роста. Удалено 19 лимфатических узлов – без признаков опухолевого роста.

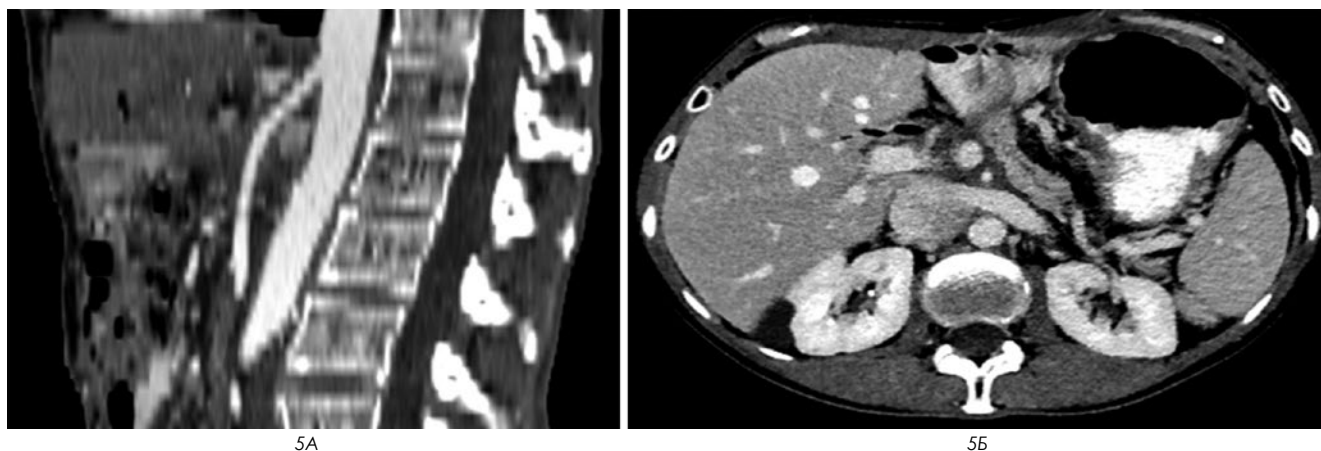


Рисунок 5. В аксиальной (5А) и сагитальной (5Б) проекциях визуализируется ВБА без признаков сужения, данных за локальный рецидив нет, сохраняется тягистость клетчатки в области верхних брыжеечных сосудов

Онкомаркеры: РЭА – 1,09 нг/мл, СА 19-9 – 8,71 нг/мл.

С августа по октябрь 2016 г. проведено 3 курса адъювантной ХТ в режиме GemCap (гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й, 8-й и 15-й дни + капецитабин 1660 мг/м² внутрь ежедневно с 1-го по 21-й день каждые 4 нед). Перенесла с анемией II ст., астенией I ст.

В марте 2017 г. – рецидив в ложе удаленной опухоли. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяется опухоль, инфильтрирующая ВБА размерами 2,0×1,7 см (рис. 4). Отмечен рост маркера СА 19-9 до 232 Ед/мл, уровень РЭА не повышался (1,44 нг/мл).

Учитывая единственное проявление заболевания в виде локального рецидива, проведен курс стереотаксической ЛТ на область рецидивной опухоли (РОД 7,5 Гр, 5 фракций, СОД 37,5 Гр). На фоне проведенного лечения отмечена нормализация уровня онкомаркера СА 19-9.

В апреле 2017 г. – маркерный рецидив: СА 19-9 до 674 Ед/мл.

С апреля по сентябрь 2017 г. проведено 6 курсов ХТ в режиме GemOX (ре-индукция). В интервале после 4-го курса: нейтропения II ст., анемия I ст., тромбоцитопения II ст. По данным контрольного обследования – стабилизация заболевания с нормализацией онкомаркера СА 19-9.

С сентября по май 2019 г. получала поддерживающую ХТ по схеме de Gramont (кальция фолинат 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил 400 мг/м² в/в болюсно, 46-часовая инфузия 5-фторурацила 2400 мг/м²) с удовлетворительной переносимостью.

В мае 2019 г. по данным КТ стал определяться лимфатический узел в парапанкреатической области размерами до 1,3 см. Выполнена биопсия под ультразвуковой навигацией, цитологически – данных за опухолевый процесс не получено.

По данным КТ ОБП от 26.11.2019 – в аксиальной (рис. 5А) и сагитальной (рис. 5Б) проекциях визуализируется ВБА без признаков сужения, данных за локальный рецидив нет, сохраняется тяжесть клетчатки в области верхних брыжеечных сосудов.

В октябре 2020 г. по данным КТ – прогрессирование заболевания: появление метастаза в S1 верхней доли правого легкого размером 0,7 см, а также в мезентериальных лимфатических узлах размерами до 1,0 см по короткой оси.

Онкомаркеры: РЭА – 1,18 нг/мл, СА 19-9 – 7,29 Ед/мл.

С ноября 2020 г. по настоящее время (март 2025 г.) получает 2-ю линию терапии олапарибом без признаков прогрессирования заболевания – стабилизация очагов по данным КТ, и онкомаркерами РЭА и СА 19-9 в пределах референсных значений.

Таким образом, срок от установления диагноза по настоящее время (март 2025) – 111 мес, а время без прогрессирования (ВБП) на терапии олапарибом – 54 мес. На протяжении всего периода лечения олапарибом сохраняется удовлетворительное качество жизни без нежелательных явлений терапии.

Обсуждение

Понимание молекулярно-генетических особенностей РПЖ и появление новых таргетных препаратов расширили возможность индивидуализации лечения пациентов с этим заболеванием. Особый интерес представляют больные РПЖ и наличием BRCA1/2 мутаций, которые могут получить потенциальный выигрыш от назначения платиносодержащей ХТ с последующим назначением PARP-ингибиторов [13–17]. По данным литературы, частота встречаемости BRCA1/2 мутаций составляет примерно 5 %, а средний возраст на момент манифестации заболевания 51 год, тогда как в общей популяции пациентов этот показатель выше и составляет 63 года [5].

Исторически сложилось, что скрининг на герминальные мутации в генах BRCA1/2 был ограничен пациентами с семейным анамнезом заболевания. Однако в настоящий момент появилось понимание, что такой подход не может охватить всех пациентов с наличием данных мутаций, а проведение тестирования теперь рекомендовано всем пациентам с РПЖ [11]. В приведенном нами клиническом случае у пациентки также не было отягощенного семейного анамнеза, тем не менее мутация была выявлена. Заподозрить ее наличие позволил молодой возраст пациентки. NGS является наиболее информативным методом: так, выявляемость герминальных мутаций BRCA1/2 крови у пациентов с РПЖ при использовании метода NGS составляет 6 %, в то время как методом ПЦР лишь 1 % [12].

В представленном нами клиническом случае показаны возможности относительно нового метода лечения при местно-распространенном РПЖ – НЭП. В основе

данного метода лежит использование нетепловой энергии локализованных между электродами ультракоротких электрических полей высокого напряжения, что приводит к образованию постоянных нанопор в клеточной мембране, нарушению гомеостаза клетки, инициируя апоптоз. В России Д. Н. Панченков и соавт. продемонстрировали успешный опыт применения данной методики у 23 пациентов с местно-распространенным РПЖ. При небольшом уровне осложнений после процедуры медиана ОВ достигла 18 мес [18]. Как было показано в настоящей работе, возможно сочетание НЭП и резекции поджелудочной железы – осложнений после вмешательства не было.

Применение ЛТ является возможной опцией лечения местного рецидива РПЖ, как и в приведенном нами клиническом случае, однако убедительных доказательств пользы данного метода к настоящему моменту не получено, а результаты ограничиваются лишь ретроспективными исследованиями с включением недостаточного количества пациентов [19].

Злокачественные новообразования, ассоциированные с BRCA1/2 мутациями, считаются чувствительными к ХТ, вызывающей двухцепочечные разрывы и сшивки ДНК в связи с неспособностью их эффективной репарации путем системы гомологичной рекомбинации. Это послужило основанием для использования платиносодержащей ХТ в лечении данной когорты пациентов [13–16].

Wattenberg и соавт. отметили значительно большую частоту объективных ответов (ЧОО) (58 % против 21 %, $p=0,0022$) и улучшение ВБП (10,1 мес против 6,9 мес, $p=0,0068$) у пациентов с BRCA1/2 и PALB2 мутациями в сравнении с пациентами с их отсутствием [13]. Golan и соавт. описали 72 пациента с герминальными мутациями BRCA1/2 и отметили выигрыш в ОВ у пациентов, получающих платиносодержащую ХТ в сравнении с бесплатиновыми режимами ХТ (22 мес против 9 мес, $p=0,039$) [14]. Reiss и соавт. также отметили улучшение ОВ у пациентов с герминальными мутациями BRCA1/2 и PALB2 при лечении платиносодержащей ХТ по сравнению с пациентами без этих мутаций (21,8 мес против 8,1 мес, $p=0,001$) [15]. Наконец, Yu и соавт. сообщили о тенденции к улучшению ОВ при применении неоадъювантной платиносодержащей ХТ в группе с вышеупомянутыми мутациями (медиана ОВ не достигнута против 23,1 мес, $p=0,07$) [16].

Применение режима GemOx – нестандартного режима для РПЖ в общей популяции – в представленном нами клиническом случае позволило достичь ЧО и снижения уровня СА 19-9, а также добиться выполнения резекции. При этом в удаленном препарате отмечен умеренно выраженный патоморфологический ответ. Более того, повторное применение этого режима в качестве первой линии при выявленном после операции маркерном рецидиве привело к нормализации уровня маркера и длительному ВБП (42 мес).

Применение таргетной терапии возможно при РПЖ. Первым исследованием, показавшим эффективность

молекулярно-направленной терапии в лечении BRCA1/2-ассоциированного РПЖ, стало POLO. В данное проспективное рандомизированное исследование III фазы включались 154 пациента с герминальными мутациями в гене BRCA1/2 и были рандомизированы в две группы: получающие в качестве поддерживающей терапии олапариб или плацебо после 1-й линии платиносодержащей ХТ: медиана ВБП составила 7,4 и 3,8 мес соответственно. Однако выигрыша в ОВ получено не было (МОВ 18,9 и 18,1 мес). В декабре 2019 г. после публикации окончательных результатов данного исследования олапариб был одобрен FDA для лечения РПЖ (Lynparza®, AstraZeneca, регистр. номер РУ ЛП-005416) [17].

Представленный нами клинический случай демонстрирует эффективность применения олапариба в самостоятельном варианте лечения РПЖ с герминальной BRCA1 мутацией. К сожалению, мы не имеем данных о безопасности длительного использования олапариба.

Заключение

Определение герминальных мутаций BRCA1 и BRCA2 у больных с установленным диагнозом рака поджелудочной железы рекомендовано на этапе первичной диагностики для планирования лечения с учетом чувствительности данного типа опухоли к платиносодержащей химиотерапии и терапии PARP-ингибиторами. Терапия олапарибом может вносить значимый вклад в успех лечения больных с BRCA-ассоциированным РПЖ. Выполнение резекции поджелудочной железы в сочетании с НЭП при местно-распространенном РПЖ может быть альтернативой резекции поджелудочной железы в сочетании с артериальными резекциями, а применение лучевой терапии может быть доступной опцией лечения в случае локального рецидива РПЖ.

Сведения об авторах

Кашеева Алина Юрьевна, врач ординатор кафедры онкологии ИКМ¹. E-mail: kashcheeva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1953-809X

Поляков Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)². E-mail: Dr.alex@gmail.com. SPIN: 9924-0256. ORCID: 0000-0001-5348-5011

Макиев Георгий Георгиевич, врач онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2². E-mail: mak.geor@yandex.ru. WOS Research ID MHR-3606-2025. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Кантиева Даяна Магомедовна, врач-онколог рентгенохирургических методов диагностики и лечения². E-mail: kantieva96@mail.ru. Researcher ID (WOS): GLV-5759-2022. ORCID: 0000-0003-3953-0036

Чихарева Яна Евгеньевна, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2². ORCID: 0009-0009-6649-9856

Базин Игорь Сергеевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2²; проф. кафедры онкологии³. E-mail: bazin_onk@mail.ru. SPIN-код: 2186-5878. Researcher ID (WOS): J-6618-2017. Author ID (Scopus): 000326249341. ORCID: 0000-0003-2624-9341

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Кашеева Алина Юрьевна. E-mail: kashcheeva@mail.ru

Для цитирования: Кашеева А.Ю., Поляков А.Н., Макиев Г.Г., Кантиева Д.М., Чихарева Я.Е., Базин И.С. Комбинированное лечение при местно-распространенном BRCA1-ассоциированном раке поджелудочной железы: клинический случай. Медицинский алфавит. 2025; (14): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-26-30>

Список литературы / References

1. Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Morbidity and Mortality) / ed. by A. D. Kaprin [et al.]. Moscow: P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p.: ill.
2. Klein AP. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012; 51 (1): 14–24. DOI: 10.1002/mc.20759
3. Solomon S, Das S, Brand R, Whitcomb DC. Inherited pancreatic cancer syndromes. *Cancer J.* 2012; 18 (6): 485–91. DOI: 10.1097/PPO.0b013e318278c4a6
4. Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer.* 2012; 118 (2): 493–9. DOI: 10.1002/cncr.26191
5. Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110 (10): 1067–74. DOI: 10.1093/jnci/djy024
6. Chartron E, Theillet C, Guio S, Jacot W. Targeting homologous repair deficiency in breast and ovarian cancers: biological pathways, preclinical and clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019; 133: 58–73. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.012
7. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91 (15): 1310–6. DOI: 10.1093/jnci/91.15.1310
8. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2012; 107 (12): 2005–9. DOI: 10.1038/bjc.2012.483
9. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (18): 1365–72. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1365
10. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer, 2024.
11. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed.* 2005; 7 (2): 60. PMID: 16369442.
12. Wallace AJ. New challenges for BRCA testing: a view from the diagnostic laboratory. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24 (Suppl 1): S10–8. DOI: 10.1038/ejhg.2016.94
13. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer.* 2020; 122 (3): 333–9. DOI: 10.1038/s41416-019-0582-7
14. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer.* 2014; 111 (6): 1132–8. DOI: 10.1038/bjc.2014.418
15. Reiss KA, Yu S, Judy R, et al. Retrospective survival analysis of patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma and germline BRCA or PALB2 mutations. *JCO Precis Oncol.* 2018; 2: 1–9. DOI: 10.1200/PO.17.00152
16. Yu S, Agarwal P, Mamtani R, et al. Retrospective survival analysis of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA or PALB2 mutation. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3: 1–11. DOI: 10.1200/PO.18.0027
17. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381 (4): 317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387
18. Astakhov D. A., Panchenkov D. N., Ivanov Yu. V., et al. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer. *Annals of Surgical Hepatology.* 2018; 23(2): 59–68.
19. Okusaka T. Treatment for postoperative recurrence of pancreatic cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2022; 11 (3): 19. DOI: 10.21037/cco-21-87

Статья поступила / Received: 01.04.2025
Получена после рецензирования / Revised: 05.05.2025
Принята в печать / Accepted: 21.05.2025

About authors

Kashcheeva Alina Yu., resident physician at Dept of Oncology, Institute of Clinical Medicine¹. E-mail: kashcheeva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1953-809X

Polyakov Alexander N., PhD Med, senior researcher at Dept of Abdominal Oncology No.2 (Tumors of the Hepatopancreatobiliary Zone)². E-mail: Dr.alex@gmail.com. SPIN: 9924-0256. ORCID: 0000-0001-5348-5011

Makiev Georgy G., oncologist at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2². E-mail: mak.geor@yandex.ru. Web of Science Researcher ID: MHR-3606-2025. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Kantieva Dayana M., oncologist in Radiological Surgical Diagnostics and Treatment². E-mail: kantieva96@mail.ru. Researcher ID (WOS): GLV-5759-2022. ORCID: 0000-0003-3953-0036

Chikhareva Yana E., oncologist at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2². ORCID: 0009-0009-6649-9856

Bazin Igor S., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2², professor at Dept of Oncology³. Email: bazin_onk@mail.ru. SPIN: 2186-5878. Researcher ID (WOS): J-6618-2017. Scopus Author ID: 000326249341. ORCID: 0000-0003-2624-9341

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Kashcheeva Alina Yu. Email: kashcheeva@mail.ru

For citation: Kashcheeva A. Yu., Polyakov A. N., Makiev G. G., Kantieva D. M., Chikhareva Ya. E., Bazin I. S. Combined treatment for locally advanced BRCA1-associated pancreatic cancer: a case report. *Medical alphabet.* 2025; (14): 26–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-26-30>



Лучевые повреждения мочевого пузыря при раке предстательной железы: обзор литературы

Д. М. Монаков^{1,2}, М. Ю. Кукош^{2,3,4}, О. М. Зимовец¹, А. А. Грицкевич^{1,2},
А. Б. Богданов^{5,6}, М. Д. Тер-Ованесов²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

³ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

⁴ ООО «МЕЛАНОМА ЮНИТ», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Радиационные повреждения мочевого пузыря – одно из наиболее распространенных осложнений лучевой терапии злокачественных новообразований малого таза.

Материалы и методы. Проведены поиск, анализ и систематизация релевантных публикаций в базах данных e.Library.ru, cyberleninka.ru, PubMed. Отобрано 65 статей, которые включены в настоящий обзор.

Результаты и обсуждение. Приведены данные об эпидемиологии, факторах риска, патогенезе, профилактике, диагностике и лечению лучевых повреждений мочевого пузыря.

Выводы. Гипербарическая оксигенация, интрузивные инстилляции глюкозаминогликановой кислоты и хондроитина сульфата, а также трансуретральная фульгурация остаются наиболее эффективными методами лечения лучевых повреждений мочевого пузыря.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, лучевая терапия, поздняя лучевая токсичность, поздний лучевой цистит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Late urinary toxicity following radiation in prostate cancer: literature review

Д. М. Monakov^{1,2}, М. Yu. Kukosh^{2,3,4}, О. М. Zimovets¹, А. А. Gritskevich^{1,2},
А. В. Bogdanov^{5,6}, М. D. Ter-Ovanesov²

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ Medical Radiological Scientific Center named after A. F. Tsyba – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

⁴ MELANOMA UNIT CLC, Moscow, Russia

⁵ Russia Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S. P. Botkin, Moscow, Russia

⁶ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. Radiation damage to the bladder is one of the most common complications of radiation therapy for pelvic malignancies.

Materials and methods. The search, analysis and systematization of relevant publications in databases were carried out. e.Library.ru, cyberleninka.ru, PubMed. 64 articles were selected, which are included in this review.

Results and discussion. Data on epidemiology, risk factors, pathogenesis, prevention, diagnosis, and treatment of radiation damage to the bladder are presented.

Conclusions. Hyperbaric oxygenation, intravesical instillation of glycosaminoglycan acid and chondroitin sulfate, as well as transurethral fulguration remain the most effective methods of treating radiation damage to the bladder.

KEYWORDS: prostate cancer, radiation therapy, late radiation toxicity, late radiation cystitis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) применяется в качестве самостоятельной лечебной опции при локализованном раке предстательной железы (РПЖ) либо в составе комбинированного

или комплексного лечения его местнораспространенных форм, при наличии регионарных метастазов или олигометастатического поражения, а также в качестве «спасительного» лечения при местном рецидиве после

Шкала оценки тяжести лучевых повреждений органов мочеполовой системы (RTOG/EORTC, 1995) [8]

0	1	2	3	4
Нет	Небольшая атрофия эпителия. Небольшая телеангиэктазия. Микрогематурия	Умеренная поллакиурия. Генерализованная телеангиэктазия. Преходящая макрогематурия	Тяжелая дизурия. Тяжелая генерализованная телеангиэктазия (часто с петехиями). Частая макрогематурия. Уменьшение объема мочевого пузыря (<150 см ³)	Некроз, микроцистис (объем менее <100 см ³). Тяжелый геморрагический цистит

радикальной простатэктомии. Применяются различные модификации дистанционной ЛТ (ДЛТ), брахитерапия (БТ), а также сочетание дистанционного и внутритканевого облучения [1–3].

ЛТ может сопровождаться ранней и поздней лучевой токсичностью, которая существенно снижает качество жизни пациента (вплоть до его инвалидизации), поэтому ее профилактика, ранняя диагностика и эффективное лечение остаются актуальными проблемами онкологии. Основные критические органы при облучении – прямая кишка и мочевого пузырь. Поздний лучевой цистит (ПЛЦ) нередко требует экстренной госпитализации, в том числе в отделение интенсивной терапии. По данным V. Lee и соавт. из 17382 пациентов, обратившихся в отделения неотложной помощи по поводу ПЛЦ, 9655 (55,5%) потребовалось выполнение инвазивных медицинских вмешательств и гемотрансфузий [4].

Цель обзора – систематизация информации по эпидемиологии, патогенезу, профилактике и лечению лучевых повреждений мочевого пузыря для помощи урологам и онкологам в ведении таких пациентов.

Материалы и методы

Проведены поиск, синтез и анализ релевантных публикаций в базах данных eLibrary.ru, cyberleninka.ru, PubMed по следующим ключевым словам: «рак предстательной железы» («prostate cancer»), «лучевая терапия» («radiotherapy»), «осложнения» («complications»), «лучевой цистит» («radiation cystitis»), «патогенез» («pathogenesis»), «патоморфология» («pathomorphology»), «профилактика» («prophylaxis»), «лечение» («treatment») – без ограничения

Таблица 2
Частота лучевого цистита

Автор	n	Вид ЛТ	Частота ПЛЦ
Bologna E. и соавт. [14]	48713	н/у	2,8%
Lonerган P.E. и соавт. [15]	1744	ДЛТ	5,9%
Sanguedolce F. и соавт. [16]	1421	ДЛТ (лечебная, адъювантная и сальважная)	5,6%
Afonso-João D. и соавт. [17]	783	ДЛТ (лечебная, адъювантная, сальважная)	9,1% (тяжелый – 1,6%)
Makino K. и соавт. [18]	246	ДЛТ	16,2% (тяжелый – 3,0%)
Doiron R.C. и соавт. [19]	120	ДЛТ (n=67) БТ (n=46). Сочетанная ЛТ (n=7)	50,8%
David R.V. и соавт. [20]	117	ДЛТ	59,8%
Gatsinga R. и соавт. [21]	53	н/у	4,5%

по языку и дате публикации. Исключены тезисы конференций, диссертации и их авторефераты, описания клинических наблюдений и их серий, комментарии редакций, обзорные статьи, патенты. После изучения заголовков публикаций, оценки аннотаций и изучения текстов статей отобраны и включены в настоящий обзор 65 из них.

