

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

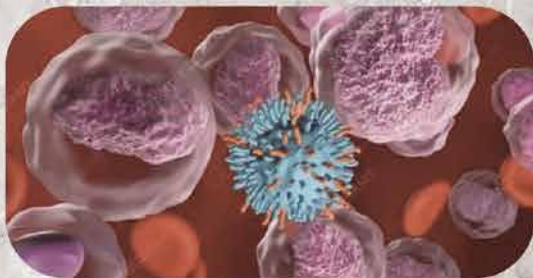
№ 26 / 2025



MEDICAL ALPHABET
DIAGNOSTICS
& cancer therapy

Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (3)



- 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-alfavit.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

Главный редактор серии
«Диагностика и онкотерапия»
Елена Владимировна Артамонова

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 (K2).
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 27.10.2025

Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

7 Реалии и возможности многозадачного маммографического скрининга в сохранении женского здоровья

А.Д. Каприн, О.М. Драпкина, Н.И. Рожкова, Е.В. Бочкарева, С.Ю. Микушин,
И.И. Бурдина, С.Б. Запирова, М.Л. Мазо, С.П. Прокопенко, П.Г. Лабазанова

14 Результаты лечения больных low grade раком яичников

К.В. Афанасьева, А.С. Шевчук, А.А. Румянцев

21 Особенности наследственных и модифицируемых факторов риска при раке яичников различных гистотипов

М.Ю. Графская, А.Ю. Максимов, Е.В. Вереникина, А.А. Демидова,
Ф.В. Логвин, Н.Н. Тимошкина, Ф.С. Бова

25 Возможности интраоперационного контрастно-усиленного ультразвукового исследования затылочной глиобластомы: описание клинического случая

Ю.Ю. Дыциров, Л.А. Митина, А.М. Зайцев, С.О. Степанов, О.Н. Кирсанова

29 Трехфазная сцинтиграфия как дополнение к традиционной однофотонной диагностике пациентов с нейроэндокринными опухолями

С.М. Каспиш, А.Д. Рыжков, А.С. Крылов, Е.В. Артамонова,
А.А. Маркович, М.Е. Билик

34 Факторы прогноза у пациентов с колоректальным раком и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени

Г.Г. Макиев, А.Б. Допчут, Р.Ш. Абдулаева, Г.М. Найдин, Е.С. Обаревич,
Н.С. Бесова, А.Н. Поляков, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин

41 Отдаленные эффекты противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза

А.Р. Ситтигуллина, В.Х. Харбедия, Т.С. Бельшева

49 Краткий обзор случаев метастазирования рака молочной железы в матку. Клинический случай

Г.Г. Хакимова, А.Н. Рахмонов, Ш.И. Эркинова, Ш.Г. Хакимова

55 Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии у пациентов с *BRC1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы

Э.В. Янгирова, Е.И. Коваленко, Я.А. Жуликов, В.А. Федько, А.К. Новиков, Т.А. Титова,
А.М. Строганова, Т.С. Лисица, Е.В. Артамонова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в «Белый список» РЦНИ, 2 уровень; 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 Квартиль) 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

Tatiana Sinitska

Alfmed 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

Editor-in-Chief 'Diagnostics and oncotherapy' series

Elena Artamonova

'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
ПН No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues
per year.

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

Signed for press: 27 October 2025.

© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 7 Realities and opportunities of multiple-task mammographic screening
in maintaining women's health**
*A. D. Kaprin, O. M. Drapkina, N. I. Rozhkova, E. V. Bochkareva, S. Yu. Mikushin,
I. I. Burdina, S. B. Zapirova, M. L. Mazo, S. P. Prokopenko, P. G. Labazanova*
- 14 Treatment results for patients with low grade ovarian cancer**
K. V. Afanasyeva, A. S. Shevchuk, A. A. Rumyantsev
- 21 Features of hereditary and modifiable risk factors in ovarian cancer
of different histotypes**
*M. Yu. Grafskaya, A. Yu. Maksimov, E. V. Verenikina, A. A. Demidova,
F. V. Logvin, N. N. Timoshkina, F. S. Bova*
- 25 Possibilities of intraoperative contrast-enhanced ultrasound examination
of occipital glioblastoma: a clinical case description**
Yu. Yu. Dyshchirov, L. A. Mitina, A. M. Zaitsev, S. O. Stepanov, O. N. Kirsanova
- 29 Three-phase scintigraphy as an addition to the traditional single-photon diagnosis
of patients with neuroendocrine tumors**
*S. M. Kaspshik, A. D. Ryzhkov, A. S. Krylov, E. V. Artamonova,
A. A. Markovich, M. E. Bilik*
- 34 Prognostic factors in patients with colorectal cancer and isolated potentially
resectable or unresectable liver metastases**
*G. G. Makiev, A. B. Dopchut, R. Sh. Abdulayeva, G. M. Naydin, E. S. Obarevich,
N. S. Besova, A. N. Polyakov, M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin*
- 41 Long-term effects of antitumor treatment of acute lymphoblastic leukemia**
A. R. Sittigullina, V. Kh. Kharbediya, T. S. Belysheva
- 49 A brief overview of cases of breast cancer metastasis to the uterus. A clinical case**
G. G. Khakimova, A. N. Rakhmonov, S. I. Erkinova, S. G. Khakimova
- 55 Efficacy of dose-dense platinum-based neoadjuvant chemotherapy
in patients with *BRCA1/2*-associated operable and locally advanced
triple-negative breast cancer**
*E. V. Yangirova, E. I. Kovalenko, Ya. A. Zhulikov, V. A. Fedko, A. K. Novikov, T. A. Titova,
A. M. Stroganova, T. S. Lisitsa, E. V. Artamonova*

The Medical Alphabet is included into <https://www.rsci.science/> and 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., ФГБУ «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 ФПОВ 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 преподавки 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)

Шербо 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, OCOPC

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 ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»

Ваиев Тимур Теймурович (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»

Колядина 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 «РУДН 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 «РУДН 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

Черныш 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

Реалии и возможности многозадачного маммографического скрининга в сохранении женского здоровья

А. Д. Каприн^{1,2}, О. М. Драпкина³, Н. И. Рожкова^{1,2,3}, Е. В. Бочкарева³, С. Ю. Микушин^{1,2,3}, И. И. Бурдина¹, С. Б. Запирова¹, М. Л. Мазо^{1,2,3}, С. П. Прокопенко^{1,2,3}, П. Г. Лабазанова^{1,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены новые возможности рентгеновской маммографии в системе диспансеризации, выходящие за рамки онкоскрининга. Показан алгоритм обследования молочных желез согласно существующим нормативным документам и открывающимся новым возможностям в выявлении двух главных социальных заболеваний женщин – рака молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний по кальцинозу стенок артерий на маммограммах, а также подчеркнута роль раннего выявления доброкачественных дисплазий молочной железы с целью профилактики рака за счет своевременного адекватного патогенетического лечения. Возможность решения нескольких задач по выявлению главных социальных заболеваний женщин при маммоскрининге повышает его рентабельность за счет исключения дополнительных затрат на помещения, оборудование, кадры, маршрутизацию пациенток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: многозадачный маммоскрининг, рак молочной железы, кальциноз артерий, социальные заболевания женщин, маршрутизация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Realities and opportunities of multiple-task mammographic screening in maintaining women's health

A. D. Kaprin^{1,2}, O. M. Drapkina³, N. I. Rozhkova^{1,2,3}, E. V. Bochkareva³, S. Yu. Mikushin^{1,2,3}, I. I. Burdina¹, S. B. Zapirova¹, M. L. Mazo^{1,2,3}, S. P. Prokopenko^{1,2,3}, P. G. Labazanova^{1,3}

¹ National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

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

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

SUMMARY

New applications of X-ray mammography in dispensary examinations, extending beyond traditional oncological screening, are presented. The established regulatory algorithm for breast examination is outlined, along with emerging opportunities to detect two major health issues in women – breast cancer and cardiovascular disease – through the identification of arterial wall calcifications on mammograms. The importance of early recognition of benign breast dysplasia is also emphasized, as timely pathogenetic treatment can reduce the risk of malignant transformation. By addressing multiple women's health concerns within the framework of mammography screening, this approach improves cost-effectiveness by minimizing the need for additional facilities, equipment, staff, and patient management resources.

KEYWORDS: multitasking mammography screening, breast cancer, arterial calcification, social diseases of women, routing.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Общепризнанной и наиболее эффективной организационной формой раннего выявления рака молочной железы (РМЖ) и других заболеваний молочной железы является маммографический скрининг.

К настоящему времени в России разработана эффективная и экономически рациональная система обследования молочных желез, которая строится на комплексировании современных методов лучевой диагностики, позволяющая выявлять ранние стадии заболевания в 76,2 %. По опыту передовых клиник страны и мира подобная система

увеличивает 20-летнюю продолжительность жизни заболевших до 92–98 %, снижает смертность на 20–50 % [1, 3].

Результаты и методы исследования

Диспансеризация проводится по двум направлениям – обследование здоровых лиц без жалоб – скрининг с целью раннего выявления непальпируемого РМЖ и этап дообследования при клинических проявлениях болезни. Основой данной системы служит методология скринирующего маммографического обследования женского населения в возрасте 40–75 лет.

Лица с положительными или подозрительными результатами должны направляться к врачам для установления диагноза и необходимого лечения.