Результаты и обсуждение

ПЛЦ, под которым понимают возникновение в стенке мочевого пузыря под воздействием ионизирующего излучения патоморфологических изменений, проявляющихся симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП) и, часто, макрогематурией, впервые описан в 1927 г. Dean A. L.J. [5].

Диагностика. Основные диагностические критерии ПЛЦ – СНМП и ЛТ в анамнезе. УЗИ позволяет исключить наличие новообразований мочевого пузыря как источника макрогематурии, а также выявить в его полости сгустки крови. Цистоскопия, которую следует выполнять под обезболиванием, – обязательный метод обследования пациентов ПЛЦ. Помимо диагностического, она также может иметь и лечебное значение, так как позволяет эвакуировать сгустки крови из полости мочевого пузыря и провести эндоскопический гемостаз [6, 7].

Степень тяжести поздних лучевых повреждений оценивается по шкале RTOG (табл. 1).

Эпидемиология

Несмотря на широко применяемые современные технологии, токсичность ЛТ злокачественных новообразований (ЗНО) органов малого таза остается довольно высокой. Fuentes-Raspall R. и соавт. в своем исследовании выявили лучевые повреждения мочевого пузыря у 19,9% из 257 пациентов, перенесших ДЛТ: grade 1 – у 31 (12,1%), grade 2 – у 20 (7,8%) [9].

В исследовании Detti B. и соавт. из 394 пациентов острая урогенитальная лучевая токсичность имела место у 26,65%, хроническая – у 4,06% [10].

Anderson J. F. и соавт. оценен 5-летний кумулятивный риск развития поздних осложнений со стороны органов мочеполовой системы у 351 пациента, получившего брахитерапию. Он составил 8,6% для grade 1, 6,5% – для grade 2, 1,7% – для grade 3 и 0,5% – для grade 4 [11].

В крупномасштабном ретроспективном исследовании Hebert K. J. и соавт., в которое было включено 121027 пациентов, лучевые повреждения мочевыделительной системы наблюдались у 10057 (8,3%) из них [12].

Бердичевским В. Б. и соавт. ПЛЦ выявлен у 42% пациентов, получавших радионуклидную терапию [13].

Данные о частоте лучевой токсичности у пациентов с РПЖ достаточно противоречивы (табл. 2), что

обусловлено отличиями в объеме выборки, включением в клинические исследования пациентов с различными стадиями заболевания и факторами риска развития лучевых повреждений, применением разных модальностей и режимов ЛТ, а также различиями в критериях диагностики данного состояния.

Факторы риска

1. Метод ЛТ

В метаанализе Li X. и соавт. получены данные о большей уrogenитальной токсичности низкодозной брахитерапии (НБТ) по сравнению с ДЛТ [22].

Doiron R. C. и соавт. было продемонстрировано, что сочетанная ЛТ чаще сопровождалась развитием лучевых реакций и осложнений со стороны органов мочеполовой системы [19]. Tward J. D. и соавт. получены схожие данные [23].

Исследование Gill S. и соавт. продемонстрировало, что у пациентов, которым проводилась визуально контролируемая ЛТ (IGRT), наблюдалась меньшая частота лучевых повреждений [24].

Сафроновой Е. В. установлено, что при ЛТ с модулированной интенсивностью (IMRT), несмотря на то что ПЛЦ 1-й степени развился у 81,0% пациентов, лучевые повреждения 2-й степени имели место всего у 2,8% пациентов. Более тяжелых степеней зарегистрировано не было [25]. Эти данные подтверждают значение IGRT и IMRT в снижении частоты лучевых повреждений мочевого пузыря.

2. Место ЛТ в лечении РПЖ

В исследовании Makino K. и соавт. показано, что адъювантная и сальважная ЛТ повышали риск уrogenитальной токсичности по сравнению с пациентами, получавшими ЛТ в качестве единственного метода лечения [18].

Baskin A. и соавт. также отмечено, что у пациентов, получивших ЛТ в послеоперационном периоде, риск ПЛЦ был выше (ОШ 5,60, 95% ДИ 3,40–9,22; $p<0,01$) [26].

Киреевой Т. А. и соавт. отмечено, что при профилактическом облучении зон регионарного метастазирования статистически значимо повышается частота лучевых реакций со стороны лишь прямой кишки ($p=0,01$), но не мочевыводящих путей ($p=0,83$) [27].

В исследовании Afonso-João D. и соавт. не выявлено связи между программой ЛТ (самостоятельная, адъювантная или сальважная) и частотой осложнений со стороны органов мочеполовой системы [17].

3. СОД

Это один из наиболее значимых факторов риска развития реакций и осложнений ЛТ.

Несмотря на то что Afonso-João D. и соавт. не было выявлено связи между частотой осложнений ЛТ и СОД [17], в других исследованиях она оказалась значимым фактором риска развития лучевых повреждений.

В работе Sutani S. и соавт. у 1084 пациентов, получавших IMRT, БТ с I-125, а также сочетанную ЛТ (ДЛТ с БТ), СОД оказалась единственным фактором риска развития уrogenитальной токсичности независимо от ее вида [28].

При анализе результатов лечения 309 пациентов, которым проводилась IMRT, Inokuchi H. и соавт. выявили, что СОД более 75 Гр сопровождалась повышением частоты осложнений со стороны мочевыделительной системы [29].

Shinde A. и соавт. установлено, что лучевые повреждения мочевого пузыря 2-й степени тяжести развивались при подведении дозы 25 Гр к 25% его объема [30].

4. Характеристики пациента

В исследовании Afonso-João D. и соавт. не было выявлено связи между возрастом, стадией опухолевого процесса, исходным уровнем ПСА, суммой Глисона или группой риска по классификации D'Amico [17].

Bologna E. и соавт. выяснено, что ожирение (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,23–1,35), курение (ОШ 1,27; 95% ДИ 1,22–1,33) и сахарный диабет II типа (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,26–1,39) оказались статистически значимыми факторами (для всех $p<0,001$) развития ПЛЦ [14]. Диабетическая микроангиопатия и повреждение эндотелия сосудов при воздействии никотина усугубляют изменения в микроциркуляторном русле, развивающиеся при воздействии ионизирующего излучения. Абдоминальное ожирение затрудняет топометрическое планирование процесса облучения, в связи с чем критические органы подвергаются большей лучевой нагрузке.

Наличие эпицистостомы повышает риск развития ПЛЦ, а ее закрытие до начала ЛТ можно считать профилактикой развития данного осложнения [31].

Massi M. C. и соавт. выявлена связь молекулярно-генетических маркеров (SNP) с повышенным риском уrogenитальной лучевой токсичности [32].

Шулиной Л. В. и соавт. отмечено, что в крови больных РПЖ, у которых ЛТ протекала с осложнениями, уровень miR-124 до начала лечения был статистически значимо выше ($p=0,04$) [33].

Корытовым О. В. и соавт. выявлены наиболее значимые факторы развития острых лучевых повреждений, среди которых применение 3D-планирования, использование сопутствующей терапии с применением 5 и более компонентов, заболевание, по поводу которого проводилась ЛТ, гистологическое строение и степень злокачественности опухоли, наличие ее отделенных метастазов, а также интратрипузрное применение гидрогелевых композиций [34].

Исходя из анализа представленных публикаций, следует, что наиболее значимыми модифицируемыми факторами риска развития ПЛЦ остаются вид и метод ЛТ.

Патогенетические механизмы ПЛЦ

Ключевыми этапами патогенеза ПЛЦ являются воспаление, повреждение сосудов и вызываемые ими последствия [35, 36].

Ионизирующее излучение приводит к повреждению ДНК клеток, активации генотоксического стресс-индуцированного ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B) [37], радиолизу воды и оксидативному стрессу [38], в результате которого повреждаются клетки уротелия и эндотелия. Это приводит к атрофии уротелия, повреждению микрососудистого русла, его тромбозу, тканевой гипоксии, воспалению и фиброзу [39, 40].

Повреждение и гибель клеток вызывают каскадную реакцию синтеза провоспалительных цитокинов, которые могут индуцировать воспаление в необлученных участках мочевого пузыря [41]. ЛТ может приводить к нарушению функции макрофагов, что способствует избыточному развитию грануляционной ткани [42], а также апоптозу CD4⁺-Т-лимфоцитов и дисрегуляции иммунного ответа [43].

Повышаются уровни ингибитора активации плазминогена (PAI 1), ограничивающего фибринолитическую активность (ответ на макрогематурию), а также тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP1 и TIMP2), фактора роста гепатоцитов (HGF), плацентарного фактора роста (PIGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что отражает репаративные процессы [44, 45].

Лечение ПЛЦ

Лечение пациентов с ПЛЦ является сложной задачей, требующей комплексного подхода.

Sanguedolce F. и соавт. проведен анализ причин обращения за медицинской помощью в когорте из 80 пациентов, получавших конформную ЛТ по поводу РПЖ (лечебная ЛТ у половины пациентов, у остальных – паллиативная ЛТ). Основной причиной обращения были макрогематурия и гемотампонада мочевого пузыря на фоне ПЛЦ. У 44 (55 %) из них макрогематурия разрешилась на фоне консервативной терапии (гидратация и временная катетеризация мочевого пузыря с промыванием или без него). Госпитализация потребовалась 36 (45 %) пациентам, из них 26 (72,2 %) проводились инвазивные медицинские вмешательства. Трансуретральная фульгурация (т.е. обработка плазмой зон кровотока и телеангиэктазий в мочевом пузыре) проведена 22 (61,1 %) пациентам. Гемотрансфузия потребовалась в 14 (38,9 %) случаях. Шести пациентам потребовалось выполнение цистэктомии (одному из них данная операция была выполнена в связи с диагностированным через 6 месяцев после завершения лечения раком мочевого пузыря). В дальнейшем 7 пациентам с целью профилактики рецидива макрогематурии проведена консолидирующая терапия: 6 – инстилляций гиалуроновой кислоты, 1 – гипербарическая оксигенация (ГБО) [16].

Внутрипузырные инстилляци

В 80–90-е гг. XX в. для купирования гематурии применялись внутрипузырные инстилляци формалина, которые в настоящее время не используются из-за токсичности активного вещества [46].

Предлагались внутрипузырные инстилляци 10 % раствором димексида, который обладает противовоспалительным, противоотечным и анальгетическим эффектами, а также способствует проникновению в ткани антибиотиков, глюкокортикоидов (преднизолон) и лидазы, потенцируя их эффект [47].

Гиалуроновая кислота и хондроитина сульфат входят в состав глюкозаминогликанового слоя уротелия. Их внутрипузырное введение способствует восстановлению защитного барьера слизистой оболочки, облегчая тем самым симптомы ПЛЦ [47].

Redorta J. P. и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании оценен эффект еженедельных внутрипузырных инстилляций гиалуроновой кислоты/хондроитина сульфата в течение 6 недель. Также пациентам перорально назначались куркумин и кверцетин (флавоноиды с противовоспалительным эффектом) в течение 12 недель. В основной группе отмечено статистически значимое ($p=0,019$) улучшение качества жизни, инконтиненции и странгурии ($p=0,007$) [48].

Gacci M. и соавт. выявлено статистически значимое уменьшение никтурии и боли, оцененных по шкалам ICSI и ICPI, на фоне еженедельных инстилляций гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата в течение 1 месяца с последующим поддерживающим курсом (однократное введение препарата на 6, 8 и 12-й неделе) [49].

Кульченко Н. Г. отмечено снижение болевого синдрома у 54,2 % пациентов после 5 еженедельных внутрипузырных инстилляций 0,1 % раствора гиалуроната натрия (50 мл) [50].

Внутрипузырные инстилляци супероксиддисмутазы, которая инактивирует действие свободных радикалов, блокирует реакцию перекисного окисления липидов, подавляет активацию лейкотриена В₄, хемотаксис лейкоцитов и синтез коллагена фибробластами и тем самым тормозит развитие фиброза стенки мочевого пузыря [47].

Каприным А. Д. и соавт. отмечен позитивный эффект озонотерапии. У 34 (85 %) из 40 пациентов отмечены увеличение объема мочевого пузыря, снижение частоты императивных позывов, уменьшение дизурии и болевого синдрома при использовании комбинации внутрипузырной и системной озонотерапии, которая применялась после окончания ДЛТ ежедневно в виде инстилляций озонированного изотонического раствора с концентрацией озона 50–60 мг/л в количестве 100 мл в течение 10–15 дней и внутривенного введения 400 мл изотонического раствора с концентрацией озона 20 мг/л. Немаловажно, что эффект от лечения сохранялся в течение 2–3 месяцев. Тем не менее в дальнейшем 27 (68 %) пациентам потребовалось повторное лечение в связи с рецидивом симптоматики [51].

Фитотерапия

Применение растительных препаратов при циститах – распространенная практика. В исследовании Hamilton K. и соавт. было установлено, что частота ПЛЦ была ниже (65 %) у пациентов, принимавших с профилактической целью экстракт клюквы по 1 капсуле в день, в период лечения и в течение 2 недель после его завершения, по сравнению с группой плацебо (90 %) ($p=0,058$). Тяжелый ПЛЦ развился у 30 % пациентов, принимавших экстракт клюквы, и 45 % – в группе плацебо ($p=0,30$) [52].

Однако Herst P. M. и соавт. не было выявлено статистически значимого уменьшения симптомов ПЛЦ в группах пациентов, принимавших экстракт клюквы и плацебо [53].

Гипербарическая оксигенация

Гипербарическая оксигенация (ГБО) способствует повышению парциального давления кислорода в крови при высоком давлении, создаваемом в барокамере, что

приводит к устранению тканевой гипоксии как одного из ключевых патогенетических звеньев ПЛЦ [54].

В исследовании Bologna E. и соавт. ГБО была единственным методом лечения ПЛЦ, при котором наблюдался клинический эффект [14].

В Кохрановском обзоре, объединившем результаты лечения 1071 пациента, отмечено, что данная методика может приводить к полному разрешению симптомов ПЛЦ [55].

Sarrió-Sanz P. и соавт. выявили полное разрешение симптомов ПЛЦ у 69,2%, а частичное – у 21,2% пациентов, которым проводилась ГБО; 73,5% из них оценили эффект от лечения как «очень хороший» и «хороший». Рецидивы отмечены у 15,4% пациентов в среднем в течение 40 мес наблюдения [56].

По данным Dellis A. и соавт., полный эффект от ГБО отмечен у 86,8% пациентов, частичный – у 13,2% [57]. Схожие результаты получены и в других исследованиях [58, 59].

В метаанализе Oscarsson N. и соавт., включающем 602 пациента, получивших ГБО, 84% имели полный или частичный регресс симптомов, лишь у 14% пациентов развился рецидив в среднем в течение 10 мес [60].

Недостатками данной лечебной опции являются низкая доступность и высокая стоимость.

Эндоурологические вмешательства

Они применяются для гемостаза и устранения гематомы мочевого пузыря. С этой целью предлагается применять энергию различных лазеров.

Ravi R. с этой целью был использован неодимовый YAG-лазер. Гемостатический эффект достигнут у 39 (93%) из 42 пациентов. В 5% случаев для его достижения потребовалось выполнение повторной фульгурации (в двух случаях гематурия купирована после третьего вмешательства). Осложнений и рецидивов в течение 14 мес наблюдения не было [61].

Talab S. S. и соавт. исследована эффективность калий-титанилфосфатного лазера. Гемостаз достигнут в 92% случаев. Безрецидивный период составил 11,8 мес. В 65% случаев эффект был достигнут после одной процедуры, в 25% – потребовались повторные вмешательства [62]. Схожие результаты получены Zhu J. и соавт. [63].

Martinez D. R. и соавт. описано успешное применение Green Light TM XPS лазера (40 Вт, волокно 3–4 мм) для лечения макрогематурии у пациентов с ПЛЦ [64].

В исследовании Sanguedolce F. и соавт. фульгурация с использованием так называемого низкоэнергетического монополярного режима (≤ 50 Гц) позволила купировать макрогематурию у 22 (61,1%) пациентов. В 6 случаях потребовалось ее повторное выполнение, а у 2 эффект был достигнут после третьей процедуры [16].

Цистэктомия

По данным Sanguedolce F. и соавт., цистэктомия потребовалась 6,25% [16], Gatsinga R. и соавт. – 5,8% [21], Sarrió-Sanz P. и соавт. – 9,6% пациентов [56]. В исследовании Bologna E. и соавт. цистэктомия выполнена 51 (1,95%) из 48713 пациентов [14].

Данная оргауноносящая операция при ПЛЦ выполняется по строгим показаниям: пациентам с профузным жизнеугрожающим кровотечением или выраженной дизурией, резистентным к консервативной терапии, а также пациентам с микроцистисом, как исходом длительно текущего и прогрессирующего ПЛЦ.

Профилактика

Критически важной целью профилактики ПЛЦ является снижение дозы облучения на мочевой пузырь, но не в ущерб онкологической эффективности. Пути реализации этой цели лежат в плоскости выбора приемлемых дозно-временных параметров облучения (на основании определения принадлежности к определенной группе риска рецидивирования), корректном формировании объема мишени и оптимального дозного планирования [65].

Из повседневной клинической практики необходимо исключить применение конвенционального облучения ЗНО органов малого таза, т.е. необходимо обеспечение конформной ЛТ с методиками IMRT/IGRT. Как представляется, решению задачи прецизионности радиотерапии способствует внедрение технологии Rapid Arc/VMAT (подвижное облучение под визуальным контролем с изменяющейся конфигурацией коллиматора и интенсивности пучков). При этом лучевая нагрузка на критические органы, в том числе нижние отделы мочевыводящего тракта, оценивается как более низкая.

На уровне обеспечения методологии облучения необходимо неукоснительное соблюдение правила «наполненного мочевого пузыря» при каждом сеансе ЛТ. Такой несложный прием позволяет значительно снизить лучевую нагрузку на орган риска.

Заключение

Несмотря на совершенствование оборудования для проведения ЛТ и внедрение современных ее методик, ПЛЦ остается одним из наиболее частых осложнений, развивающихся у пациентов, получающих данный вид лечения по поводу ЗНО малого таза.

На сегодняшний день нет единого стандарта лечения поздней лучевой токсичности мочевыделительной системы. Таким образом, поиск оптимального лечебного алгоритма у пациентов с ПЛЦ сохраняет свою актуальность, так же как и разработка эффективных методов его профилактики.

ГБО, внутривезикулярные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата, а также трансуретральная фульгурация остаются наиболее эффективными методами лечения лучевых повреждений мочевого пузыря.

Большинство публикаций по данной проблеме включают небольшое количество пациентов, а их результаты противоречивы, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Вклад авторов. Монаков Д. М. – концепция и дизайн исследования, поиски и анализ релевантных публикаций, написание рукописи статьи; Грицкевич А. А. – научное руководство исследованием, редактирование рукописи статьи; Зимовец О. М. – поиск публикаций по теме исследования; Богданов А. Б. – поиск и анализ публикаций по теме исследования; Кукош М. Ю. – концепция и дизайн исследования, написание рукописи статьи; Тер-Ованесов М. Д. – научное руководство исследованием, редактирование рукописи статьи.

Authors' contribution. Monakov D.M. – the concept and design of research, search and analysis of relevant publications, writing the manuscript of the article; Gritskovich A.A. – scientific management of the research, editing of the manuscript of the article; Zimovets O.M. – search for publications on the research topic; Bogdanov A.B. – search and analysis of publications on the research topic; Kukosh M. Yu. – concept and design research, editing of the manuscript of the article; Ter-Ovanesov M.D. – scientific management of research, editing of the manuscript of the article.

Список литературы / References

1. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/12_3 (дата обращения: 20.12.2024).
2. Prostate cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available on: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/12_3 (Cited 2024 Dec 12). (In Russ.).
3. NCCN guidelines version 1.2025. Prostate cancer. Available from: www.nccn.org/patients. Cited 2020 Dec 20.
4. EAU guidelines. Prostate cancer. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.
5. Lee V, An Y, Park HS, et al. Emergency department visits for radiation cystitis among patients with a prostate cancer history. *BJU Int*. 2022; 130 (2): 208–216. <https://doi.org/10.1111/bju.15650>
6. Crew JP, Jephcott CR, Reynard JM. Radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Eur Urol*. 2001; 40 (2): 111–23. <https://doi.org/10.1159/000049760>
7. Halperin E.C., Perez C.A., Brady L.W. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2008. 2106 p.
8. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; 3: IDCD001773.
9. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31 (5): 1341–6. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C)
10. Fuentes-Raspall R, Inoriza JM, Rosello-Serrano A, et al. Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: predictive factors and treatment results. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013; 18 (5): 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.05.006>
11. Detti B, Baki M, Becherini C, Saieva C, et al. High-dose intensity-modulated radiation therapy as primary treatment of prostate cancer: genitourinary/gastrointestinal toxicity and outcomes, a single-institution experience. *Radiat Med*. 2019; 124 (5): 422–431. <https://doi.org/10.1007/s11547-018-0977-1>
12. Anderson J.F., Swanson D.A., Levy L.B. et al. Urinary side effects and complications after permanent prostate brachytherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. *Urology*. 2009; 74 (3): 601–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.04.060>
13. Hebert KJ, Matta R, Fendereski K, et al. Genitourinary radiation injury following prostate cancer treatment: assessment of cost and health care system burden. *Urology*. 2023; 179: 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.03.056>
14. Бердичевский В.Б., Гутрова Е.И., Налетов А.А. и др. Радионуклидиндуцированный цистит. Современный взгляд на проблему. Академический журнал Западной Сибири. 2020; 16 (5 (88)): 45–47.
15. Berdichevsky V.B., Gutrova E.I., Nalefov A. A. and others. Radionuclide-induced cystitis. A modern view of the problem. *Academic Journal of Western Siberia*. 2020; 16 (5 (88)): 45–47. (In Russ.).
16. Bologna E, Licari LC, Franco A, et al. Incidence and management of radiation cystitis after pelvic radiotherapy for prostate cancer: analysis from a national database. *Urology*. 2024; 191: 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2024.04.035>
17. Lonergan PE, Baskin A, Greenberg SA, et al. The Long-term incidence and quality of life outcomes associated with treatment-related toxicities of external beam radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. 2023; 178: 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.05.012>
18. Sanguedolce F, Sancho Pardo G, et al. Radiation-induced haemorrhagic cystitis after prostate cancer radiotherapy: factors associated to hospitalization and treatment strategies. *Prostate Int*. 2021; 9 (1): 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.pri.2020.07.006>
19. Afonso-João D, Pacheco-Figueiredo L, Antunes-Lopes T, et al. Cumulative incidence and predictive factors of radiation cystitis in patients with localized prostate cancer. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2018; 42 (4): 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.06.009>
20. Makino K, Sato Y, Takenaka R, et al. Cumulative incidence and clinical risk factors of radiation cystitis after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Int*. 2023; 107 (5): 440–446. <https://doi.org/10.1159/000521723>
21. Doiron RC, Witten J, Rourke KF. The scope, presentation, and management of genitourinary complications in patients presenting with high-grade urethral complications after radiotherapy for prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2021; 15 (1): E6–E10. <https://doi.org/10.5489/cuaj.6599>
22. David RV, Islam A, Miller J, et al. Genitourinary toxicity after pelvic radiation: prospective review of complex urological presentations. *Asian J Urol*. 2024; 11 (4): 633–641. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2023.01.006>
23. Gatsinga R, Lim BJH, Kumar N, et al. Radiation-induced hemorrhagic cystitis in prostate cancer survivors: the hidden toll. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60 (11): 1746. <https://doi.org/10.3390/medicina60111746>
24. Li X, Shan L, Wang Q, et al. Comparison of chronic gastrointestinal and genitourinary toxicities between brachytherapy and external beam radiotherapy for patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Technol Health Care*. 2023; 31 (5): 357–372. <https://doi.org/10.3233/THC-236031>
25. Tward JD, Jarosek S, Chu H, et al. Time course and accumulated risk of severe urinary adverse events after high- versus low-dose-rate prostate brachytherapy with or without external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 95 (5): 1443–1453. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.047>
26. Gill S, Thomas J, Fox C, et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2011; 6: 145. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-145>
27. Сафронова Е.В. Оценка степени острой местной токсичности при лечении рака предстательной железы радикальным методом лучевой терапии с модуляцией интенсивности дозы при разных режимах фракционирования. *Онкологический журнал*. 2016; 10 (1 (37)): 55–58.
28. Safronova E. V. Assessment of the degree of acute local toxicity in the treatment of prostate cancer by radical radiation therapy with dose intensity modulation in different fractionation regimens. *Oncological Journal*. 2016; 10 (1 (37)): 55–58. (In Russ.).
29. Baskin A, Cowan JE, Braun A, et al. Long-term complications and health-related quality of life outcomes after radical prostatectomy with or without subsequent radiation treatment for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2023; 41 (10): 429.e9–429.e14. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.06.003>
30. Киреева Т.А., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А. и др. Оценка токсичности лечения при профилактическом облучении лимфатических узлов малого таза у больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022; 11 (2): 20–24.
31. Kireeva T. A., Gumenetskaya Yu. V., Biryukov V. A. and others. Assessment of the toxicity of treatment with prophylactic irradiation of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer at high risk of progression. *Oncology. P. A. Herzen Magazine*. 2022; 11 (2): 20–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221102120>
32. Sutani S, Ohashi T, Sakayori M, et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2015; 117 (2): 270–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.08.019>
33. Inokuchi H, Mizowaki T, Norihisa Y, et al. Correlation between urinary dose and delayed radiation cystitis after 78 Gy intensity-modulated radiotherapy for high-risk prostate cancer: a 10-year follow-up study of genitourinary toxicity in clinical practice. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017; 6: 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.09.005>
34. Shinde A, Li R, Han C, Frankel P, et al. Dosimetric predictors of genitourinary toxicity from a phase I trial of prostate bed stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2021; 11 (1): e90–e97. <https://doi.org/10.1016/j.pro.2020.06.004>
35. Сидорова С.А., Школьник М.И., Богомолов О.А. и др. Частота лучевых повреждений у больных раком предстательной железы, получивших комбинированное гормонотерапевтическое лечение после закрытия эпицистостомы. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2015; XXII (03): 51–53.
36. Sidorova S. A., Shkolnik M. I., Bogomolov O. A. and others. The frequency of radiation injuries in patients with prostate cancer who received combined hormone radiation treatment after epicycstostomy closure. *Scientific notes of Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2015; XXII (03): 51–53. (In Russ.).
37. Massi MC, Gasperoni F, Ieva F, et al. A deep learning approach validates genetic risk factors for late toxicity after prostate cancer radiotherapy in a REQUITE multi-national cohort. *Front Oncol*. 2020; 10: 541281. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.541281>
38. Шульмина Л.В., Михайлов В.Ф., Раева Н.Ф. и др. МикроРНК в крови пациентов с раком предстательной железы как возможный показатель ранних осложнений лучевой терапии. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2017; 57 (6): 598–607.
39. Shulmina L. V., Mikhailov V. F., Raeva N. F. and others. microRNAs in the blood of patients with prostate cancer as a possible indicator of early complications of radiation therapy. *Radiation biology. Radioecology*. 2017; 57 (6): 598–607. (In Russ.).
40. Коротков О.В., Короткова Л.И., Григорьев С.Г. Исследование рисков возникновения лучевых реакций у пациентов, получающих облучение органов малого таза. *Российский биотерапевтический журнал*. 2024; 23 (2): 69–77.
41. Korytkov O. V., Korytkova L. I., Grigoriev S. G. Investigation of the risks of radiation reactions in patients receiving pelvic radiation. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2024; 23 (2): 69–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-69-77>
42. Neckonoff E, Anderson CB. Advancements in understanding and managing radiation cystitis: a comprehensive review. *Curr Urol Rep*. 2024; 26 (1): 1. <https://doi.org/10.1007/s11934-024-01238-0>
43. Chargari C, Supiot S, Hennequin C, et al. Treatment of radiation-induced late effects: what's new? *Cancer Radiother*. 2020; 24 (6–7): 602–611. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.06.007>
44. Boström M, Kalm M, Eriksson Y, et al. A role for endothelial cells in radiation-induced inflammation. *Int J Radiat Biol*. 2018; 94 (3): 259–271. <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1431699>
45. Venkatesulu B, Mahadevan L, Aliru M. Radiation-induced endothelial vascular injury: a review of possible mechanisms. *JACC Basic Trans Science*. 2018; 3 (4): 563–572. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.01.014>
46. Стрельцова О.С., Моисеев А.А., Киселева Е.Б. и др. Оперативная прижизненная оценка состояния соединительной ткани мочевого пузыря в возможности прогнозирования тяжести лучевого поражения. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018; (4): 40–45.
47. Streltsova O. S., Moiseev A. A., Kiseleva E. B. and others. Operative lifetime assessment of the condition of the connective tissue of the bladder in the possibility of predicting the severity of radiation damage. *Experimental and clinical urology*. 2018; (4): 40–45. (In Russ.).
48. Бердичевский В.Б., Гутрова Е.И., Хилькевич С.В. и др. Клинико-морфологические особенности проявления хронического бактериального, лучевого и БЛЖ-индуцированного цистита. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2022; 17 (4 (100)): 22–25.
49. Berdichevsky V. B., Gutrova E. I., Khilkevich S. V. and others. Clinical and morphological features of the manifestation of chronic bacterial, radiation and BCG-induced cystitis. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2022; 17 (4 (100)): 22–25. (In Russ.).
50. Helissey C, Cavallero S, Mondot S, et al. Correlation between serum and urine biomarkers and the intensity of acute radiation cystitis in patients treated with radiation therapy for localized prostate cancer: Protocol for the Radiotoxicity Bladder Biomarkers (RABBIO) study. *JMIR Res Protoc*. 2023; 12: e38362. <https://doi.org/10.2196/38362>

42. Mezzani L, Deutsch E, Mondini M. Macrophages in radiation injury: a new therapeutic target. *Oncotarget*. 2018; 7 (10): e1494488. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1494488>
43. Foro P, Algara M, Lozano J, et al. Relationship between radiation-induced apoptosis of T lymphocytes and chronic toxicity in patients with prostate cancer treated by radiation therapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88 (5): 1057–1063. [https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.002.S0360-3016 \(14\) 00005-4](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.002.S0360-3016 (14) 00005-4)
44. Zwaans BMM, Nicolai HE, Chancellor MB, et al. Prostate cancer survivors with symptoms of radiation cystitis have elevated fibrotic and vascular proteins in urine. *PLoS One*. 2020; 15 (10): e0241388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241388>
45. Zwaans BMM, Bartolone SN, Chancellor MB, et al. Altered angiogenic growth factors in urine of prostate cancer survivors with radiation history and radiation cystitis. *Urology*. 2018; 120: 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.07.025>
46. Lojanapivat B, Sripralakit S, Soonthornphan S, et al. Intravesical formalin instillation with a modified technique for controlling haemorrhage secondary to radiation cystitis. *Asian J Surg*. 2002; 25 (3): 232–5. [http://doi.org/10.1016/S1015-9584 \(09\) 60181-0](http://doi.org/10.1016/S1015-9584 (09) 60181-0)
47. Терехов О.В., Пасов В.В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря. Эффективная фармакоотерапия. 2014; (32): 26–31. TerTerekhov O.V., Pasov V.V. Treatment of late radiation injuries of the bladder. *Effective pharmacotherapy*. 2014; (32): 26–31. (In Russ.).
48. Redorta JP, Sanguedolce F, Pardo GS, et al. Multicentre International Study for the Prevention with iAURil of Radio-induced Cystitis (MISTIC): a randomised controlled study. *Eur Urol Open Sci*. 2021; 26: 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2021.01.016>
49. Gacci M, Saleh O, Giannesi C, et al. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study. *BMC Urol*. 2015; 15: 65. <https://doi.org/10.1186/s12894-015-0046-1>
50. Кульченко Н.Г. Медикаментозное лечение осложнений после лучевой терапии. Исследования и практика в медицине. 2018; 5 (1): 52. Kulchenko N.G. Medical treatment of complications after radiation therapy. *Research and practice in medicine*. 2018; 5 (1): 52. (In Russ.).
51. Каприн А.Д., Титова В.А., Иванов С.А. и др. Системная и интратрипуриная озонотерапия при циститах после радикальной лучевой терапии и комплексного лечения злокачественных опухолей малого таза. Онкоурология. 2006; (4): 35–37. Kaprin A.D., Titova V.A., Ivanov S.A. and others. Systemic and intravesical ozone therapy for cystitis after radical radiation therapy and complex treatment of malignant tumors of the small pelvis. *Oncourology*. 2006; (4): 35–37. (In Russ.).
52. Hamilton K, Bennett NC, Purdie G, et al. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo-controlled pilot study. *Support Care Cancer*. 2015; 23(1): 95–102. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2335-8>
53. Herst PM, Aumata A, Sword V, et al. Cranberry capsules are not superior to placebo capsules in managing acute non-haemorrhagic radiation cystitis in prostate cancer patients: a phase III double blinded randomised placebo controlled clinical trial. *Radiother Oncol*. 2020; 149: 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.006>
54. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Митрохин А.А. и др. Гипербарическая оксигенация в лечении поздних постлучевых циститов. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; (2): 73–77. Laurent O.B., Sinyakova L.A., Mitrokhin A.A. and others. Hyperbaric oxygenation in the treatment of late post-radiation cystitis. *Experimental and clinical urology*. 2010; (2): 73–77. (In Russ.).
55. Lin ZC, Bennett MH, Hawkins GC, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 15; 8 (8): CD005005. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005005.pub5>
56. Sarrió-Sanz P, Sanchez-Caballero L, Martínez-Cayuelas L, et al. Efficacy, tolerance and predictors of response to the treatment with hyperbaric oxygen therapy for patients with hemorrhagic radiation cystitis. *Arch Esp Urol*. 2022; 75 (4): 354–360. <https://doi.org/10.56434/j.arch.esp.urol.20227504.50>
57. Dellis A, Papatsoris A, Kalentzos V, et al. Hyperbaric oxygen as sole treatment for severe radiation-induced haemorrhagic cystitis. *Int Braz J Urol*. 2017; 43 (3): 489–495. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0451>
58. Gaio-Lima C, Castedo J, Cruz M, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radiation lesions. *Clin Transl Oncol*. 2022; 24 (12): 2466–2474. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02892-x>
59. Cardinal J, Slade A, McFarland M, et al. Scoping review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Curr Urol Rep*. 2018; 19 (6): 38. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0790-3>
60. Oscarsson N, Müller B, Rosén A, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2–3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (11): 1602–1614. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045 \(19\) 30494-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045 (19) 30494-2)
61. Ravi R. Endoscopic neodymium: YAG laser treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Lasers Surg Med*. 1994; 14 (1): 83–7. <https://doi.org/10.1002/lsm.1900140116>
62. Talab SS, McDougal WS, Wu CL, et al. Mucosa-sparing, KTP laser coagulation of submucosal telangiectatic vessels in patients with radiation-induced cystitis: a novel approach. *Urology*. 2014; 84 (2): 478–83. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.03.029>
63. Zhu J, Xue B, Shan Y, et al. Transurethral coagulation for radiation-induced hemorrhagic cystitis using Greenlight™ potassium-titanyl-phosphate laser. *Photomed Laser Surg*. 2013; 31 (2): 78–81. <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3396>
64. Martínez DR, Ercole CE, Lopez JG, et al. A novel approach for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with the GreenLight™ XPS Laser. *Int Braz J Urol*. 2015; 41 (3): 584–7. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538>
65. Principles and Practice of Radiation Oncology (seventh edition) / eds. E.C. Halperin, D.E. Wazer, C.A. Perez, L.W. Brady. Wolters Kluwer, Philadelphia; 2019. Chapter 69–70. P. 1560–1622.

Статья поступила / Received: 22.01.2025

Получена после рецензирования / Revised: 24.02.2025

Принята в печать / Accepted: 04.03.2025

Сведения об авторах

Монаков Дмитрий Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкоурологии¹, доцент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии². E-mail: gvgk-monakov@mail.ru. РИНЦ Author ID 995385. ORCID: 0000-0002-9676-1802

Кукош Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии², старший научный сотрудник³, врач-онколог⁴. E-mail: manja70@inbox.ru. РИНЦ AuthorID 824956. ORCID: 0000-0001-6481-1724

Зимовец Оксана Михайловна, клинический ординатор по специальности «урология»¹. E-mail: zimovetsom@mail.ru

Гришкевич Александр Анатольевич, д.м.н., зав. отделением онкоурологии и урологии¹, проф. кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии². E-mail: grekaa@mail.ru. РИНЦ AuthorID:816947. ORCID: 0000-0002-5160-925x

Богданов Андрей Борисович, к.м.н., врач-уролог урологического отделения³; доцент кафедры урологии и хирургической андрологии⁶. E-mail: bogdanovab@btkinmoscow.ru. РИНЦ AuthorID 742456. ORCID: 0000-0001-5347-8364

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии². E-mail: termd@yandex.ru. РИНЦ AuthorID 698259. ORCID: 0000-0002-0042-1150

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

⁴ ООО «МЕЛАНОМА ЮНИТ», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Автор для переписки: Монаков Дмитрий Михайлович. E-mail: gvgk-monakov@mail.ru

Для цитирования: Монаков Д. М., Кукош М. Ю., Зимовец О. М., Гришкевич А. А., Богданов А. Б., Тер-Ованесов М. Д. Лучевые повреждения мочевого пузыря при раке предстательной железы: обзор литературы. Медицинский алфавит. 2025; (14): 31–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-31-37>

About authors

Monakov Dmitry M., PhD Med, senior researcher¹, associate professor at Dept of urology and surgical nephrology with a course in oncology².

E-mail: gvgk-monakov@mail.ru. RSCI Author ID 995385. ORCID: 0000-0002-9676-1802

Kukosh Maria Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Hematology², senior researcher³, medical oncologist⁴. E-mail: manja70@inbox.ru. RINCC AuthorID 824956. ORCID: 0000-0001-6481-1724

Zimovets Oksana M., resident in the specialty “Urology”¹. E-mail: zimovetsom@mail.ru

Gritskovich Alexandr A., DM Sci (habil.), head of Dept of oncology and urology¹, professor at Dept of Urology and Surgical Nephrology with a Course in Oncology². E-mail: grekaa@mail.ru. RSCI Author 816947. ORCID: 0000-0002-5160-925x

Bogdanov Andrey B., PhD Med, urologist at Urology Dept³, associate professor at Dept of Urology and Surgical Andrology⁶. E-mail: bogdanovab@btkinmoscow.ru. RSCI Author 742456. ORCID: 0000-0001-5347-8364

Ter-Ovanesov Mikhail D., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Oncology and Hematology². E-mail: termd@yandex.ru. РИНЦ AuthorID 698259. ORCID: 0000-0002-0042-1150

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

³ Medical Radiological Scientific Center named after A.F. Tsyba – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

⁴ MELANOMA UNIT CLC, Moscow, Russia

⁵ Russia Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow, Russia

⁶ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Monakov Dmitry M. E-mail: gvgk-monakov@mail.ru

For citation: Monakov D. M., Kukosh M. Yu., Zimovets O. M., Gritskovich A. A., Bogdanov A. B., Ter-Ovanesov M. D. Late urinary toxicity following radiation in prostate cancer: literature review. *Medical alphabet*. 2025; (14): 31–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-31-37>



Роль стромально-васкулярной жировой фракции в сочетании с аутологичной трансплантацией жировой ткани при реконструкции после хирургического лечения рака молочной железы

Ш. Ван¹, М. П. Баранова¹, С. Кун², Ц. Чжан³, А. В. Кулага¹, В. Е. Пономарев¹, Ц. Чжоу⁴, Т. В. Хоробрых¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Онкологическая больница Китайской академии медицинских наук, Пекин, Китайская Народная Республика

³ Филиальная больница Уси Нанкинского университета китайской медицины, Уси, Китайская Народная Республика

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы – наиболее распространенное онкологическое заболевание среди женщин. Хирургическое лечение часто требует последующей реконструкции, однако использование имплантов может приводить к рубцовым деформациям, дефициту мягких тканей и асимметрии. Перспективным методом коррекции этих осложнений является аутологичная трансплантация жировой ткани (АТЖТ), обогащенная стромально-васкулярной фракцией (СВЖФ).

Цель. Оценка эффективности АТЖТ с СВЖФ в улучшении качества рубцов, коррекции дефектов и сохранности объема трансплантата при гибридной реконструкции молочной железы.

Материалы и методы. В работу включены 38 больных I–III стадий раком молочной железы, находившиеся на обследовании и лечении в Университетской клинической больнице № 4 (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва). После проведенного хирургического лечения (радикальная мастэктомия или радикальная резекция) пациентки разделены на группу СВЖФ (n=18) и контрольную группу (n=20). Оценка проводилась через 3, 6 и 12 месяцев по критериям: толщина жирового слоя, качество рубцов (шкала POSAS) и коррекция асимметрии.

Результаты. В группе СВЖФ сохранность объема жира через 6 месяцев составила $1,4 \pm 0,2$ см против $1,0 \pm 0,2$ см в контрольной группе ($p < 0,05$). Осложнений не отмечено.

Заключение. АТЖТ, обогащенная СВЖФ, улучшает долговременные результаты реконструкции, что подтверждает ее роль в качестве адъювантного метода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, стромально-васкулярная фракция, аутологичная трансплантация жира, гибридная реконструкция, выживаемость жирового трансплантата, качество рубцов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The additional role of stromal vascular fraction combined with autologous fat grafting in reconstruction following surgical treatment of breast cancer

Sh. Wang¹, M. P. Baranova¹, X. Kong², J. Zhang³, A. V. Kulaga¹, V. E. Ponomarev¹, Z. Zhou⁴, T. V. Khorobrykh¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² National Cancer Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China

³ Affiliated Wuxi Hospital Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi, China

⁴ I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Breast cancer remains the most prevalent oncological disease among women. Surgical treatment often requires subsequent reconstruction, but implant-based approaches can lead to scar deformities, soft tissue deficiency, and asymmetry. Autologous fat grafting enhanced with stromal vascular fraction represents a promising solution for correcting these complications.

Objective. This study aimed to evaluate the efficacy of stromal vascular fraction-enriched autologous fat grafting in improving scar quality, correcting tissue defects, and maintaining graft volume in hybrid breast reconstruction.

Materials and methods. The study enrolled 38 patients with stage I–III breast cancer who were evaluated and treated at University Clinical Hospital No. 4 (Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow). Following surgical intervention (radical mastectomy or breast-conserving surgery with radical resection), participants were divided into a stromal vascular fraction group (n=18) and control group (n=20). Evaluations at 3, 6, and 12 months assessed adipose layer thickness, scar quality using the POSAS scale, and degree of asymmetry correction.

Results. The stromal vascular fraction group demonstrated significantly better fat graft retention at 6 months (1.4 ± 0.2 cm versus 1.0 ± 0.2 cm in controls, $p < 0.05$). No procedure-related complications were observed in either group.

Conclusion. Our findings indicate that stromal vascular fraction-enriched autologous fat grafting improves long-term reconstruction outcomes, supporting its use as an effective adjuvant technique in breast reconstruction.

KEYWORDS: breast cancer, stromal vascular fraction, autologous fat grafting, hybrid reconstruction, fat graft survival, scar quality.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак молочной железы продолжает занимать лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женщин во всем мире, оставаясь одной из основных причин онкологической смертности в этой популяции [1]. Хирургическое лечение, включающее как мастэктомию, так и органосохраняющие операции, остается золотым стандартом, однако часто приводит к значительным физическим и психологическим последствиям [2]. В этом контексте реконструктивные вмешательства, направленные не только на восстановление анатомической формы молочной железы, но и на улучшение качества жизни пациенток, приобретают особую важность [3].

Среди современных реконструктивных методик аутологичная трансплантация жировой ткани (АТЖТ) занимает особое место благодаря своей биосовместимости, минимальной инвазивности и способности достигать естественных эстетических результатов. Однако клиническое применение этого метода ограничивается значительной вариабельностью показателей резорбции трансплантата, что отражается в противоречивых данных различных исследований [4].

Для преодоления этих ограничений предложено использование стромально-васкулярной фракции (СВЖФ) – гетерогенной клеточной популяции, содержащей мезенхимальные стромальные клетки, эндотелиальные предшественники и иммунокомпетентные клетки [5, 6]. Многочисленные исследования подтверждают, что СВЖФ существенно улучшает выживаемость жирового трансплантата за счет трех ключевых механизмов: стимуляции ангиогенеза через секрецию VEGF и bFGF [7], активации адипогенеза [8] и модуляции воспалительного ответа [9].