Отличительной целью современного маммографического скрининга являются его многозадачность, решение широкого спектра проблем женского здоровья, включающих:

- распознавание РМЖ на ранних стадиях, что снижает частоту метастазирования, смертность, увеличивает выживаемость и дает возможность проведения органосберегающего лечения, повышающего качество жизни женщины;
- выявление доброкачественных заболеваний молочной железы (в 70 % случаев от общего потока обследованных), своевременное лечение которых будет онкопрофилактикой;
- определение маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по кальцинозу стенок артерий с целью своевременного лечения атеросклероза и профилактики инфаркта и инсульта.

Кальциноз артерий молочной железы на маммограммах – новый маркер сердечно-сосудистого заболевания (атеросклероза) у женщин.

Согласно мировым данным, атеросклероз является главной социальной болезнью века. До 30 % взрослых в возрасте до 45 лет и 10 % детей до 15 лет страдают от атеросклероза сосудов. У 80 % населения после 60 лет наблюдается атеросклероз (<http://www.med2.ru/story.php?id=18521>). В год умирает 1 млн человек. А по данным Росстата, в 2020 г. в России умерли от рака молочной железы 21, 462 тыс. женщин, а от ССЗ – 491, 608 тыс. женщин.

В частности, отмечаются неожиданно высокие показатели неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди женщин, относящихся к группам с низким 10-летним сердечно-сосудистым риском [4], которым клинические руководства не рекомендовали бы прием статинов – наиболее эффективной группы гиполипидемических препаратов, радикально изменивших подход к первичной и вторичной профилактике ССЗ.

За последние 20 лет обнаружена достоверная связь между ССЗ и кальцинозом артерий молочной железы (КАМЖ), выявляемым при РМГ как случайная находка в 10–15 % случаев.

В многочисленных исследованиях выявлены ассоциации между КАМЖ и рядом факторов риска ССЗ [5, 6], субклиническими и клинически выраженными формами ССЗ [5, 6], а также с инцидентом и смертностью от ССЗ [9, 10], фибрилляцией предсердий [11], ЦВЗ [12].

У женщин с КАМЖ при 10-летнем наблюдении вероятность новых случаев ИБС выше в 3 раза, новых случаев инсульта – в 5 раз [13], в том числе у лиц, не относящихся к группе высокого риска. Это касается молодых женщин, некурящих, не имеющих диабета, гипертонии, гиперлипидемии, ХБП или ранее установленных ССЗ [14]. При этом наиболее значимым независимым предиктором будущих ССЗ КАМЖ является не только возрастная группа 60–74 лет, но и женщины молодого возраста от 40 до 59 лет [14].

В связи с этим КАМЖ может служить одним из наиболее ранних биомаркеров риска ССЗ женщин [14], что позволит раньше начать адекватное лечение и рекомендовать

профилактические мероприятия, включающие коррекцию образа жизни, что повысит качество и увеличит продолжительность жизни.

Важно, что количественная оценка КАМЖ позволяет лучше стратифицировать сердечно-сосудистый риск (ССР) [14].

Интересно отметить, что новые возможности РМГ в получении дополнительной клинически важной информации не являются чем-то принципиально новым. Так, аналогом определения КАМЖ на РМГ является коронарный кальциноз, который был выявлен при КТ грудной клетки, проводимой в некардиологических целях [15], и в настоящее время получил широкое клиническое распространение в качестве неинвазивного маркера ИБС.

Определение КАМЖ чрезвычайно привлекательно для оценки сердечно-сосудистого риска, поскольку является неинвазивным, не требующим дополнительных организационных усилий и лучевой нагрузки на пациента, и может использовать существующее оборудование, кадровый потенциал и маршрутизацию женщин старше 40 лет, проходящих скрининговую маммографию по программам профилактики РМЖ. Все это значительно повышает рентабельность скрининга при условии выявления двух главных социальных заболеваний женщин.

В этом контексте случайное обнаружение КАМЖ у женщин, проходящих скрининг РМЖ, позволит выявить повышенный риск ССЗ у внешне здоровых женщин, которым будет полезно более углубленное обследование на предмет ССЗ и проведение мероприятий по профилактике инфаркта и инсульта. Особенно актуально это для женщин, проходящих маммографию без дополнительного медицинского осмотра (по обращаемости, вне рамок диспансеризации и ПМО).

Организационная структура и этапы маммоскрининга в российской системе здравоохранения

Серьезные успехи в разработке и создании технических средств раннего выявления РМЖ и клиничко-лабораторной базы позволили создать в России современную и эффективно действующую инфраструктуру для проведения онкомаммоскрининга, включающую более 4 тыс. маммографов, в том числе цифровых, и более 300 передвижных маммографических установок, что в совокупности является надежной и современной базой для решения задач по снижению заболеваемости и смертности от РМЖ. Основой данной системы служит методология скринирующего маммографического обследования женского населения в возрасте 40–75 лет.