Особый интерес представляют CD 34+ стромальные клетки, демонстрирующие уникальную устойчивость к ишемии и сохраняющие жизнеспособность до двух недель после трансплантации [9]. Эти клетки не только участвуют в ремоделировании трансплантата, но и обладают выраженным иммуномодулирующим потенциалом, снижая уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6) и повышая экспрессию противовоспалительных маркеров (CD 163, CD 206) [9–10].

Клинические исследования подтверждают эффективность СВЖФ-обогащенной АТЖТ. По данным Gentile и соавт. [11], через 12 месяцев после операции пациентки, получавшие СВЖФ, демонстрировали на 24% более высокую сохранность объема трансплантата по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что многочисленные исследования не выявили повышения риска рецидива РМЖ при использовании этой технологии [12, 13].

Целью нашего исследования является комплексная оценка эффективности СВЖФ-обогащенной АТЖТ при гибридной реконструкции молочной железы у пациенток после хирургического лечения РМЖ. В фокусе исследования находится влияние методики на качество послеоперационных рубцов, коррекцию локальных фиброзных дефектов и асимметрии молочных желез, а также ее потенциал в профилактике таких осложнений, как болезненность, связанная с натяжением мягких тканей, пальпируемость и визуализация контуров

имплантата, обусловленные ограниченными размерами кожного лоскута и истончением тканей после оперативного вмешательства. Дополнительно проводится оценка влияния данного подхода на сохранность объема пересаженного жирового трансплантата в динамике.

Методы

Дизайн исследования и отбор пациентов

Проведено ретроспективное исследование, в которое включены 38 больных раком молочной железы I–III стадий. Хирургическое лечение проведено в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы с последующей реконструкцией имплантами в период с 2022 по 2025 г. на базе отделения опухолей молочной железы и кожи Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва).

Все пациентки находились в стадии клинической ремиссии продолжительностью не менее 6 месяцев и не получали химиотерапию или лучевую терапию на момент проведения аутологичной трансплантации жировой ткани (АТЖТ). Критериями исключения являлись неполные медицинские данные, активный рецидив опухоли или наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет в стадии декомпенсации, системные заболевания соединительной ткани).

Пациентки были разделены на две группы методом стратифицированной рандомизации с учетом возраста и объема резекции: основная группа (группа СВЖФ, $n=18$), в которой проводилась АТЖТ, обогащенная стромально-васкулярной фракцией (СВЖФ), и контрольная группа ($n=20$), где использовалась стандартная аутологичная трансплантация жировой ткани без добавления СВЖФ. Средний возраст пациенток составил $46,4 \pm 7,2$ года в основной группе и $45,9 \pm 8,0$ года в контрольной группе.

Хирургическая методика

Забор жировой ткани для приготовления СВЖФ выполняли преимущественно из передней брюшной стенки после предварительной тумесцентной инфильтрации раствором Кляйна следующего состава: 200 мл холодного 0,9% физиологического раствора с добавлением 0,5 мл адреналина (0,1 мг/мл) и 200 мл новокаина (0,5 мг/мл). Данный состав обеспечивал эффективную местную анестезию, уменьшал интраоперационную кровоточивость и снижал травматизацию тканей.

Липосакцию проводили атравматично с помощью канюли диаметром 2–3 мм, соединенной с 50 мл шприцем под вакуумом 0,5 атм. Полученный аспират подвергали центрифугированию при 3000 об/мин в течение 3 минут при температуре +4 °C (центрифуга Eppendorf 5810R) с последующим удалением верхнего (масляного) и нижнего (инфильтрат и эритроцитарная масса) слоев. Альтернативным методом очистки являлось гравитационное отстаивание в течение 15 минут при комнатной температуре.

Очищенную жировую ткань подвергали механической гомогенизации путем 30–40 циклов переливания между двумя 20 мл шприцами через трехходовой кран Luer-Lock. Этот процесс обеспечивал разрушение адипоцитов и высвобождение компонентов СВЖФ, включая фрагменты внеклеточного матрикса, периваскулярные клетки и эле-

менты сосудистого русла. Полученную эмульсию последовательно фильтровали через стерильные нейлоновые фильтры с диаметром пор 600 и 400 мкм для выделения стромально-васкулярной фракции.

Готовую СВЖФ смешивали с очищенной жировой тканью в соотношении 1:5 (объем/объем) или вводили отдельно в зоны рубцовых изменений, участки фиброза и контурные дефекты. Трансплантацию выполняли с использованием канюли 1,2 мм с ретроградным введением жира малыми порциями (не более 0,1 мл на проход) в подкожную клетчатку и подлежащие ткани. Средний объем трансплантированной жировой ткани составил 120 ± 25 мл на процедуру.

Оценка результатов

Качество послеоперационных рубцов оценивали с использованием стандартизированной шкалы POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale), которая включает комплексную оценку параметров рубца как врачом-исследователем (объективная часть), так и пациентом (субъективная часть). Шкала учитывала такие показатели, как васкуляризация, пигментация, толщина, рельеф, площадь рубца, а также субъективные ощущения пациента (зуд, боль, ограничение функции). Применение данной шкалы позволило получить стандартизированную количественную оценку состояния рубцовых тканей с учетом как объективных клинических характеристик, так и субъективного восприятия пациента.

Динамику коррекции локальных тканевых дефектов и сохранность объема трансплантированного жира оценивали путем серийных клинических измерений толщины жировой ткани в стандартных точках с использованием ультразвукового исследования (аппарат Mindray M7 с линейным датчиком 12 МГц) через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Измерения проводили в трех анатомически стандартизированных точках для каждой реконструированной молочной железы, что обеспечивало надежный мониторинг изменений объема трансплантата и объективную оценку эффективности лечения.

Статистический анализ

Все количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения показателей между группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок

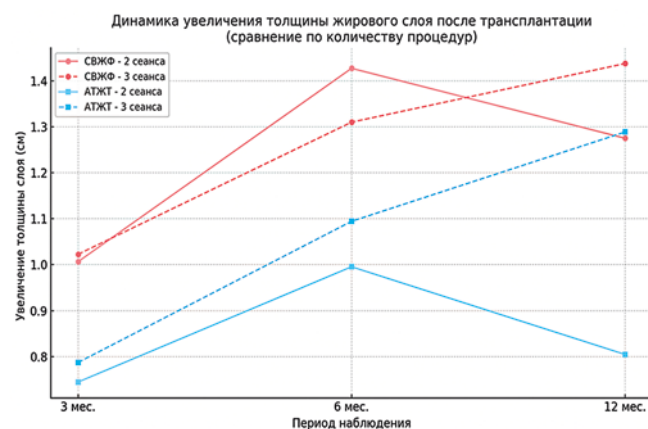


Рисунок 1. Динамика увеличения толщины жирового слоя после трансплантации (сравнение по количеству процедур)

(при нормальном распределении) или непараметрический критерий Манна – Уитни (при отклонении от нормального распределения). Статистическую значимость различий определяли при $p < 0,05$. Все расчеты выполняли с использованием программного пакета SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

Результаты

Демографические и исходные характеристики пациентов

В исследование включены 38 пациенток, рандомизированных на две сопоставимые по основным параметрам группы: основную группу (СВЖФ, $n=18$) и контрольную группу (АТЖТ, $n=20$). Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст в основной группе составил $46,4 \pm 7,2$ года (диапазон 34–57 лет), в контрольной группе – $45,9 \pm 8,0$ года (диапазон 33–59 лет). В основной группе курящими были 1 пациентка (5,6%), в контрольной – 2 пациентки (10%), что не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$). Среднее количество процедур трансплантации жировой ткани составило $2,2 \pm 0,4$ в группе СВЖФ и $2,4 \pm 0,5$ в контрольной группе ($p = 0,21$).

Выживаемость жирового трансплантата

Динамика сохранности трансплантированного жира оценивалась по изменению толщины жирового слоя через 3, 6 и 12 месяцев после первой процедуры (рис. 1). Через 3 месяца наблюдения среднее увеличение толщины жирового слоя в группе СВЖФ составило $1,01 \pm 0,17$ см, что было статистически значимо выше ($p = 0,003$), чем в контрольной группе ($0,76 \pm 0,11$ см). Через 6 месяцев разрыв между группами увеличился: $1,40 \pm 0,20$ см в группе СВЖФ против $1,03 \pm 0,18$ см в контроле ($p = 0,001$). Через 12 месяцев наблюдения сохранялась значимая разница: $1,31 \pm 0,15$ см в основной группе против $0,97 \pm 0,23$ см в контрольной ($p = 0,002$).

В основной группе 4 пациентки (22,2%) перенесли три сеанса трансплантации со средним объемом вводимого жира при третьей процедуре $110,0 \pm 11,0$ мл. В контрольной группе три процедуры выполнены 7 пациенткам (35,0%) со средним объемом $118,4 \pm 10,7$ мл. Различия по количеству процедур и объему вводимого жира между группами были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Отдельный анализ показал негативное влияние курения на результаты трансплантации. В группе СВЖФ среднее увеличение толщины жирового слоя через 12 месяцев у курящих пациенток составило 1,10 см против 1,32 см у некурящих (разница 0,22 см). В контрольной группе этот эффект был более выражен: 0,64 см у курящих против 1,01 см у некурящих (разница 0,38 см). Таким образом, курение оказывает статистически значимое отрицательное влияние на долгосрочную сохранность трансплантата ($p = 0,04$), особенно выраженное в группе без использования СВЖФ.

Результат статистического анализа

Анализ данных увеличения толщины жировой ткани

Проверка нормальности распределения данных с использованием критерия Шапиро – Уилка показала отклонение от нормального распределения ($p < 0,05$). В связи с этим для сравнения групп был применен непараметрический критерий Манна – Уитни, который выявил статистически значимые различия между группами ($p = 0,000257$). Хотя t-критерий Стьюдента показал еще более значимую

разницу ($p=0,00002$), его результаты считаются менее надежными из-за нарушения предположения о нормальности распределения.

Анализ изменений оценок по шкале POSAS

Проверка нормальности распределения оценок по шкале POSAS с помощью критерия Шапиро – Уилка подтвердила соответствие нормальному распределению ($p>0,05$) как в группе СВЖФ, так и в контрольной группе. Средний балл по шкале POSAS в группе СВЖФ увеличился с $2,25\pm 0,18$ до операции до $3,82\pm 0,22$ через 12 месяцев наблюдения. В контрольной группе аналогичные показатели составили $2,33\pm 0,20$ и $4,01\pm 0,25$ соответственно. Парный t-критерий показал статистически значимое улучшение в обеих группах (группа СВЖФ: $p=2,55\times 10^{-11}$; контрольная группа: $p=3,30\times 10^{-10}$).

Динамика изменений оценок POSAS демонстрировала постепенное улучшение с течением времени. Наибольший прогресс отмечался у пациентов, получивших три процедуры трансплантации. Различия между группами через 12 месяцев наблюдения не достигли статистической значимости ($p=0,078$), что может быть связано с недостаточным объемом выборки.

На рисунке 3 представлены траектории изменений стандартизованных оценок POSAS для обеих групп. Сплошная розовая линия отражает динамику в группе СВЖФ, демонстрируя более выраженное и стабильное улучшение по сравнению с контрольной группой (пунктирная синяя линия). Для визуализации данных были применены методы стандартизации (Z-преобразование), винсоризации (исключение выбросов за пределами 5-го и 95-го перцентилей) и LOESS-сглаживания (параметр сглаживания $\text{span} = 0,5$).

Осложнения

На протяжении всего исследования в обеих группах не было зафиксировано ни одного случая серьезных осложнений, включая инфекционные процессы или жировой некроз, требующие повторного хирургического вмешательства. Также отсутствовали какие-либо тяжелые локальные или системные реакции, связанные с применением как СВЖФ, так и стандартной методики липофилинга. Эти данные подтверждают высокий профиль безопасности и хорошую переносимость аутологичной трансплантации жировой ткани, обогащенной СВЖФ, у пациенток после хирургического лечения рака молочной железы.

Обсуждение

На основании результатов нашего исследования и данных литературы можно заключить, что применение стромально-васкулярной фракции (СВФ) достоверно улучшает качество рубцовых изменений [14–17] и повышает жизнеспособность жирового трансплантата [5, 8, 18, 19]. Эффективность СВФ обусловлена ее уникальными биологическими свойствами, реализуемыми преимущественно через паракринные механизмы. Клеточные компоненты СВФ секретируют широкий спектр биологически активных молекул, создающих оптимальные условия для выживания и интеграции трансплантата. Ключевым аспектом является стимуляция ангиогенеза из существующей сосудистой сети, что обеспечивает адекватное кровоснабжение пересаженной ткани. Параллельно наблюдаются активация репаративных процессов, снижение воспалительной реакции и улучшение условий для долгосроч-



Рисунок 2. Сравнение увеличения толщины жирового слоя у курящих и некурящих пациентов

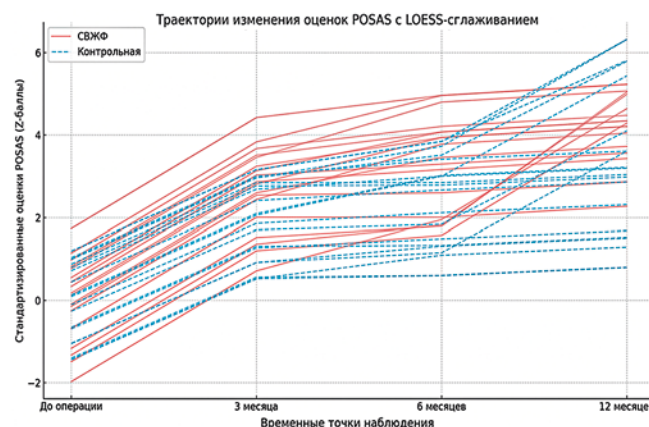


Рисунок 3. Траектория изменения оценок POSAS с LOESS-сглаживанием

ной приживаемости трансплантата. В результате формируется стабильная жизнеспособная жировая ткань с минимальным риском резорбции в отдаленном периоде [7].

Экспериментальное исследование Zhu и соавт. [20] на мышиной модели продемонстрировало, что СВФ достоверно повышает выживаемость жировых трансплантатов за счет комплексного воздействия на сосудистую сеть и воспалительный ответ. Введение СВФ приводило к увеличению плотности сосудов, индукции противовоспалительного фенотипа M2 макрофагов, снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) и повышению концентрации противовоспалительного IL-10. Эти изменения создают благоприятную микросреду для интеграции и сохранения трансплантата, подтверждая перспективность клинического применения СВФ при аутологичной трансплантации жира.

Наши данные согласуются с результатами других исследований, показывая, что многократное введение малых объемов аутологичной жировой ткани снижает риск осложнений (жировой некроз, инфекции, кальцификация), улучшает выживаемость трансплантата и повышает удовлетворенность пациентов [21–24].

Клиническая значимость полученных результатов заключается в перспективе широкого внедрения технологии липофилинга с СВФ в реконструктивную хирургию молочной железы, что требует разработки унифицированных международных стандартов. Однако наше исследование имеет ограничения: одноцентровой дизайн, относительно небольшая выборка

и ограниченный срок наблюдения. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на проведении многоцентровых рандомизированных исследований с увеличенной выборкой и более длительным периодом наблюдения, а также на стандартизации протоколов получения и применения СВФ.

Заключение

Аутологичная трансплантация жировой ткани, обогащенной стромально-васкулярной фракцией, представляет собой перспективный метод, позволяющий значительно улучшить результаты реконструкции молочной железы. Основными преимуществами методики являются высокая степень сохранности трансплантата, значительное улучшение качества рубцовых тканей, минимальная инвазивность и короткий восстановительный период. Особую ценность данный подход представляет для пациенток после радикального лечения рака молочной железы, позволяя достичь оптимальных эстетических результатов при минимальном риске осложнений и максимальном сохранении качества жизни.

Список литературы / References

- Zhang Y, Liu S, Li J, et al. Global burden of female breast cancer: new estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN. *Journal of the National Cancer Center*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2025.02.002>
- Andersen IS, Jensen DMR, Grosen K, et al. Body image and psychosocial effects in women after treatment of breast cancer: A prospective study. *Am J Surg*. 2024; 237: 115895. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2024.115895>
- Roy N, Downes MH, Ibelli T, et al. The psychological impacts of post-mastectomy breast reconstruction: a systematic review. *Ann Breast Surg*. 2024; 8. <https://doi.org/10.21037/abs-23-33>
- Shih L, Davis MJ, Winocour SJ. The Science of Fat Grafting. *Semin Plast Surg*. 2020; 34 (1): 5-10. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402073>
- Wufuer M, Chai TH, Najmiddinov B, et al. Improving Facial Fat Graft Survival Using Stromal Vascular Fraction-Enriched Lipotransfer: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Plast Reconstr Surg*. 2024; 153 (4): 690e-700e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000010625>
- Ramakrishnan VM, Boyd NL. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018; 24 (4): 289-299. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2017.0061>
- Zakhari JS, Zabanick J, Gettler B, Williams SK. Vascuogenic and angiogenic potential of adipose stromal vascular fraction cell populations in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2018; 54 (1): 32-40. <https://doi.org/10.1007/s11626-017-0213-7>

- Sheng L, Zhang Z, Fang Y, et al. The Synergetic Roles of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Extracellular Matrix (ECM) on Fat Graft Retention in Nude Mice. *Dermatologic Therapy*. 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/4200312>
- Dong Z, Peng Z, Chang Q, Lu F. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of nonvascularized adipose transplantation. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080364>
- Cai W, Yu LD, Tang X, Shen G. The Stromal Vascular Fraction Improves Maintenance of the Fat Graft Volume: A Systematic Review. *Ann Plast Surg*. 2018; 81 (3): 367-371. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001589>
- Gentile P, Orlandi A, Sciolli MG, et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl Med*. 2012; 1 (4): 341-351. <https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0065>
- Calabrese C, Kothari A, Badyak S, et al. Oncological safety of stromal vascular fraction enriched fat grafting in two-stage breast reconstruction after nipple sparing mastectomy: long-term results of a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22 (15): 4768-4777. <https://doi.org/10.26355/eurrev.201808.15610>
- Mazur S, Zolocińska A, Siennicka K, et al. Safety of adipose-derived cell (stromal vascular fraction - SVF) augmentation for surgical breast reconstruction in cancer patients. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27 (8): 1085-1090. <https://doi.org/10.17219/acem/70798>
- Mbiine R, Wanyenger M, Kiwanuka N, et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) in scar treatment among patients with keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis of current practices and outcomes. *Am J Stem Cells*. 2023; 12 (5): 98-111. PMID: 38213639; PMCID: PMC10776342.
- Vriend L, van Dongen JA, Pijsse A, et al. Stromal vascular fraction-enriched fat grafting as treatment of adherent scars: study design of a non-randomized early phase trial. *Trials*. 2022; 23 (1): 575. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06514-3>
- Kwon H, Lee S, Kim J, Song SH. Efficacy and safety of stromal vascular fraction on scar revision surgery: a prospective study. *J Dermatolog Treat*. 2023; 34 (1): 2171260. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2171260>
- Rong X, Tang J, Yang J, et al. Immediate SVF-Gel Injection Reduced Incision Scar Formation: A Prospective, Double-Blind, Randomized, Self-control Trial. *Aesthetic Plast Surg*. 2024; 48 (16): 3147-3153. <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04126-7>
- Roshdy OH, Abdallah WI, Farid CI, et al. Stromal vascular fraction improves the durability of autologous fat temple augmentation-A split-face randomized study using ultrasound biomicroscopy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022; 75 (6): 1870-1877. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2021.12.005>
- Gentile P, Sciolli MG, Orlandi A, Cervelli V. Breast Reconstruction with Enhanced Stromal Vascular Fraction Fat Grafting: What Is the Best Method? *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015; 3 (6): e406. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000285>
- Zhu M, Xue J, Lu S, et al. Anti-inflammatory effect of stromal vascular fraction cells in fat transplantation. *Exp Ther Med*. 2019; 17 (2): 1435-1439. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7082>
- Maione L, Vinci V, Klingner M, et al. Autologous fat graft by needle: analysis of complications after 1000 patients. *Ann Plast Surg*. 2015; 74 (3): 277-280. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000050>
- Mu DL, Luan J, Mu L, Xin MQ. Breast augmentation by autologous fat injection grafting: management and clinical analysis of complications. *Ann Plast Surg*. 2009; 63 (2): 124-127. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318189a98a>
- Lalozze J, Varin A, Gilhodes J, et al. Cell-assisted lipotransfer: Friend or foe in fat grafting? Systematic review and meta-analysis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018; 12 (2): e1237-e1250. <https://doi.org/10.1002/term.2524>
- Xiong C, Chen Y, Xu Y, et al. A review of complications of polyacrylamide hydrogel injection. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2023; 5 (2): 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.cjprs.2022.11.003>

Статья поступила / Received: 05.06.2025

Получена после рецензирования / Revised: 08.06.2025

Принята в печать / Accepted: 11.06.2025

Сведения об авторах

Шовэнь Ван, аспирант кафедры факультетской хирургии № 2 имени Г.И. Лукомского¹. E-mail: drshuowen@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8514-0824

Баранова Мадина Петровна, к.м.н., зав. отделением опухолей молочной железы и кожи Университетской клинической больницы № 4¹. E-mail: baranova_m_p@staff.sechenov.ru. ORCID: 0009-0008-3499-7490

Сяньи Кун, д.м.н., ведущий врач, проф. отделения хирургии молочной железы². E-mail: kongxiangyikxy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8209-042X

Цзюнь Чжан, к.м.н., проф., зав. отделением молочной железы и щитовидной железы³. E-mail: 906411781@qq.com. ORCID: 0000-0002-6015-9561

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач отделения опухолей молочной железы и кожи¹. E-mail: roncspine@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8083-8345

Пономарев Валерий Евгеньевич, к.м.н., доцент кафедры онкологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии¹. E-mail: ponomarev_v_e@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-0153-3311

Цзэтин Чжоу, студентка 5-го курса лечебного факультета⁴. E-mail: wswen1019@gmail.com. ORCID: 0009-0000-3203-5476

Хоробрых Татьяна Витальевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской хирургии № 2 имени Г.И. Лукомского ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор клиники хирургии Университетской клинической больницы № 4¹. E-mail: khorobrykh_t_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-5769-5091

About authors

Shuowen Wang, postgraduate student at Dept of Faculty Surgery No. 2 named after G. I. Lukomsky¹. E-mail: drshuowen@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8514-0824

Baranova Madina P., PhD Med, head of Dept of Breast and Skin Tumors, University Clinical Hospital No. 4¹. E-mail: baranova_m_p@staff.sechenov.ru. ORCID: 0009-0008-3499-7490

Xiangyi Kong, DM Sci (habil.), leading physician, professor at Dept of Breast Surgery². E-mail: kongxiangyikxy@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8209-042X

Jun Zhang, PhD Med, professor, head of Dept of Breast and Thyroid Surgery³. E-mail: 906411781@qq.com. ORCID: 0000-0002-6015-9561

Kulaga Andrey V., PhD Med, physician at Dept of Breast and Skin Tumors¹. E-mail: roncspine@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8083-8345

Ponomarev Valeriy E., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology of N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, oncologist at Oncology Chemotherapy Dept, University Clinical Hospital No. 4¹. E-mail: ponomarev_v_e@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0003-0153-3311

Zeting Zhou, 5th year student of the Faculty of Medicine⁴. E-mail: wswen1019@gmail.com. ORCID: 0009-0000-3203-5476

Khorobrykh Tatiana V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Surgery No. 2 named after G. I. Lukomsky, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; director of the Surgical Clinic, University Clinical Hospital No. 4¹. E-mail: khorobrykh_t_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-5769-5091

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

² Онкологическая больница Китайской академии медицинских наук, Пекин, Китайская Народная Республика

³ Филиальная больница Уси Нанкинского университета китайской медицины, Уси, Китайская Народная Республика

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Цзэтин Чжоу. E-mail: wswen1019@gmail.com

Для цитирования: Ван Ш., Баранова М.П., Кун С., Чжан Ц., Кулага А.В., Пономарев В.Е., Чжоу Ц., Хоробрых Т.В. Роль стромально-васкулярной жировой фракции в сочетании с аутологичной трансплантацией жировой ткани при реконструкции после хирургического лечения рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2025; (14): 38-42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-38-42>

Corresponding author: Zeting Zhou. E-mail: wswen1019@gmail.com

For citation: Wang Sh., Baranova M.P., Kong X., Zhang J., Kulaga A.V., Ponomarev V.E., Zhou Z., Khorobrykh T.V. The additional role of stromal vascular fraction combined with autologous fat grafting in reconstruction following surgical treatment of breast cancer. *Medical alphabet*. 2025; (14): 38-42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-38-42>



Сравнительный анализ вариантов лечения немелкоклеточного рака легкого T1–2N0M0 стадий

Ж. Е. Сабельникова^{1,2}, А. А. Ложков¹, Е. Я. Мозерова^{1,2}, М. М. Сарычева^{1,2}, А. А. Лукин^{1,2},
Е. Д. Печерица¹, В. Ю. Чванова¹, О. А. Погосян¹

¹ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Стандартом лечения локальных стадий немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является операция. Однако для неоперабельных пациентов или пациентов, отказавшихся от хирургического лечения, альтернативой операции остается лучевая терапия в разных режимах фракционирования. Традиционная лучевая терапия не позволяет обеспечить результаты лечения, близкие к таковым после оперативного вмешательства, однако применение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) меняет эту парадигму, позволяя достичь результатов, сопоставимых с оперативным лечением.

Цель. Сравнить результаты лечения пациентов с T1–2N0M0 стадиями НМРЛ в зависимости от проведенного лечения: операция, лучевая терапия в традиционном режиме фракционирования, стереотаксическая лучевая терапия, комбинированное лечение.

Материалы и методы. С 2015 по 2021 г. на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦО и ЯМ) было пролечено 195 пациентов с НМРЛ T1–2N0M0 стадий. Хирургическое лечение перенесли 79 пациентов, лучевая терапия была проведена 81 пациенту, группа комбинированного лечения включала 35 пациентов. Операция чаще проводилась в объеме лобэктомии (62 человека), атипичную резекцию выполнили в 17 случаях. Традиционную лучевую терапию провели 66 пациентам, стереотаксическую лучевую терапию – 15 пациентам. В группе комбинированного лечения лучевая терапия проводилась после атипичной резекции.

Результаты. Медиана общей выживаемости (ОВ) вне зависимости от варианта лечения составила 102 месяца. Показатели ОВ были высокими в группах оперативного и комбинированного лечения, при этом в группе операции медиана ОВ не достигнута. В группе лучевой терапии ОВ составила 54 месяца. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 83 месяца среди всех пациентов. Показатели ВБП максимальны при оперативном лечении (1-летняя ВБП 96%), в группе лучевой терапии 1-летняя ВБП составила 78%, в группе комбинированного лечения – 80%. Не было получено достоверной разницы в показателях ОВ и ВБП в зависимости от гистологического подтипа опухоли. Показатели 1-летней ОВ в группе лучевой терапии (ЛТ) были сопоставимы: после радикального курса ЛТ в традиционном режиме фракционирования – 90%, после СТЛТ – 93%. Показатели 5-летней ОВ значимо различались – 41 и 60% соответственно. При подгрупповом анализе хирургического лечения тенденция к увеличению ОВ была в группе атипичной резекции в сравнении с пациентами после лобэктомии: 5-летняя ОВ составила 80 и 77% соответственно.

Выводы. Хирургическое лечение НМРЛ T1–2N0M0 стадий остается основным методом лечения. Для неоперабельных и отказавшихся от хирургического лечения пациентов СТЛТ следует предпочесть традиционной ДЛТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лобэктомия, стереотаксическая лучевая терапия, немелкоклеточный рак легкого, T1–2N0M0 стадии немелкоклеточного рака легкого.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of treatment options for stage T1–2N0M0 non-small cell lung cancer

Zh. E. Sabelnikova^{1,2}, A. A. Lozhkov¹, E. Ya. Mozerova^{1,2}, M. M. Sarycheva^{1,2}, A. A. Lukin^{1,2},
E. D. Pecheritsa¹, V. Yu. Chvanova¹, O. A. Pogosyan¹

¹ Chelyabinsk regional clinical center of Oncology and nuclear medicine, Chelyabinsk, Russia

² South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Background. The standard treatment for localized non-small cell lung cancer (NSCLC) is surgery. However, for inoperable patients or patients who refuse surgical treatment, radiation therapy in different fractionation regimens remains an alternative to surgery. Traditional radiation therapy does not provide treatment results similar to those after surgical treatment, but the use of stereotactic body radiation therapy (SBRT) changes this paradigm, allowing results comparable to surgical treatment.

Purpose. To compare the results of treatment of patients with T1–2N0M0 stages of NSCLC depending on the treatment performed – surgery, radiation therapy in the traditional fractionation mode, stereotactic radiation therapy, combined treatment.

Materials and methods. From 2015 to 2021 on the basis of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 195 patients with non-small cell lung cancer stages T1–2N0M0 were treated. 79 patients underwent surgical treatment, 81 patients underwent radiation therapy, and the combined treatment group included 35 patients. The operation was more often performed as a lobectomy (62 people), atypical resection was performed in 17 cases. Traditional radiation therapy was performed in 66 patients, stereotactic radiation therapy in 15 patients. In the combination treatment group, radiotherapy was given after atypical resection.

Results. Overall survival (OS), regardless of treatment option, was 102 months. OS rates were high in the surgical and combined treatment groups, while median OS was not reached in the surgery group. In the radiation therapy group, OS was 54 months. Progression-free survival (PFS) was 83 months among all patients. PFS rates are highest with surgical treatment (1-year PFS 96%), in the radiation therapy group the 1-year PFS was 78%, in the combined treatment group – 80%. There was no significant difference in OS and PFS depending on the histological subtype of the tumor. The 1-year OS rates in the radiation therapy (RT) group were comparable: after a radical course of RT in the traditional fractionation regimen – 90%, after SBRT – 93%. The 5-year OS rates were significantly different: 41 and 60%, respectively. In a subgroup analysis of surgical treatment, there was a trend towards increased OS in the atypical resection group compared with lobectomy patients: 5-year OS was 80 and 77%, respectively.

Conclusions. Surgical treatment of stages T1–2N0M0 non-small cell lung cancer should be the main treatment method. For inoperable patients who refuse surgical treatment, SBRT should be preferred to traditional RT.

KEYWORDS: lobectomy, stereotactic radiation therapy, non-small cell lung cancer, stage T1–2N0M0 non-small cell lung cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хирургическое вмешательство является золотым стандартом лечения пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) на ранней стадии [1]. При этом в случае невозможности проведения хирургического лечения пациентам с T1–2N0M0 НМРЛ рекомендуется применение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) [1]. Высокие дозы делают СТЛТ более биологически эффективным методом лечения в сравнении с традиционным режимом фракционирования и приводят к высоким показателям локального контроля [2]. Так, проспективные исследования неизменно показывают, что 3-летний локальный контроль составляет около 90 % при использовании СТЛТ для I стадии НМРЛ, а 2-, 3-летние показатели общей выживаемости (ОВ) составляют 43–60 % [3].

Стереотаксическая лучевая терапия при первичном немелкоклеточном раке легкого на ранней стадии представляет собой прецизионную терапию, проводимую в течение 3–8 фракций, позволяя осуществлять доставку высокой дозы в опухоль при минимизации дозы на окружающие здоровые ткани. СТЛТ имеет преимущество перед традиционной лучевой терапией благодаря более высокой конформности и возможности подводить более высокую биологически эффективную дозу по сравнению с традиционной фракционированной лучевой терапией. Это приводит к улучшению локального контроля над опухолью [4].

Тем не менее традиционный режим фракционирования лучевой терапии в лечении T1–2N0M0 НМРЛ применяется до сих пор. Однако, анализируя результаты исследований по сравнению эффективности традиционной лучевой терапии и СТЛТ, можно сделать вывод о значительном преимуществе в показателях общей выживаемости (ОВ) после СТЛТ. Так, в исследовании Widder J. 2-летняя ОВ после СТЛТ была в 1,5 раза выше, чем после традиционного режима (72 и 48 % соответственно). Однако 1- и 5-летний локальный контроль существенно не различался между группами СТЛТ и традиционной лучевой терапией: 93 % против 89 % и 69 % против 66 % соответственно, $p=0,93$ [5]. Jerpesen SS. и соавт. продемонстрировали 1-летнюю ОВ после СТЛТ в 82 % в сравнении с 78 % после традиционной лучевой терапии и 5-летнюю в 35 и 10 % соответственно ($p=0,02$) [6]. В метаанализе 2010 г., включавшем 22 исследования, ОВ и метод-специфическая выживаемость были значимо выше после СТЛТ в сравнении с традиционной лучевой терапией: 5-летняя ОВ 42 % против 19 %, $p<0,001$, 5-летняя метод-специфическая выживаемость 63 % против 43 %, $p=0,045$ [7]. В связи с этим лучевое лечение ранней стадии немелкоклеточного рака легкого за последнее время стало все чаще проводиться в режиме гипофракционирования, что позволяет достичь результатов, сравнимых с хирургическим лечением. Однако выбор оптимальной дозы облучения и фракционирования остается открытым вопросом, особенно в отношении центральных опухолей, лечение которых имеет более высокую токсичность в сравнении с лечением периферических опухолей [8].

С учетом многообещающих результатов применения СТЛТ в лечении пациентов с T1–2N0M0 стадиями НМРЛ возник резонный вопрос о сравнении эффективности СТЛТ и оперативного лечения данной когорты пациентов. Интересно, что имеющиеся результаты исследований достаточно противоречивы. В исследовании Rosenzweig K. СТЛТ в сравнении с хирургическим лечением обеспечивала аналогичный локальный контроль, но была связана с более низкими показателями ОВ, вероятно, из-за различий в коморбидности пациентов [9]. Факторы, связанные с более высоким риском возникновения продолженного роста опухоли после СТЛТ, включают больший размер опухоли, более высокое значение стандартизированного уровня накопления первичной опухоли при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и более низкие дозы СТЛТ [3]. Wink KCJ и соавт. провели систематический обзор преимущественно ретроспективных исследований и обнаружили, что средняя совокупная частота региональных рецидивов составила 9,6 %. Это было сопоставимо с частотой региональных рецидивов после операции. Изолированные регионарные рецидивы при отсутствии одновременного местного или отдаленного рецидива встречаются относительно редко [10]. В метаанализе 2019 г., который включал 14 когортных исследований с участием 1438 участников (719 получивших СТЛТ и 719 перенесших хирургическое вмешательство), были получены более высокие результаты ОВ и локального контроля после хирургического лечения в сравнении с СТЛТ. Однако не было обнаружено различий между методами лечения в 1-летней и 3-летней выживаемости без прогрессирования [11]. В 2020 г. опубликованы результаты исследования по сравнению ОВ пациентов с операбельным немелкоклеточным раком легкого IA стадии, перенесших «раннюю» СТЛТ (в течение 0–30 дней после постановки диагноза), с «отсроченным» хирургическим вмешательством (90–120 дней после постановки диагноза). За период исследования 570 пациентов подверглись ранней СТЛТ, а 475 – отсроченной клиновидной резекции. Так, пятилетняя выживаемость, связанная с отсроченной резекцией, составила 53 %, что было лучше, чем 5-летняя выживаемость, связанная с ранней СТЛТ, – 31 % [12].

В настоящее время отсутствуют завершенные рандомизированные исследования, сравнивающие хирургию с СТЛТ. Известны результаты досрочно прекращенных международных исследований STARS и ROSEL, в которых сравнивалось хирургическое вмешательство с СТЛТ у пациентов с операбельным НМРЛ. Так, в исследование STARS было включено и рандомизировано 58 пациентов (31 в группе СТЛТ и 27 в группе операции). 3-летняя ОВ составила 95 % в группе СТЛТ по сравнению с 79 % в группе операции. 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 86 % в группе СТЛТ и 80 % в группе операции [13]. Однако из-за небольшого размера выборки пациентов и короткого периода наблюдения эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, необходимы дополнительные рандомизированные

исследования, сравнивающие СТЛТ с хирургическим вмешательством у операбельных пациентов. В 2018 г. опубликованы результаты метаанализа 15 исследований с участием 19882 пациентов по сравнению ОВ и онкоспецифической выживаемости после операции и СТЛТ ранних стадий НМРЛ. Так, у пациентов с немелкоклеточным раком легкого на ранней стадии более высокие показатели ОВ наблюдались после операции в сравнении с СТЛТ. Смертность от всех причин была также выше после СТЛТ. Однако онкоспецифическая выживаемость была одинаковой в сравниваемых группах [14]. Yerokun В.А. и соавт. провели метаанализ с целью сравнения результатов лечения после СТЛТ и хирургического вмешательства. Были проанализированы данные 6 исследований, в том числе 864 случаев: 432 пациента лечились хирургическим путем и 432 – СТЛТ. Среди хирургических больных 93 % была выполнена лобэктомия. Общая выживаемость не отличалась через 1 год, но была в пользу хирургического вмешательства через 3 года. Не было выявлено существенных различий в онкоспецифической выживаемости, локальном контроле или риске развития отдаленных метастазов [15].

В вышеупомянутых исследованиях можно наблюдать несколько закономерностей. Во-первых, смертность, связанная с лечением, относительно низка как при хирургическом вмешательстве, так и при СТЛТ, но стабильно ниже при последнем, особенно для периферических опухолей. Во-вторых, часто сообщается, что локальный контроль после СТЛТ выше по сравнению с сублобарной резекцией. В-третьих, общая выживаемость обычно выше после хирургического вмешательства, особенно в более поздние сроки. В-четвертых, результаты выживаемости по конкретным причинам, как правило, вполне сопоставимы между хирургическим вмешательством и СТЛТ [3].

Таким образом, на сегодняшний день не получены достоверные данные о преимуществе оперативного лечения или СТЛТ в лечении пациентов с T1–2N0M0 стадиями НМРЛ в связи с разнородностью результатов исследований. Но все же в настоящее время хирургическое вмешательство следует по-прежнему рассматривать как предпочтительный метод лечения пациентов с операбельным раком легких I стадии, однако стереотаксическая лучевая терапия тела может стать альтернативой для пациентов, которые неоперабельны с медицинской точки зрения или отказываются от хирургического лечения.

Цель исследования: сравнить результаты лечения пациентов с T1–2N0M0 стадиями немелкоклеточного рака легкого в зависимости от проведенного лечения – операция, лучевая терапия (ЛТ) в традиционном режиме фракционирования, стереотаксическая лучевая терапия, комбинированное лечение.

Материалы и методы исследования

С 2015 по 2021 г. на базе ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ было пролечено 195 пациентов с T1–2N0M0 стадиями НМРЛ. Оперативное лечение было проведено 79 пациентам, лучевая терапия – 81 пациенту, группа комбинированного лечения включала 35 пациентов (табл. 1). Средний

Таблица 1
Характеристика групп пациентов

Вариант лечения		Количество пациентов
Операция	Лобэктомия	62
	Атипичная резекция	17
Лучевая терапия	Традиционная ЛТ	66
	СТЛТ	15
Комбинированное лечение		35

Таблица 2
Возраст пациентов по группам

Медиана возраста, лет		
Операция	Лучевая терапия	Комбинированное лечение
65,3	68	67,1

Таблица 3
Распределение по полу по группам

Пол	Группы	Количество человек	Всего
Мужчины	Операция	51	145
	Лучевая терапия	68	
	Комбинированное лечение	26	
Женщины	Операция	28	50
	Лучевая терапия	13	
	Комбинированное лечение	9	

Таблица 4
Распределение стадий по группам

Операция		Лучевая терапия			Комбинированное лечение	
IA	IB	IA	IB	IIA	IA	IB
58	21	32	37	12	27	8

возраст больных составил $66,9 \pm 7,3$ года, был сопоставим в сравниваемых группах (табл. 2). Большинство пациентов составили мужчины – 145 человек (74 %) (табл. 3). Преобладали пациенты с IA стадией процесса (табл. 4), но следует отметить, что большая часть пациентов была пролечена в период до перехода на классификацию TNM 8-го пересмотра. Стадия IIA встречалась только среди пациентов, перенесших лучевую терапию в традиционном режиме фракционирования. Опухолевый процесс преимущественно располагался периферически, в верхней доле правого легкого. Следует отметить, что центральные опухоли легкого лишь в 5 случаях подвергались оперативному лечению, в 1 случае – комбинированному и у 20 пациентов – лучевой терапии в традиционном режиме фракционирования, а СТЛТ проводилась только при периферической локализации опухолевого процесса. Гистологически преобладал тип аденокарциномы легкого, но важно отметить, что у 44 пациентов диагноз рака легкого был установлен клинично-рентгенологически на мультидисциплинарном консилиуме.

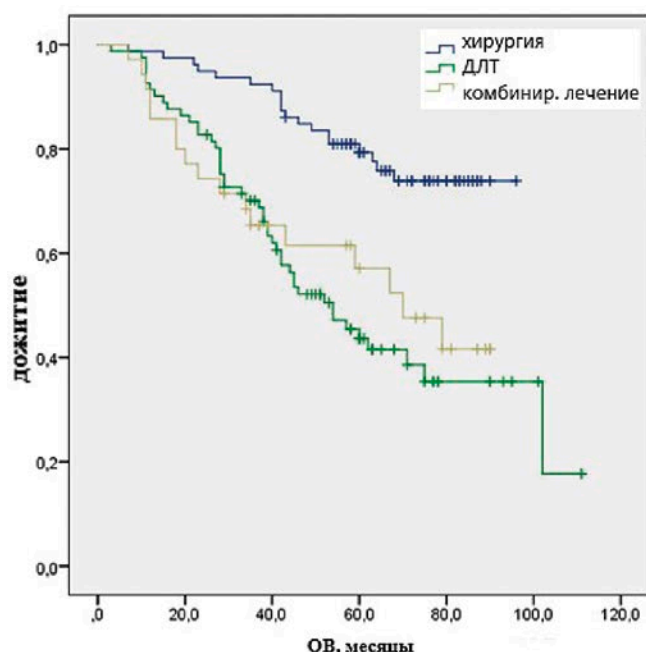


Рисунок 1. Общая выживаемость

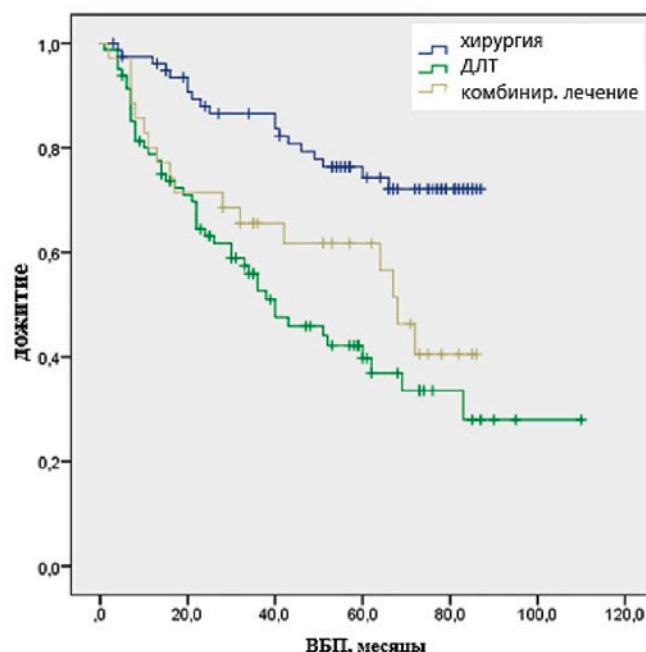


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования по группам

Таблица 5
Показатели ОВ по группам

Вариант лечения	ОВ	1-летняя	5-летняя
Операция	Не достигнута	98%	79%
Лучевая терапия	54 мес	91%	43,6%
Комбинированное лечение	70 мес	85,7%	57,1%

Таблица 6
Показатели ВБП по группам

Вариант лечения	ВБП	1-летняя ВБП
Операция	Не достигнута	96%
Лучевая терапия	40 мес	78%
Комбинированное лечение	68 мес	80%

Таблица 7
Структура прогрессирования

Группа	Всего человек	Локальный рецидив	Генерализация
Операция	79	2	20
Лучевая терапия	81	8	24
Комбинированное лечение	35	1	11

Таблица 8
Показатели 1-летней ОВ и ВБП в зависимости от гистологического типа опухоли

1-летняя ОВ		1-летняя ВБП	
Аденокарцинома	Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Плоскоклеточный рак
91 чел.	60 чел.	91 чел.	60 чел.
77%	79%	66,1%	70,4%
p=0,4		p=0,38	

При оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимыми показателями, определяющими эффективность проведенной терапии: общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования в зависимости от варианта лечения, гистологического подтипа опухоли.

Анализ результатов лечения проведен при помощи программы StatSoft STATISTICA.

Результаты

Общая выживаемость вне зависимости от варианта лечения составила 102 месяца (рис. 1). Показатели 1-, 3-, 5-летней ОВ составили 94,9, 77,8 и 61 % соответственно.

При медиане наблюдения в 54 месяца в группах оперативного и комбинированного лечения показатели ОВ были высокими, в группе операции медиана ОВ не достигнута в связи с тем, что большинство пациентов на данный момент живы.

После курса лучевой терапии медиана ОВ составила 54 месяца, при этом в течение 5 лет умерло больше половины пролеченных пациентов (табл. 5).

Медиана выживаемости без прогрессирования среди всех пациентов составила 83 месяца.

Максимальные показатели медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) отмечены при оперативном лечении (рис. 2).

Медиана ОВ в группе оперативного лечения не достигнута. Показатели 1-летней ВБП остаются высокими во всех группах (табл. 6).

Анализируя структуру прогрессирования, мы отметили, что преимущественно возникала генерализация процесса, а также чаще прогрессирование процесса возникало после лучевой терапии (табл. 7).

Не было получено достоверной разницы в показателях ОВ и ВБП в зависимости от гистологического подтипа опухоли, но в данном анализе не учитывались пациенты

Таблица 9
Подгрупповой анализ ОВ

Операция		Лучевая терапия	
Лобэктомия	Атипичная резекция	Традиционная ЛТ	СТЛТ
62 чел.	17 чел.	66 чел.	15 чел.
5-летняя ОВ=77%		ОВ=52 мес	Медиана ОВ не достигнута
5-летняя ОВ=80%		1-летняя=90%	1-летняя=93%
		5-летняя=41%	5-летняя=60%
p=0,6		p=0,04	

без морфологической верификации диагноза, в связи с чем результаты представлены больше для клинического интереса (табл. 8).

При подгрупповом анализе хирургического лечения тенденция к увеличению ОВ была в группе атипичной резекции в сравнении с пациентами после лобэктомии, однако, вероятнее всего, такие данные не являются истинными в связи с неоднородностью групп.

При подгрупповом анализе лучевого лечения показатели 1-летней ОВ сопоставимы (ЛТ в традиционном режиме фракционирования и СТЛТ), но спустя 5 лет, как и ожидалось, ОВ после СТЛТ была выше (табл. 9), при этом медиана ОВ в группе СТЛТ не достигнута в связи с тем, что на данный момент 11 пациентов из 15 живы.

Заключение

Таким образом, хирургическое лечение НМРЛ T1–2N0M0 стадий является предпочтительным методом лечения, однако для неоперабельных или отказавшихся от операции пациентов лучевая терапия в режиме гиподифракционирования является альтернативой хирургическому лечению.

Сведения об авторах

Сабельникова Жанна Евгеньевна, врач-радиотерапевт¹, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии².
E-mail: jbourakova@mail.ru. SPIN-код: 5969-0120. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Ложков Алексей Александрович, к.м.н., врач-радиотерапевт¹. E-mail: al615@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6385-807X

Мозерова Екатерина Яковлевна, к.м.н., зав. отделением радиотерапии № 1¹, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии².
E-mail: e.mozerova@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Сарычева Марина Михайловна, д.м.н., врач-радиотерапевт¹, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². E-mail: Pimenovamm@mail.ru. SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Лукин Андрей Александрович, к.м.н., главный врач¹.
E-mail: lukinandrey70@mail.ru. SPIN-код: 9578-9190. ORCID: 0009-0000-9155-7768

Печерица Егор Дмитриевич, заведующий торакальным отделением, врач-онколог¹. E-mail: egorpecheritsa@mail.ru. ORCID: 0009-0009-4262-5205

Чванова Виктория Юрьевна, врач-стажер отделения радиотерапии № 1¹.
E-mail: sycheva.98@bk.ru. ORCID: 0009-0001-4171-0856

Погосян Олеся Анатольевна, врач-онколог отделения радиотерапии № 1¹.
E-mail: rolesu@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7802-178X

¹ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Автор для переписки: Сабельникова Жанна Евгеньевна. E-mail: jbourakova@mail.ru

Для цитирования: Сабельникова Ж.Е., Ложков А.А., Мозерова Е.Я., Сарычева М.М., Лукин А.А., Печерица Е.Д., Чванова В.Ю., Погосян О.А. Сравнительный анализ вариантов лечения немелкоклеточного рака легкого T1–2N0M0 стадий. Медицинский алфавит. 2025; (14): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-43-47>

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации Минздрава России 2022 г. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, 2022.
2. Daly ME. Inoperable Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Stereotactic Ablative Radiotherapy and Rationale for Systemic Therapy. J Clin Oncol. 2022 Feb 20; 40 (6): 539–545. DOI: 10.1200/JCO.21.01611. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34985921.
3. Tandberg DJ, Tong BC, Ackerson BG, Kelsey CR. Surgery versus stereotactic body radiation therapy for stage I non-small cell lung cancer: A comprehensive review. Cancer. 2018 Feb 15; 124(4):667–678. DOI: 10.1002/cncr.31196. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29266226.
4. Hiley C, Salem A, Batchelor T. et al. Great debate: surgery versus stereotactic radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Thorax. 2020 Mar; 75 (3): 198–199. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-214014. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31964695.
5. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15; 81 (4): e291–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.052. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21640503.
6. Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: an updated retrospective study on local failure and survival rates. Acta Oncol. 2013 Oct; 52 (7): 1552–8. DOI: 10.3109/0284186X.2013.813635. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23902274.
7. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Radiother Oncol. 2010 Apr; 95 (1): 32–40. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.003. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19733410.
8. Wrona A, Mornex F. Hypofractionation in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. Semin Radiat Oncol. 2021 Apr; 31 (2): 97–104. DOI: 10.1016/j.semradi.2020.11.003. PMID: 33610276.
9. Rosenzweig K. Stereotactic Body Radiation Therapy as an Alternative to Surgery in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. Oncology (Williston Park). 2017 Jun 15; 31 (6): 492–8. PMID: 28620905.
10. Wink KCJ, van Baardwijk A, Troost EGC, De Ruyscher D. Nodal recurrence after stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: incidence and proposed risk factors. Cancer Treat Rev. 2017; 56: 8–15.
11. Li H, Shen Y, Wu Y. et al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Surgery for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Surg Res. 2019 Nov; 243: 346–353. DOI: 10.1016/j.jss.2019.04.083. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31277011.
12. Mayne NR, Lin BK, Darling AJ. et al. Stereotactic Body Radiotherapy Versus Delayed Surgery for Early-stage Non-small-cell Lung Cancer. Ann Surg. 2020 Dec; 272 (6): 925–929. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004363. PMID: 33074904; PMCID: PMC7668323.
13. Chang JY, Senan S, Paul MA. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. Lancet Oncol. 2015 Jun; 16 (6): 630–7. DOI: 10.1016/S1473-2045 (15) 70168-3. Epub 2015 May 13. Erratum in: Lancet Oncol. 2015 Sep; 16 (9): e427. PMID: 25981812; PMCID: PMC4489408.
14. Hanbo Chen, Joanna M. Laba, R. Gabriel Boldt et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy Versus Surgery in Early Lung Cancer: A Meta-analysis of Propensity Score Studies. International Journal of Radiation Oncology/Biology/Physics. 2018; 101 (Issue 1): 186–194. ISSN 0360–3016. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.064>
15. Yerokun BA, Yang CJ, Gulack BC. et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 154: 675–686.e4.

Статья поступила / Received: 25.11.2024

Получена после рецензирования / Revised: 28.11.2024

Принята в печать / Accepted: 13.02.2025

About authors

Sabelnikova Zhanna E., radiotherapist¹, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: jbourakova@mail.ru.
SPIN-code: 5969-0120. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Lozhkov Alexey A., PhD Med, radiotherapist¹. E-mail: al615@mail.ru.
ORCID: 0000-0001-6385-807X

Mozerova Ekaterina Ya., PhD Med, head of Radiotherapy Dept № 1¹, associate professor at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy².
E-mail: e.mozerova@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Sarycheva Marina M., DM Sci (habil.), radiotherapist¹, associate professor at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy².
E-mail: Pimenovamm@mail.ru. SPIN-code: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Lukin Andrey A., PhD Med, head physician¹. E-mail: lukinandrey70@mail.ru.
SPIN-code: 9578-9190. ORCID: 0009-0000-9155-7768

Pecheritsa Egor D., head of Thoracic Oncology Dept, oncologist at Thoracic Oncology Dept¹. E-mail: egorpecheritsa@mail.ru. ORCID: 0009-0009-4262-5205

Chvanova Viktoriya Yu., trainee doctor at Radiotherapy Dept № 1¹.
E-mail: sycheva.98@bk.ru. ORCID: 0009-0001-4171-0856

Pogosyan Olesya A., oncologist at Radiotherapy Dept № 1¹. E-mail: rolesu@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7802-178X

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

² South Ural state medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Sabelnikova Zhanna E. Email: jbourakova@mail.ru

For citation: Sabelnikova Zh. E., Lozhkov A. A., Mozerova E. Ya., Sarycheva M. M., Lukin A. A., Pecheritsa E. D., Chvanova V. Yu., Pogosyan O. A. Comparative analysis of treatment options for stage T1–2N0M0 non-small cell lung cancer. Medical alphabet. 2025; (14): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-43-47>

Клинический случай рассеянного склероза и рака прямой кишки

Е. М. Майорова¹, Р. Г. Сайфутдинов^{1,2}

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12» г. Казани, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен клинический случай пациента с рассеянным склерозом и раком прямой кишки, которого наблюдали в течение 19 лет. Данный клинический случай представляет интерес для врачей с точки зрения редко встречающейся одновременной патологии двух данных заболеваний. Заболевание раком прямой кишки часто протекает незаметно, бессимптомно, даже учитывая сопутствующее заболевание – рассеянный склероз. Представленный клинический случай подтверждает трудности ранней диагностики обоих заболеваний. Своевременная верификация данных диагнозов имеет важное клиническое и прогностическое значение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, рак прямой кишки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case: a clinical case of multiple sclerosis and rectal cancer

Е. М. Mayorova¹, R. G. Saifutdinov^{1,2}

¹ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

² City clinical hospital № 12, Kazan, Russia

SUMMARY

A case of multiple sclerosis and rectal cancer is described. The clinical case is of interest to doctors from the point of view of the rarely encountered simultaneous pathology of these two diseases.

KEYWORDS: multiple sclerosis, rectal cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Сокращения

АД – артериальное давление
БАК – биохимический анализ крови
ВПЖП – внутрипеченочные желчные протоки
ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
Mts – метастазы
НПВ – нижняя полая вена
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОГК – органы грудной клетки

ПВ – полая вена
ПЭТ – позиционно-эмиссионный томограф
РС – рассеянный склероз
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
Са – рак
ПЭТ КТ – позитронно-эмиссионная томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

Рассеянный склероз (РС) является одним из частых хронических аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). В мире выявлено около 2 млн больных РС. В нашей стране в различных областях количество заболевших РС колеблется от 2 до 70. Характерные черты: начало болезни в молодом возрасте, обычно между 20 и 35 годами (в отдельных случаях заболевают люди и более молодого, и более старшего возраста); много-симптомность; полиморфизм (многообразность) проявлений; прогрессирующее течение с весьма типичной склонностью к ремиссиям и новым обострениям. Причина

возникновения РС точно не установлена. Высказывалось мнение об инфекционной природе этого заболевания. Такое предположение основывается на случае острого развития заболевания с повышением температуры и свойственными инфекционным заболеваниям изменениями ликвора и крови. В основе демиелинизации (избирательного поражения головного мозга) лежит аутоиммунный процесс. Пути передачи инфекции не выяснены. Заражения непосредственно от больного не происходит [2, 3].

При вероятном РС для диагностики, наряду с полным неврологическим осмотром, необходимо проводить

исследование головного и спинного мозга при помощи МРТ. Этот способ исследования является наиболее информативным дополнительным методом диагностики. С его помощью можно обнаружить участки измененной плотности в белом веществе головного мозга (очаги демиелинизации и глиоза) [2, 5].

Рассеянный склероз является длительным хроническим заболеванием, что создает предпосылки для развития сопутствующей патологии. По данным литературы, интеркуррентные процессы у больных РС развиваются в три раза чаще, чем в популяции. Наличие нескольких сосуществующих патологических состояний оказывает взаимное влияние на течение заболеваний, а также на качество жизни больных. Понимание патогенетических механизмов, объединяющих основное и коморбидное заболевания, способствует оптимизации подбора терапии. Общность механизмов развития РС и рака обусловлена срывом ауторегуляции иммунной системы при обоих процессах. Прогрессирование онкологической патологии, негативное влияние на прогноз для жизни обуславливает актуальность исследования ее ассоциации с рассеянным склерозом [1, 3].

При рассеянном склерозе иммунная система дает сбой и атакует нервные волокна и их защитное миелиновое покрытие в головном и спинном мозге. Из-за этой аномальной реакции иммунной системы рассеянный склероз может быть связан с повышенным риском развития онкологических заболеваний. В то время как одни исследования выявили связь между рассеянным склерозом и риском развития рака, другие не обнаружили такой связи. Некоторые ученые даже выявили снижение риска развития рака у людей с рассеянным склерозом [2, 5].

Вероятность заболеть определенными видами рака у людей с этой болезнью на 50% выше. К ним относятся: рак головного мозга, спинного мозга, зрительного нерва, органов дыхания и мочеполовой системы [1, 3].

При изучении онкологической патологии у больных РС рядом исследователей установлено увеличение распространенности рака молочной железы женщин, снижение частоты злокачественных новообразований пищеварительных органов у мужчин, выявлено незначительное повышение уровня лейкозов и опухолей центральной нервной системы независимо от гендерной принадлежности по сравнению с населением в целом. Общий риск рака либо равнялся популяционному, либо был незначительно снижен. Стандартизированный показатель заболеваемости для всех видов малигнизаций, полученный в метаанализе в 2010 г., был равным 0,92 ($p=0,004$) вне зависимости от пола пациентов. Анализ частоты развития онкологической патологии на фоне препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, не выявил достоверного повышения риска рака при применении препаратов первой линии (интерфероны β , глатирамера ацетат). Проведение иммуносупрессивной терапии ассоциировалось со значимым повышением заболеваемости злокачественными новообразованиями у больных РС. Частота развития опухолей на фоне новых препаратов для лечения РС находится на этапе изучения [1].

Одними из наиболее важных коморбидных патологий при РС являются онкологические заболевания, которые в настоящее время считаются одной из основных причин смерти больных молодого возраста. [4].

Результаты крупного и продолжительного исследования из Норвегии свидетельствуют, что у пациентов с рассеянным склерозом повышен риск онкологических заболеваний, в частности, дыхательной и центральной нервной системы. Результаты были представлены в рамках конгресса Европейской академии неврологии. За 65-летний период наблюдения в Норвегии (с 1952 г., когда началось ведение онкологического регистра, по 2017 г.) общий риск онкологической заболеваемости был выше на 14% среди лиц с рассеянным склерозом, чем у лиц без данного заболевания (коэффициент рисков 1,14; 95% ДИ 1,05–1,23) [4].

Отмечено, что частота онкологических заболеваний, поражающих дыхательную систему, включая лимфомы и лейкозы, была повышена на 66% (коэффициент рисков 1,66; 95% ДИ 1,26–2,19), органов мочевой системы на 51% (коэффициент рисков 1,51; 95% ДИ 1,12–2,04) и центральной нервной системы на 52%, включая опухоли мягких мозговых оболочек (коэффициент рисков 1,52; 95% ДИ 1,11–2,09). Обращает на себя внимание, что связь была статистически значимой для женщин, но не для мужчин [1].

Исследователи отмечают, что курение может вносить вклад в риск развития онкологических заболеваний (особенно дыхательной и мочевой системы) [8]. Ведь по результатам предыдущих норвежских исследований показано, что больные рассеянным склерозом курят больше, чем их соотечественники, не страдающие данным заболеванием [1].

Рак прямой кишки – злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток эпителия прямой кишки и локализуемая в пределах 15 см от ануса при измерении ригидным ректоскопом. В клинической практике и при описании результатов научных исследований рак прямой кишки разделяют на нижеампулярный (0–5 см от анокутанной линии), среднеампулярный (5–10 см от анокутанной линии), вышеампулярный (10–15 см от анокутанной линии) [7, 8].

Рак прямой кишки занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. Показатель распространенности злокачественных новообразований в массиве населения России в 2023 г. составил 2837,6 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2013 г. – 2159,4 на 31,4%. Распространенность рака прямой кишки в России в 2023 г. составила 128,1 чел. на 100 тыс. населения [10].

Однозначная причина развития рака прямой кишки до сих пор неясна, но известны предрасполагающие факторы. К ним относятся полипы в прямой кишке. Их появление иногда связано с цепочками генетических мутаций в клетках слизистой оболочки кишки. Частично такие генетические изменения возникают и при развитии раковой опухоли [7, 8].

Также встречаются наследственные формы болезни. Все это позволяет выделить группы риска. Пациентам, которые входят в эти группы, следует постоянно наблюдаться у врача и проходить более тщательные обследования, чтобы выявить рак на ранних стадиях [7, 8].

Факторы риска рака прямой кишки [7, 8]:

- наследственная отягощенность – случаи рака толстой и тонкой кишки у близких родственников (родителей, братьев, сестер или детей);
- предшествующие случаи колоректального рака или рака яичников у женщин;
- аденомы с высоким риском перерождения в рак – полипы ободочной кишки длиннее 1 см или атипичные клетки, подтвержденные после биопсии;
- мутации определенных генов (например, APC и MLH1) увеличивают риск развития семейного аденоматозного полипоза или синдрома Линча (наследственного неполипозного рака толстой кишки);
- хронические воспалительные заболевания кишечника длительностью больше 8 лет (например, болезнь Крона или язвенный колит);
- употребление больше трех бокалов алкоголя в день (или больше 50 г этанола);
- курение;
- негроидная раса;
- ожирение;
- возраст старше 50 лет – главный фактор риска многих онкологических заболеваний: с возрастом риск развития рака повышается.

В течение нескольких лет и даже десятилетий рак прямой кишки может протекать бессимптомно. Заподозрить болезнь порой удастся только при появлении метастазов или развитии осложнений [7, 8].

Первыми симптомами рака прямой кишки могут стать нарушения стула или примесь крови в испражнениях. Но ощутимые признаки болезни, как правило, появляются уже при крупной опухоли. Ранняя стадия рака прямой кишки и крупные полипы практически никак не проявляются.

Также к симптомам болезни относятся: примесь крови в кале (ярко-красного или темного цвета); усиление или потеря аппетита; изменение пищевых привычек; диарея; запор; ощущение неполного опорожнения кишечника; непривычная форма стула, например более узкая; дискомфорт в животе в виде урчания, спазмов, колик, газообразования и ощущения переполненности; резкая потеря веса без явной причины [7, 8].

Для диагностики рака прямой кишки используются стандартные и специальные методы обследования и тесты. К ним относятся [7, 8]:

- осмотр и сбор анамнеза;
- пальцевое ректальное исследование;
- колоноскопия или ректоскопия с биопсией;
- магнитно-резонансная томография (МРТ);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, трансректальное УЗИ;
- компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием, в частности КТ-колонография;
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ);
- ирригоскопия;
- анализ крови на онкомаркеры и анализ кала на скрытую кровь (только косвенно подтверждают диагноз).

Рак прямой кишки подлежит различным методам современного лечения. Некоторые из них признаны и считаются стандартами лечения, некоторые проходят клинические испытания. Как только усовершенствованные или новые методы терапии превзойдут эффективность общепринятого стандартного лечения, они также смогут войти в повседневную практику. Сейчас используют следующие варианты лечения рака прямой кишки: хирургический метод; лучевую терапию; химиотерапию; активное наблюдение; таргетную терапию; иммунотерапию [7, 8].

Прогноз выздоровления и варианты лечения зависят от ряда факторов: стадии болезни; степени поражения кишечной стенки; расположения опухоли; развития непроходимости или перфорации кишки; возможности удалить всю опухоль хирургическим путем; общего состояния пациента; истории болезни (первичная опухоль, рецидив или метастазирование) [7, 8].

Трехлетняя выживаемость после хирургического лечения рака прямой кишки на I стадии составляет примерно 95 %, на II стадии – 86 %, на III стадии – 75 %, на IV стадии – 20 % [8].

Представляем **клинический случай** сочетания рассеянного склероза и рака прямой кишки. Пациент М., 34 года, обратился на консультацию к врачу терапевту в сентябре 2005 г. в частном порядке.

Жалобы на резкую смену настроения от немотивированной агрессии и депрессии до выраженного психического возбуждения, вплоть до эйфории. Снижение остроты зрения. Неустойчивость при ходьбе. Частый жидкообразный стул до 4–5 раз в день.

Анамнез заболевания. Вышеперечисленные жалобы появились последние 1,5 года. Постепенно нарастали. В связи с чем по настоянию родственников обратился к терапевту.

Anamnes vitae. Женат, имеет ребенка. Мать и отец живы, но наследственность отягощена: у матери лейкоз. Перенесенных заболеваний и гемотрансфузии не было. Вредные привычки: курит по 5–6 сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет.

Объективно. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Температура 36,6 °С. Рост 178 см. Вес 78 кг. ИМТ 24,6. Кожные покровы физиологической окраски. Высыпаний нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозности, отеков нет. Костно-мышечная система без патологии. Система органов дыхания: дыхание через нос свободное. ЧДД 19 в минуту. Над легкими перкуторный звук легочной. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем полям. Хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: пульс 78 уд/мин, удовлетворительного наполнения, ритмичный. ЧСС – 78 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Перкуторно границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Шумов нет. Пульсация на периферических сосудах сохранена, шумов нет. Система органов пищеварения: язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, при пальпации безболезненные. Стул и диурез в норме. Система органов мочевого выделения: область почек визуально не изменена, симптом «поколачивания»

отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме. Неврологический статус на момент осмотра был без патологии.

Проведено обследование: ОАК, ОАМ, БАК, коагулограмма, ЭКГ без патологии (сентябрь 2005 г).

МРТ головного мозга с контрастированием (сентябрь 2005 г.): в веществе головного мозга определяются яркие очаги демиелинизации на фоне неизмененного сигнала от вещества головного мозга. При выполнении картирования данных МР-спектроскопии определяется увеличение содержания холина как маркера разрушения клеточных мембран на фоне нормального его содержания. При использовании контраста присутствует явное усиление МР-сигнала от патологических очагов, которые накапливают контрастный препарат и находятся в области дугообразных волокон.

По результатам МРТ головного мозга пациент обратился к врачу неврологу, где был выставлен диагноз: рассеянный склероз, ремитирующее течение, стадия ремиссии, легкая мозжечковая атаксия.

Назначено лечение: Метилпреднизолон 1000 мг в/в № 3. Интерферон бета-1а 30 мкг в/м 1 раз в неделю 3 месяца. Этилметилгидроксипиридина ацетилглутаминат (Мексидол) 5,0 в/в № 10, затем прием внутрь по 1 таб. 3 р/д 1 месяц.

В дальнейшем пациент периодически 1–2 раза в год проходил данное лечение, на фоне которого отмечал улучшение состояния.

Через 10 лет, в 44 года, пациент обратился повторно с жалобами на незначительное количество алой крови после акта дефекации (2 раза).

Последние 2 недели появился запорный синдром, не связанный с пищевым рационом. Принимал самостоятельно сенаде.

Объективные данные оставались прежними, без отрицательной динамики.

Проведено обследование:

ОАК (04.2015): Лейк – $5,8 \times 10^9$ ($4-8 \times 10^9$ /л). /л, Эр – $4,66 \times 10^{12}$ /л ($3,7-4,7 \times 10^{12}$ /л), Hgb – 137 г/л (120–140 г/л), ЦП – 0,97 (0,8–1,0), Hct – 40 % (40–48 %), Тромбоциты – 342×10^9 /л ($180-360 \times 10^9$).

ОАМ (04.2015): цвет – светло-желтый (желтый, соломенно-желтый), моча прозрачная (прозрачная), уд. вес – 1026 (1010–1020), белок (до 0,033 г/л), глюкоза (до 0,08 мм/л) – отр, Le1 отрицательно (0–3 в поле зрения), Eг – отр. (0–1 в поле зрения).

БАК (04.2015): мочевины 4,5 ммоль/л (2,5–8,3 ммоль/л), АЛТ 70 ед/л (0–31 ед/л), АСТ – 42 ед/л (0–32 ед/л), глюкоза – 5,0 ммоль/л (3,3–5,9 ммоль/л), билирубин общий – 30 мкмоль/л (3,4–17,1 мкмоль/л), ЩФ – 57 ед/л (98–279 ед/л), креатинин – 80,9 мкмоль/л (52–96 мкмоль/л), амилаза – 59 ед/л, ГГТ – 43 ед/л (11–50 ед/л).

Анализ крови на онкомаркеры (04.2015): СА-242 (0–20 МЕ/мл) и СА-19-9 (0–34 ед/мл) отрицательные. Кал на скрытую кровь не сдавал.

ФКС (04.2015): колоноскоп проведен до 20 см. Подготовка кишки удовлетворительная. Тонус стенки нормальный. На 19 см от анального канала имеется экзофитный



Рисунок. Пациент М., 34 года. Видим образование прямой кишки

циркулярный рост ткани с участками деструкции, значительно деформирующий и стенозирующий просвет кишки. Ткань плотная, умеренно контактная на кровоточивость. Далее аппарат завести не удалось.

Заключение: рак прямой кишки. Биопсия. Цитология.

Выставлен диагноз: С20 – злокачественное новообразование прямой кишки, рак прямой кишки. Т3N0M1. Метастазы в печень, нижнебрыжеечные лимфоузлы. Пациента отправили на оперативное лечение в РКОД, где была проведена операция: лапаротомия, комбинированная, расширенная внутрибрюшная резекция прямой кишки аппаратным способом с асептической резекцией правой доли печени.

В дальнейшем пациент получал ежемесячные курсы химиотерапии по схеме, назначенной в Израиле. Была установлена абдоминальная порт-система для химиотерапии.

На фоне проводимой химиотерапии прогрессирования рассеянного склероза не было.

В декабре 2022 г. появился черный стул, резкая слабость, в связи с чем обратился в ПДО ГKB № 7.

Проведено обследование.

РКТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза (29.12.2022): в брюшной полости, забрюшинном пространстве справа и малом тазу свободная жидкость в большом количестве. Отек и инфильтрация внутрибрюшной клетчатки с множественными разнокалиберными очагами. Абдоминальная порт-система для химиотерапии. В анамнезе удаление метастазов печени. Печень деформирована, структура неоднородная, с множественными петрификатами в паренхиме, металлические клипсы, гиподенсные и кистозно-солидный очаги в 88 VII, VI метастатического характера, до 4,4×6,3 см. Билиарная гипертензия. Границы четкие, контуры ровные. Эхоструктура без видимых очаговых изменений. Полая

вена и внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не дифференцируется. Холедох не расширен. Поджелудочная железа в размерах не увеличена, структура без видимых очаговых изменений. Вирсунгов проток не расширен. Перипанкреатическая клетчатка без особенностей. Надпочечники обычно расположены, правильной формы, структура, размеры и плотность не изменены. Почки обычной формы и расположения. Плотность паренхимы и размеры почек не изменены. Структура без видимых очаговых изменений. Чашечно-лоханочная система почек не расширена, экскреторная функция сохранена, удовлетворительная. Селезенка нормальной формы, увеличена в размерах до 14,6×15,6×5,9 см, плотность паренхимы не изменена, структура без видимых очаговых изменений. Селезеночная вена извитая, расширена на всем протяжении до 1,6 см. Воротная вена 1,4 см, верхняя; брыжеечная вена до 1,3 см, обе без дефектов контрастирования. Расширены парагастральные и параэзофагеальные вены. Аорта и нижняя полая вена не расширены. Атеросклероз аорты. Внутритазовая клетчатка дифференцирована. Признаков нарушения целостности органов малого таза не выявлено. Мочевой пузырь нетугого наполнения, границы четкие, содержимое без рентгеноконтрастных конкрементов. Предстательная железа с кальцификатами. Видимые отделы ОГК: с обеих сторон очаги в легких метастатического характера неправильной формы (фиброз? Са?). Видимые отделы позвоночника, кости таза без костно-деструктивных изменений.

Заключение: метастазы в печень, легкие. Асцит, канцероматоз брюшины. Фиброз? Метастазы легких. Портальная гипертензия, спленомегалия. Билиарная гипертензия.

ФГДС (29.12.2022): признаки кровотечения из ВРВП.

Было проведено эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода. К лечению добавлено введение свежзамороженной плазмы, трансфузия эритроцитной массы, гептрал, анаприлин, верошпирон, фуросемид.

После нормализации состояния химиотерапия была отменена, рекомендовано было продолжить лечение гепатопротекторами, мочегонными препаратами и β-блокаторами.

В апреле 2024 г. на фоне повторного массивного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода наступил летальный исход.

Патологоанатомическое вскрытие не проводилось по заявлению родственников.

Заключение

Демонстрация данного клинического случая представляет практический интерес с точки зрения клинической медицины, т.к. частота злокачественных новообразований пищеварительных органов у мужчин при рассеянном склерозе крайне низкая. Чаще встречается рак молочных желез у женщин и незначительное повышение уровня лейкоцитов и опухолей центральной нервной системы. Также отмечено, что на фоне проводимой химиотерапии рака прямой кишки прогрессирования рассеянного склероза у данного пациента не было.

Список литературы / References

- Хусаинов Р. Х. Связан ли рассеянный склероз с повышенным риском развития рака? 2022. Источник: <https://medicalinsider.ru/onkologiya/svyazan-li-rasseyannyi-skleroz-s-povyshennym-riskom-razvitiya-raka>
- Иерусалимский А. П. и др. Реологический способ диагностики рассеянного склероза. Лабораторное дело. 1989; 10: 39–41.
- Быкова А. А. и др. Новые данные к вопросам патогенеза диагностики, лечения рассеянного склероза. Шестой Всероссийский съезд невропатологов. Иваново, 1990. С. 10–12.
- Хусаинов Р. Х. Рассеянный склероз и рак. Как они связаны? 2019. Источник: <https://medvisor.ru/articles/rasseyannyi-skleroz-i-rak/>
- Клинические рекомендации. Рассеянный склероз. 2022–2023–2024 (13.07.2022). Утверждены Минздравом РФ 13.07.2022.
- Кротенкова И. А., Брюхов В. В., Коновалов Р. Н., Захарова М. Н., Кротенкова М. В. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике рассеянного склероза и других демиелинизирующих заболеваний. Вестник рентгенологии и радиологии. Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2019; 100 (4): 229–236.
- Клинические рекомендации. Рак прямой кишки. 2022–2023–2024 (22.07.2022). Утверждены Минздравом РФ. М., 2022. 121 с.
- Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. Рак прямой кишки: клинические рекомендации. М., 2022. 110 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М., 2024. 262 с.

Статья поступила / Received: 16.12.2024
Получена после рецензирования / Revised: 04.06.2025
Принята в печать / Accepted: 11.06.2025

Сведения об авторах

Майорова Елена Михайловна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной и поликлинической терапии¹.

Сайфутдинов Рафик Галимзянович, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и поликлинической терапии¹. E-mail: rgsbancorp@mail.ru.

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия

² ГАУЗ «Городская клиническая больница № 12» г. Казани, Республика Татарстан, Россия

Автор для переписки: Сайфутдинов Рафик Галимзянович.
E-mail: rgsbancorp@mail.ru

About authors

Mayorova Elena M., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital and Outpatient Therapy¹.

Saifutdinov Rafik G., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Hospital and Ambulatory Therapy¹. E-mail: rgsbancorp@mail.ru.

¹ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

² City clinical hospital № 12, Kazan, Russia

Corresponding author: Saifutdinov Rafik G. E-mail: rgsbancorp@mail.ru

Для цитирования: Майорова Е.М., Сайфутдинов Р.Г. Клинический случай рассеянного склероза и рака прямой кишки. Медицинский алфавит. 2025; (14): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-48-52>

For citation: Mayorova E.M., Saifutdinov R.G. Clinical case: A clinical case of multiple sclerosis and rectal cancer. Medical alphabet. 2025; (14): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-48-52>



Пролонгированный Г-КСФ эмпэгфилграстим в дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы II–III стадии: первый промежуточный анализ исследования Defendor Special, когорты ТНРМЖ

Л. А. Ломян¹, И. П. Ганьшина¹, И. В. Сорокина^{2,3}, Е. В. Лубенникова¹, С. Г. Багрова¹, Л. Г. Жукова², Д. А. Филоненко², О. О. Гордеева⁴, К. С. Лезина¹, Е. В. Артамонова^{1,5,6}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

³ АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России, Москва, Россия

⁵ ГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) остается одним из наиболее агрессивных подтипов РМЖ, ассоциированным с высоким риском раннего рецидива и ограниченными возможностями системного лечения. Несмотря на прогресс в неоадьювантной терапии (НАТ), включая применение препаратов платины и ингибиторов контрольных точек иммунитета, широкое внедрение этих подходов ограничивается их токсичностью, стоимостью и недостатком данных о сочетании с дозо-интенсивными режимами, которые являются основой НАТ ТНРМЖ.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения эмпэгфилграстима (пролонгированного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, G-CSF) в поддержании дозовой интенсивности при проведении дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии у пациенток с ТНРМЖ II–III стадии.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 60 пациенток, получивших режим дозо-уплотненной химиотерапии по схеме ddAC (доксорубин + циклофосфамид с интервалом 14 дней) с последующим переходом на еженедельное введение паклитаксела и карбоплатина. После каждого курса ddAC однократно применялся эмпэгфилграстим. Первичной конечной точкой являлось достижение относительной дозовой интенсивности (RDI) $\geq 85\%$.

Результаты. Целевой уровень RDI достигнут у 96% пациенток (медианные значения: 100% для ddAC и 94% для еженедельного режима паклитаксела + карбоплатина). Эффективность. Полный патоморфологический ответ (pCR) зарегистрирован у 50% пациенток с первично-операбельными формами заболевания и у 43% – с местно-распространенными первично-неоперабельными стадиями. Низкий уровень остаточной опухолевой нагрузки (RCB0–1) отмечен у 63% больных. Безопасность. Профиль безопасности продемонстрировал низкую частоту нежелательных явлений 3–4-й степени (частота нейтропении 3–4-й степени – 1,7%).

Заключение. Эмпэгфилграстим обеспечивает сохранение высокой дозовой интенсивности НАТ, что сопровождается значительной частотой pCR, сопоставимой с показателями при использовании иммунотерапии, но с более благоприятным профилем безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тройной негативный рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия, дозо-уплотненная химиотерапия, эмпэгфилграстим, относительная дозовая интенсивность, полный патоморфологический ответ, pCR, остаточная опухолевая нагрузка, RCB, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ, безопасность терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-acting G-CSF empegfilgrastim with dose-dense chemotherapy for patients with stage II–III TNBC: Defendor Special trial, primary analysis

L. A. Lokyan¹, I. P. Ganshina¹, I. V. Sorokina^{2,3}, E. V. Lubennikova¹, S. G. Bagrova¹, L. G. Zhukova², D. A. Filonenko², O. O. Gordeeva⁴, K. S. Lezina¹, E. V. Artamonova^{1,5,6}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³ JCS "BIOCAD", Saint-Petersburg, Russia

⁴ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁵ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁶ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

SUMMARY

Triple-negative breast cancer (TNBC) remains one of the most aggressive subtypes of breast cancer, associated with a high risk of early recurrence and limited systemic treatment options. Despite advances in neoadjuvant therapy, including platinum-based agents and immune checkpoint inhibitors, the widespread adoption of these approaches is limited by their toxicity, cost, and insufficient data on their combination with dose-dense regimens.

Study objective. To evaluate the efficacy and safety of empegfilgrastim (a long-acting granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) in maintaining dose intensity during dose-dense neoadjuvant therapy (NAT) in patients with stage II–III triple-negative breast cancer (TNBC).

Materials and methods. This prospective study enrolled 60 patients who received dose-dense chemotherapy with the ddAC regimen (doxorubicin + cyclophosphamide every 14 days) followed by weekly paclitaxel and carboplatin. Empegfilgrastim was administered once after each ddAC cycle. The primary endpoint was achieving a relative dose intensity (RDI) of $\geq 85\%$.

Results. The target RDI was achieved in 96 % of patients (median values: 100 % for ddAC and 94 % for weekly paclitaxel and carboplatin). Efficacy. A pathological complete response (pCR) was observed in 50 % of patients with localized (initially operable) disease and 43 % of those with locally advanced (initially inoperable) stages. Low residual tumor burden (RCB0–1) was noted in 63 % of cases. Safety. The safety profile demonstrated a low incidence of severe adverse events (grade III–IV neutropenia: 1.7 %).

Conclusion. Empegfilgrastim effectively maintains high dose intensity in NAT, leading to a significant pCR rate comparable to that of immunotherapy but with a more favorable safety profile.

KEYWORDS: triple-negative breast cancer (TNBC), neoadjuvant therapy (NAT), dose-dense chemotherapy, relative dose intensity (RDI), pathological complete response (pCR), residual cancer burden (RCB), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), treatment safety.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 10–15 % всех случаев рака молочной железы и характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ER, estrogen receptor), прогестерона (PR, progesterone receptor) и HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Этот подтип отличается агрессивным течением, высоким риском рецидивов, начиная с самых ранних стадий заболевания (T1cN0M0), а также ограниченными терапевтическими возможностями [1, 2].

У пациентов со II и III стадией заболевания риск системного распространения является крайне высоким, а наличие новых опций постнеоадьювантной, адьювантной лекарственной терапии при наличии остаточной опухоли делает неоадьювантную терапию (НАТ) необходимым компонентом комплексного лечения даже самых ранних стадий болезни [2, 3].

В настоящее время НАТ является стандартом лечения местно-распространенного ТНРМЖ, поскольку позволяет [2]:

- уменьшить размер опухоли, повышая вероятность органосохраняющей операции;
- оценить чувствительность опухоли к химиотерапии *in vivo*;
- выявить пациентов с высоким риском рецидива, которым может потребоваться дополнительная терапия.

Основной целью НАТ при ТНРМЖ является достижение полного патоморфологического ответа (pCR, pathologic complete response), который определяется как отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток в ткани молочной железы и регионарных лимфоузлах (ypT0/Tis ypN0) [2, 3].

Достижение полного патоморфологического ответа (pCR) при тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) значительно улучшает прогноз пациентов. По данным исследований, pCR коррелирует с увеличением безрецидивной выживаемости (DFS, disease-free survival) и общей выживаемости (OS, overall survival) [4, 5].

В соответствии с результатами исследований частота pCR у пациентов с ТНРМЖ после стандартной НАТ на основе антрациклинов и таксанов составляет 30–40 % [5].

В настоящее время разрабатываются новые стратегии улучшения показателей выживаемости, в частности, такой подход, как добавление препаратов платины, которое позволило увеличить частоту достижения полных патоморфологических ответов до 50–60 %. Так, в исследование BRIGHTNESS III фазы, посвященное изучению добавления велипариба к комбинации паклитаксела и карбоплатина при ТНРМЖ, были включены 634 пациента, которых разделили на 3 группы: монотерапия паклитакселом; комбинация паклитаксела и карбоплатина; комбинация паклитаксела, карбоплатина и велипариба. Частота полного патоморфологического ответа (pCR) увеличилась с 31 % в контрольной группе до 53 % в группе, получавшей карбоплатин и велипариб, но преимущество велипариба не было достоверным [6, 7].

Также научным достижением последних лет стали клинические исследования по применению иммунотерапии (ингибиторов контрольных точек PD-1 (programmed death cell-1)) в неоадьювантном лечении. Исследование KEYNOTE-522 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы [8], которое стало одним из ключевых клинических испытаний, доказавших эффективность добавления иммунотерапии к стандартной неоадьювантной химиотерапии у пациентов с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) II–III стадии. Исследование включало 1174 пациента с ранее нелеченным ТНРМЖ II–III стадии [8].

Основной целью исследования было оценить влияние ингибитора PD-1 – пембролизумаба в комбинации с химиотерапией на достижение pCR и бессобытийной выживаемости (EFS, event-free survival).

Участники были случайным образом распределены в две группы:

1. Экспериментальная группа, получавшая иммунотерапию пембролизумабом на фоне НАТ в режиме: паклитаксел – 80 мг/м² 1 раз в неделю + карбоплатин – AUC 1,5 1 раз в неделю в течение 12 недель. После первой фазы, через 12 недель, пациенты получали 2-й этап НАТ в стандартном режиме AC (доксорубин (или эпирубин) – 60 мг/м² 1 раз в 3 недели + циклофосфамид – 600 мг/м² 1 раз в 3 недели).

2. Контрольная группа, получавшая плацебо на фоне НАТ (идентичная схема без пембролизумаба). После завершения НАТ пациенты оперировались и продолжали получать пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели) или плацебо в течение 1 года.

По результатам исследования в группе пембролизумаба частота pCR составила 64,8% против 51,2% в контрольной группе, $p < 0,001$. Абсолютное увеличение полных патоморфологических ответов (pCR) на 13,6% свидетельствует о значительном преимуществе добавления пембролизумаба к НАТ. Также было продемонстрировано улучшение EFS на 7,7% через 3 года наблюдения (84,5% в группе пембролизумаба по сравнению с 76,8% в контрольной группе (отношение риска (ОР)=0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,48–0,82) [7].

Столь обнадеживающие результаты вызвали повышенный интерес и обозначили ряд вопросов для дискуссии. Необходимо отметить, что, несмотря на значительные преимущества, исследование KEYNOTE-522 [7] имеет несколько важных недостатков, которые могут ограничивать широкое применение данной схемы в клинической практике. А именно: высокая стоимость лечения и некоторое увеличение частоты нежелательных явлений. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями (в $\geq 10\%$ случаев) при применении пембролизумаба по сравнению с контрольной группой являлись: нейтропения (47% против 41%), анемия (31% против 28%), тромбоцитопения (15% против 11%), диарея (12% против 8%) и гипотиреоз, обусловленный иммунным действием препарата (15% против 3%) [7].

Немаловажным фактом является применение в данном исследовании режима АС один раз в 3 недели, хотя применение dose-dense АС уже доказало свою эффективность в неоадьювантном режиме [9–11]. Таким образом, данные об эффективности и безопасности добавления пембролизумаба к химиотерапии в дозо-уплотненных режимах на данный момент отсутствуют. При этом дозо-уплотненный режим (dose-dense АС, каждые 2 недели) зарекомендовал себя как одна из наиболее эффективных стратегий для повышения частоты pCR и улучшения выживаемости у пациентов с ТНРМЖ [9–11] и является предпочтительным режимом современной НАТ ТНРМЖ.

Подтверждение указанной информации можно найти в метаанализе, опубликованном в 2019 г. в The Lancet. Метаанализ EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) является одним из наиболее масштабных и значимых исследований, посвященных оценке эффективности дозо-интенсивной химиотерапии [9].

В работе было проанализировано 26 рандомизированных клинических исследований, включающих 37298 пациентов с ранним раком молочной железы. Основным фокусом работы являлось сравнение стандартных режимов химиотерапии (интервалы 3 недели) и дозо-интенсивных схем (интервалы 2 недели на фоне применения препаратов класса Г-КСФ).

Ключевые результаты: убедительные доказательства превосходства dose-dense терапии. Было продемонстрировано:

- увеличение безрецидивной выживаемости (DFS). Сокращение интервалов между курсами химиотерапии с сохранением полных доз привело к снижению риска рецидива на 16% (RR, relative risk, 0,84). Через 10 лет наблюдения 4,4% пациентов не проявили признаков заболевания. Для онкологической практики, где каждый процент на счету, это существенный прорыв;
- увеличение общей выживаемости (OS). Еще более важный показатель – продолжительность жизни – также продемонстрировал значимое улучшение. По сравнению с ХТ со стандартными интервалами между циклами через десять лет на 2,9% больше пациентов, получивших dose-dense терапию, были живы благодаря этому режиму (RR 0,86). В масштабах популяции это тысячи спасенных жизней. Особенно впечатляющие результаты были зафиксированы у пациентов с пораженными лимфоузлами (N+) – именно эта категория больных получила максимальную пользу от интенсификации лечения. Полученные результаты имеют существенное клиническое значение, что подтверждается широким использованием подходов с включением дозо-уплотненных схем в НАТ в реальной клинической практике.

Особенно важно применение дозо-уплотненных режимов дозирования в НАТ пациентов с ТНРМЖ, который характеризуется высокой митотической активностью. Дозо-уплотненная схема обладает максимальным из существующей клинической практики повреждающим воздействием на опухолевые клетки, а повторное введение препаратов с минимальными интервалами предотвращает появление популяции резистентных клеток, что особенно важно для пациентов с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, эффективность НАТ зависит от ОИД (RDI, relative dose intensity), которая определяется как относительная интенсивность дозы ($\geq 85\%$). Одним из ключевых ограничивающих факторов, приводящих к снижению RDI, является гематологическая токсичность, при этом дозо-лимитирующей токсичностью является нейтропения II–IV степеней тяжести (снижение абсолютного числа нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ по критериям токсичности CTCAE 5.0 (Common terminology criteria for adverse events) [12].

Снижение риска развития нейтропении достигается путем применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов короткого (филграстим и его аналоги) и длительного действия (пегилированные формы). Г-КСФ короткого действия нуждаются в повторных введениях в течение нескольких дней и характеризуются меньшей эффективностью в отношении как предотвращения нейтропении и соблюдения запланированной ОИД, так и по частоте развития такого жизнеугрожающего нежелательного явления (НЯ), как фебрильная нейтропения [13, 14]. Таким образом, применение длительно действующего Г-КСФ является оптимальной стратегией для поддержания необходимого уровня RDI.

Экстимия® (эмпэгфилграстим) относится к группе рекомбинантных гранулоцитарных колониестимулирующих факторов Г-КСФ и является пролонгированной

Таблица 1
Характеристика пациентов

Характеристика	Количество (n=60)	Процент
Возраст		
Средний 45,7 (24–69) Медиана 45		
≤45	26	43%
>45	34	57%
Распространенность		
Первично-операбельный IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадии	22	36,6%
Местно-распространенный IIIA (кроме T3N1M0), IIIB, IIIC стадии	38	63,4%
cT		
T 1–2	28	46,6%
T 3–4	32	53,4%
cN		
N0	26	43,3%
N1	12	20,0%
N2	8	13,3%
N3	14	23,4%
Гистологический подтип		
НСТ	57	95,0%
Дольковый	1	1,7%
Медулярный	1	1,7%
Метапластический	1	1,7%
Степень злокачественности		
I–II	24	40,0%
III	36	60,0%
BRCA 1,2 статус		
BRCA 1,2 wt	51	85,0%
BRCA 1 mut	7	11,6%
BRCA 2 mut	2	3,4%

формой Г-КСФ, используемой для стимуляции лейкопоэза, ускорения восстановления нейтрофильного ряда крови и снижения риска развития фебрильной нейтропении (ФН) у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию. В отличие от Г-КСФ короткого действия (например, филграстима), эмпэгфилграстим содержит полиэтиленгликоль (PEG), который увеличивает его молекулярную массу и замедляет почечный клиренс. Это обеспечивает более длительный период циркуляции в крови и поддержание эффекта без необходимости частых инъекций. Эмпэгфилграстим не только увеличивает количество нейтрофилов, но и усиливает их фагоцитарную активность, продукцию реактивных форм кислорода и антибактериальных пептидов, что повышает их способность к уничтожению патогенов [14, 15]. В свою очередь, поддержка факторами роста позволяет минимизировать токсичность, сохраняя терапевтическую эффективность.

Исследование Defendor Special (NCT04905329) ставило своей целью оценить эффективность и безопасность

оригинального длительно действующего Г-КСФ (эмпэгфилграстима) у пациентов с ТНРМЖ, получавших дозоуплотненную НАТ по схеме АС в качестве первого этапа предоперационного лекарственного лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 60 пациентов с диагнозом тройной негативный рак молочной железы II–III стадии (характеристика пациентов приведена в табл. 1). Исследуемая когорта характеризовалась преобладанием пациентов с неблагоприятным прогнозом: у 38 (63 %) была диагностирована IIIB–IIIC стадия заболевания, у 36 пациентов (60 %) выявлена высокая степень злокачественности (G3).

Все включенные пациенты получали НАТ, состоящую из 4 циклов дозоуплотненного режима ddAC (доксорубицин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 2 недели) с добавлением эмпэгфилграстима через 24 часа после окончания химиотерапии, затем 12 еженедельных циклов химиотерапии по схеме: паклитаксел 80 мг/м² и карбоплатин AUC 2 1 раз в неделю.

Первичная конечная точка

В качестве первичной конечной точки исследования была определена доля пациентов с сохранением исходной относительной интенсивности дозы (RDI ≥85 %), оцененная в популяции intention-to-treat (ITT), включавшей всех пациентов, получивших как минимум одно введение лекарственной терапии.

Вторичными конечными точками являлись:

- Частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR), который определяется как ypT0/is (отсутствие остаточного инвазивного рака в первичной опухоли молочной железы, возможно наличие очагов рака *in situ*) и ypN0 (отсутствие опухолевых клеток в лимфатических узлах).
- Уровень остаточной резидуальной опухоли (RCB), который количественно оценивает степень остаточного заболевания после химиотерапии и используется для оценки эффективности лечения.
- Оценка безопасности, включая мониторинг нежелательных явлений (НЯ), с акцентом на переносимость комбинированной терапии и использование эмпэгфилграстима для поддержания интенсивности химиотерапии.

Результаты

Из 60 включенных пациентов 57 (95 %) завершили полный курс неoadъювантной химиотерапии (НАТ) по запланированной схеме. В 3 случаях (5 %) отмечалось прогрессирование заболевания (локальное или метастатическое), которое исключило возможность выполнения радикального хирургического вмешательства, что было расценено как первичная резистентность (из них только у 1 (1,7 %) пациента прогрессирование возникло 1-м этапе НАТ во время проведения дозоуплотненного АС). В 1 (1,7 %) случае пациентка отказалась от оперативного вмешательства, полностью закончив два этапа НАТ с выраженным клиническим эффектом.

Анализ относительной интенсивности дозы

Сохранение исходно запланированной ОИД ($RDI \geq 85\%$) на протяжении всего курса лечения удалось у 54 пациентов (96%).

- На 1-м этапе НАТ дозо-уплотненного режима ddAC, во время которого применялся эмпагфилграстим, ОИД ($RDI \geq 85\%$) удалось сохранить у всех 60 пациентов (100%). Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 1 пациента (1,7%) после 2-го курса НАТ, однако интенсивность доз вводимых препаратов была сохранена на протяжении обоих курсов.
- На 2-м этапе НАТ 54 (96%) пациента из 60 получили 12 полных курсов паклитаксел + карбоплатин в еженедельном режиме.

Медианные значения RDI составили:

- 100% (IQR 95–100%) для схемы ddAC (56 пациентов).
- 94% (IQR 85–98%) для схемы паклитаксел + карбоплатин (42 пациента).

Оценка эффективности (табл. 3)

1. У 35 пациентов из 38 (92%), находившихся в группе неблагоприятного прогноза (IIIB–IIIC ст. заболевания), проведенное лечение привело к трансформации первично-неоперабельного статуса в операбельный.
2. У 28 пациентов (47%) зарегистрирован полный патоморфологический ответ (pCR, RCB 0).
3. Частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR) по группам:
 - в подгруппе с первично-операбельными стадиями (IIA, IIB, IIIA T3N1M0 стадии) – 50% (95% ДИ 38–62%);
 - в подгруппе с местно-распространенным первично-неоперабельным процессом – 43% (95% ДИ 31–55%).

Профиль безопасности

Профиль безопасности исследуемого терапевтического режима был оценен как благоприятный, что подтверждается низкой частотой досрочного прекращения терапии (1 случай, 1,7%, во время проведения 2-го этапа НАТ) и преобладанием управляемых нежелательных явлений (НЯ), которые не требовали в большинстве случаев изменения режима лечения.

Основными причинами прерывания лечения являлись нежелательные явления в процессе 2-го этапа НАТ вследствие развития дозо-лимитирующей токсичности:

1. Периферическая нейропатия (n=3). Данное осложнение относится к дозозависимым токсическим эффектам. Патогенез связан с аксональной дегенерацией вследствие нарушения микротубулярной функции, что клинически проявляется парестезиями, гипестезией и/или мышечной слабостью.
2. Тромбоцитопения (n=2). Развитие тромбоцитопении в первую очередь обусловлено миелосупрессивным действием компонентов режима паклитаксел + карбоплатин.
3. Нейтропения (n=1). Единичный случай досрочного прекращения терапии вследствие развития нейтропении отмечен во время 2-го этапа НАТ.

Основные проявления токсичности проведенного лечения указаны в таблице 3.

Заключение и обсуждение

Проведенный ранее анализ современных терапевтических стратегий показал, что дозо-уплотненная НАТ является основой предоперационного лечения пациентов с РМЖ. С другой стороны, включение иммунотерапии, в частности пембролизумаба, в схему лечения представляет собой перспективное направление в онкологии. Однако следует подчеркнуть, что в исследовании KEYNOTE-522 [8] используемый стандартный режим AC (доксорубицин + циклофосфамид) с интервалами введения, равными 3 неделям, в сочетании с карбоплатином (AUC 1,5) на 2-м этапе терапии, может оказывать существенное влияние на окончательные результаты лечения.

Необходимо отметить, что в настоящее время не проведено рандомизированных исследований, оценивающих безопасность и эффективность пембролизумаба в сочетании с интенсивными (дозо-уплотненными) схемами химиотерапии. Теоретически укорочение интервалов между курсами может привести к увеличению частоты достижения полных патоморфологических ответов (pCR) за счет синергизма иммунотерапии и более агрессивного цитостатического воздействия. С иной стороны, это может сопровождаться ростом частоты и тяжести нежелательных явлений, включая иммуноопосредованную токсичность (например, миокардиты, пневмониты, колиты и т.д.) и гематологическую супрессию. При этом преимущества добавления иммунотерапии к стандартным режимам дозирования перед проведением менее дорогостоящей и более безопасной (не сопряженной с развитием иммуноопосредованных НЯ) дозо-уплотненной НАТ на сегодняшний

Таблица 2
Показатель RCB среди всей популяции и для пациентов с местно-распространенными (первично-неоперабельными) стадиями

RCB	0	1	2	3	Прогрессирование
Все пациенты (n=60)	47%	17%	23%	8%	5%
Пациенты со стадией IIIB–IIIC (n=35)	43%	17%	23%	11%	6%

Таблица 3
Профиль лекарственно-индуцированной токсичности на фоне НАТ

Событие	Любая степень тяжести, n (%)	Степень тяжести ≥ 3 n (%)
Анемия	28 (46%)	3 (5%)
Нейтропения	37 (61,6%)	28 (46,6%)
Тромбоцитопения	11 (18,3%)	1 (1,7%)
Фебрильная нейтропения	0	0
Периферическая полинейропатия	16 (26%)	0
Повышение АЛТ	7 (11,6%)	1 (1,7%)
Повышение АСТ	1 (1,7%)	0
Вся популяция исследования (ITT)	60 (100%)	

день не доказаны. Таким образом, на текущий момент отсутствуют доказательные данные о целесообразности и безопасности внедрения комбинации пембролизумаба с дозо-уплотненными режимами в реальную клиническую практику. Необходимы клинические исследования для оценки: оптимальных доз и интервалов введения химиотерапии в комбинации с иммунотерапией; биомаркеров ответа, включая динамику PD-L1, TILs (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) и мутационную нагрузку (ТМВ); профиля токсичности с акцентом на иммуноопосредованные осложнения и гематологические НЯ.

Настоящее исследование демонстрирует, что применение эмпэгфилграстима в качестве первичной профилактики нейтропении при дозо-уплотненной последовательной НАТ позволяет достичь высокой дозовой интенсивности ($RDI \geq 85\%$ у 96 % пациентов) с сохранением удовлетворительного профиля безопасности. Основными результатами проведенного нами анализа являлись:

1. Оптимизация дозовой плотности.

Поддержание RDI на уровне $\geq 85\%$ у подавляющего большинства пациентов подтверждает, что пролонгированные Г-КСФ (в частности, эмпэгфилграстим) являются эффективным инструментом минимизации задержек между циклами и снижения потребности в модификации доз. Это согласуется с данными исследований, показавших зависимость между сохранением запланированной интенсивности химиотерапии и улучшением выживаемости при ТНРМЖ.

2. Влияние на частоту патоморфологического ответа.

Достижение pCR у 50 % пациентов с локализованными стадиями и у 43 % – с местно-распространенными, а также перевод 63 % больных в группу относительно благоприятного прогноза ($RCB0-1$) свидетельствуют о потенциальной роли эмпэгфилграстима не только в профилактике осложнений, но и в улучшении онкологических исходов. Особенно важно отметить, что 60 % пациентов с $RCB0-1$ изначально имели ПИВ–ПИС стадии заболевания, что подчеркивает эффективность дозо-уплотненного подхода в группе высокого риска, к которому относится местно-распространенный неоперабельный ТНРМЖ.

3. Безопасность и переносимость.

Низкая частота прерывания терапии (1 случай, 1,7 % – только на 2-м этапе еженедельного паклитаксела + карбоплатина) и преобладание управляемых нежелательных явлений (полинейропатия, тромбоцитопения), связанных со 2-м блоком НАТ, подтверждают, что использование эмпэгфилграстима снижает токсичность режимов на основе антрациклинов.

В заключение необходимо отметить, что полученные в нашем исследовании результаты имеют важное клиническое значение, поскольку в условиях ограниченного внедрения иммунотерапии в реальную клиническую практику пролонгированные Г-КСФ остаются важным компонентом лечения, позволяющим проводить интенсифицированные режимы без существенного увеличения риска осложнений, что, в свою очередь, может обеспечить сопоставимую с изученной НАТ в комбинации с иммунотерапией эффективность.

Перспективы

Для окончательного подтверждения роли эмпэгфилграстима в улучшении долгосрочных исходов необходимы:

- рандомизированные исследования с прямым сравнением различных схем поддерживающей терапии;
- анализ безрецидивной (DFS) и общей выживаемости (OS) в отдаленном периоде;
- оценка экономической эффективности в сравнении с другими методами профилактики нейтропении.

Таким образом, включение эмпэгфилграстима в схемы дозо-уплотненной НАТ при ТНРМЖ представляется обоснованным подходом, сочетающим высокую эффективность, хорошую переносимость и потенциал для улучшения прогноза у пациентов с агрессивными подтипами заболевания.

Список литературы / References

1. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, Akinhanmi M, Moore RM, Brauch H, Cox A, Eccles DM, Ewart-Toland A, Fasching PA, Fostira F, Garber J, Godwin AK, Konstantopoulou I, Nevanlinna H, Sharma P, Yannoukakos D, Yao S, Feng BJ, Tipping Davis B, Lilyquist J, Pesaran T, Goldgar DE, Polley EC, Dolinsky JS, Couch FJ. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Aug 1; 110 (8): 855–862. DOI: 10.1093/jnci/djy106. PMID: 30099541; PMCID: PMC6093350.
2. Артамонова Е.В., Коваленко Е.И. Системное лечение рака молочной железы. 2-е изд., испр. и доп. М.: Рекламное агентство «Ре Медиа», 2021. Aramonova E.V., Kovalenko E.I. Systemic Treatment of Breast Cancer. 2nd ed., rev. and exp., Re Media Advertising Agency, 2021. (In Russ.).
3. Жукова А.Г. Рак молочной железы с тройным негативным фенотипом у российской популяции больных. Клинико-морфологические особенности / А.Г. Жукова. Вопросы онкологии. 2015; 61 (2): 189–194. – EDN TRUXAP. Zhukova A.G. (2015). Breast cancer with triple-negative phenotype in the Russian population of patients. *Clinical-morphological features. Problems in Oncology.* 2015; 61 (2): 189–194. – EDN: TRUXAP. (In Russ.).
4. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1; 39 (13): 1485–1505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745.
5. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; (30): 96–102. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003469. PMID: 11773300.
6. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1; 39 (13): 1485–1505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507815; PMCID: PMC8274745.
7. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, Huober J, Golsan M, von Minckwitz G, Maag D, Sullivan D, Wolmark N, McIntyre K, Ponce Lorenzo JJ, Metzger Filho O, Rastogi P, Symmans WF, Liu X, Geyer CE Jr. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr; 19 (4): 497–509. DOI: 10.1016/S1473-2045 (18) 30111-6. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363.
8. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J, KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27; 382 (9): 810–821. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019 Apr 6; 393 (10179): 1440–1452. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189.
10. Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Артамонова Е.В., Хорошилов М.В., Петровский А.В., Денчик Д.А., Дружинина Д.И., Воронников И.К. Дозо-уплотненная неoadъювантная химиотерапия первично-операбельного и местнораспространенного неоперабельного тройного-негативного рака молочной железы: первые результаты проспективного одностороннего исследования. Медицинский алфавит. 2023; (10): 11–17. Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Aramonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovskiy A.V., Denchik D.A., Druzhina D.I., Voronnikov I.K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy of operable and locally advanced inoperable triple negative breast cancer: First results of single-centre prospective trial. *Medical alphabet.* 2023; (10): 11–17. (In Russ.).
11. Гордеева О.О., Колядина И.В., Жукова А.Г., Ганьшина И.П., Комов Д.В., Мещеряков А.А. Эффективность неoadъювантной химиотерапии и выживаемость у пациентов старшей возрастной группы с трижды негативным раком молочной железы II–III стадий. Современная онкология. 2019; 21 (3): 46–51. Gordeeva O.O., Kolyadina I.V., Zhukova A.G., Gan'shina I.P., Komov D.V., Meshcherikov A.A. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy and survival in older patients with stages II to III triple-negative breast cancer. *Journal of Modern Oncology.* 2019; 21 (3): 46–51. (In Russ.).
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.
13. Cornes P, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther.* 2018 Nov; 35 (11): 1816–1829. DOI: 10.1007/s12325-018-0798-6

14. Багрова С.Г. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в профилактике фебрильной нейтропении / С.Г. Багрова. Эффективная фармакотерапия. 2015; (31): 6–15. Bagrova S.G. Granulocyte colony-stimulating factors in the prevention of febrile neutropenia. Effective pharmacotherapy. 2015; (31): 6–15. (In Russ.).
15. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н., Фролова М.А., Копп М.В., Абросимова А.А., Иванов Р.А. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (емпегилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. Современная онкология. 2015; 17 (2): 45–52.

Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis «breast cancer» receiving myelosuppressive chemotherapy. Journal of Modern Oncology. 2015; 17 (2): 45–52. (In Russ.).

Статья поступила / Received: 09.06.2025
Получена после рецензирования / Revised: 11.06.2025
Принята в печать / Accepted: 11.06.2025

Сведения об авторах

Локян Лусинэ Артуровна, врач-ординатор-онколог¹.
E-mail: lusinelokyan@gmail.com. ORCID: 0009-0007-2295-6045
Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., в.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹.
E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376
Сорокина Ирина Владимировна, к.б.н. руководитель отдела глобальных медицинских вопросов³. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru.
ORCID: 0000-0002-9404-3698
Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866
Багрова Светлана Геннадьевна, к.м.н., с.н.с. отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹.
E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666
Жукова Людмила Григорьевна, чл.-кор. РАН, д.м.н., зам. директора по онкологии². E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com.
ORCID: 0000-0003-4848-6938
Филоненко Дарья Александровна, к.м.н., зав. дневным стационаром по онкологическому профилю². E-mail: shubina_d@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-7224-3111
Гордеева Ольга Олеговна, к.м.н., зав. дневным стационаром по онкологическому профилю⁴. E-mail: gordeeva.oo@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-8266-0218
Лезина Ксения Сергеевна, врач-ординатор-онколог¹.
E-mail: lyozina.ks@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0008-9124
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии⁵, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии⁶. E-mail: artamonovae@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-8936-3590

- ¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
- ² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия
- ³ АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия
- ⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва, Россия
- ⁵ ГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), Москва, Россия

Автор для переписки: Локян Лусинэ Артуровна. E-mail: lusinelokyan@gmail.com

Для цитирования: Локян Л.А., Ганьшина И.П., Сорокина И.В., Лубенникова Е.В., Багрова С.Г., Жукова Л.Г., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., Лезина К.С., Артамонова Е.В. Пролонгированный Г-КСФ эмпегилграстим в дозо-уплотненной неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы II–III стадии: первый промежуточный анализ исследования Defendor Special, когорты ТНRMЖ. Медицинский алфавит. 2025; (14): 53–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-53-59>

About authors

Lokyan Lusine A., resident oncologist¹. E-mail: lusinelokyan@gmail.com. ORCID: 0009-0007-2295-6045
Ganshina Inna P., PhD Med, leading researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: ganshinainna77@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0105-9376
Sorokina Irina V., PhD Med, global medical affairs lead³. E-mail: sorokinaiv@biocad.ru. ORCID: 0000-0002-9404-3698
Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866
Bagrova Svetlana G., PhD Med, senior researcher at Dept of Antitumor Drug Therapy No.1 Dept of Drug Treatment¹. E-mail: s.bagrova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2981-7666
Zhukova Lyudmila G., DM Sci (habil.), RAS corresponding member, deputy director for Oncology². E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4848-6938
Filonenko Daria A., PhD Med, head of Outpatient Chemotherapy Dept². E-mail: shubina_d@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7224-3111
Gordeeva Olga O., PhD Med, head of Outpatient Chemotherapy Dept⁴. E-mail: gordeeva.oo@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8266-0218
Lezina Ksenia S., resident oncologist¹. E-mail: lyozina.ks@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0008-9124
Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy⁵, head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery⁶. E-mail: artamonovae@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8936-3590

- ¹ N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia
- ² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
- ³ JCS "BIOCAD", Saint-Petersburg, Russia
- ⁴ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia
- ⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
- ⁶ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Corresponding author: Lokyan Lusine A. E-mail: lusinelokyan@gmail.com

For citation: Lokyan L.A., Ganshina I.P., Sorokina I.V., Lubennikova E.V., Bagrova S.G., Zhukova L.G., Filonenko D.A., Gordееva O.O., Lezina K.S., Artamonova E.V. Long-acting G-CSF empegilgrastim with dose-dense chemotherapy for patients with stage II–III TNBC: Defendor Special trial, primary analysis. Medical alphabet. 2025; (14): 53–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-53-59>