Основными принципами организации маммографического скрининга являются:

- создание материально-технической и кадровой базы для проведения маммографического скрининга;
- широкомасштабная информационно-просветительская работа с целью привлечения внимания к проблеме государственных и общественных структур, а также активного привлечения женщин на маммографию.

В России Президентом РФ утверждена стратегия развития здравоохранения согласно указу № 254 от 06 июня 2019 г. «О целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2028 года», где в рамках

национального проекта «Здравоохранение» обозначена национальная программа по борьбе со злокачественными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

К настоящему времени в России создана надежная нормативно-правовая база для проведения проверочного обследования молочных желез, где основополагающим является приказ МЗ РФ № 404н от 27.04.2021 «О порядке проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Согласно приказу, для женщин от 40 до 75 лет определены сроки проведения рентгеномаммографического исследования двух молочных желез в «прямой СС» и «косой МЛО» проекциях 1 раз в 2 года.

Онкомаммоскрининг начал осуществляться в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН) с 2013 г. и уже к 2023 г. доказал свою целесообразность благодаря расширению охвата женского населения маммографическим обследованием >43 %, повышению выявляемости ранних форм РМЖ до 76,2 %, способствующему снижению смертности на 22,5 %, активному использованию технологий органосберегающего лечения, увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациенток.

Скрининг РМЖ в России проводится бесплатно по системе ОМС в рамках первого этапа ДОГВН [16].

Этапы скрининга РМЖ

В рамках ДОГВН. 1-й этап подразумевает скрининг. В России для скрининга РМЖ в рамках первого этапа ДОГВН в настоящее время используется рентгеновская маммография – РМГ в прямой и косой проекциях (craniocaudal – СС, и mediolateral oblique – МЛО). Исследование проводится женщинам 40–75 лет с периодичностью в 2 года. У женщин с наличием менструального цикла исследование осуществляется на 5-, 12-, 14-й день цикла для исключения гормонального влияния.

В рамках 1-го этапа проводится РМГ обеих молочных желез в двух проекциях 1 раз в 2 года. Если при обращении пациентки в ЛПУ для прохождения диспансеризации установлено, что исследование не проводилось ранее в установленные сроки, то женщина направляется на маммографическое обследование, при этом график последующих исследований смещается согласно рекомендуемой периодичности.

Вне рамок ДОГВН – 2-й этап, дообследование, осуществляется после завершения первого этапа диспансеризации, когда проводится прием (осмотр) врачом-терапевтом для выявления заболеваний не только молочных желез, но и других визуальных локализаций.

Женщинам с установленной категорией BIRADS 1 или 2 проводится очередная РМГ через 2 года с рекомендацией наблюдения у гинеколога. Пациентки с категорией BIRADS 4 или 5 направляются на консультацию врача-онколога центра амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) или онкологического диспансера для биопсии и более тщательного обследования. Категория BIRADS 3 спорная, поскольку подразумевает, как правило, доброкачественные заболевания, но с 2 % вероятностью озлокачествления. В этой связи целесообразно назначать соответствующее лечение с контролем через 6 мес, нередко требуется консультация онколога для возможной биопсии.

При выявлении у пациента патологии других органов и систем объем обследования выполняется в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю выявленного или предполагаемого заболевания с учетом стандартов медицинской помощи, а также на основе соответствующих клинических рекомендаций.

При выявлении на РМГ кальциноза стенок артерий – КАМЖ – пациенты при любой категории BIRADS дополнительно направляются на консультацию к кардиологу (см. ниже).

Алгоритм обследования женщин с КАМЖ, выявленным при РМГ

Выявленному на РМГ КАМЖ присваивается категория BI-RADS-2 (доброкачественные изменения). В таких случаях следующим шагом должно быть обследование как при повышенном риске ССЗ. На схеме представлен алгоритм действий в указанной ситуации.

Этап 1. Визит к терапевту или в кабинет медицинской профилактики для определения симптомов и жалоб, связанных с ССЗ

Проводится анкетирование женщин, прошедших РМГ, согласно форме МЗ РФ в качестве первичного документа первого этапа ДС и ПМО с целью выявления хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ССР и факторов риска (ФР) их развития.

Анкетирование позволит оценить личный и семейный анамнез в отношении ССЗ, выявить вероятность ишемической болезни сердца и стенокардии, вероятность перенесенной транзиторной ишемической атаки (ТИА) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности у пожилых. Также определяются ФР ССЗ: курение, низкая физическая активность, нерациональное питание, пагубное потребление алкоголя, прием наркотических препаратов без назначения врача. Дополнительно выявляется риск остеопороза, ассоциированного, как известно, с наличием ССЗ. Анкетирование попутно выявляет вероятность ХОБЛ и заболеваний ЖКТ.

Во время визита необходимо также провести физикальное обследование, чтобы выявить дополнительные к анкетированию симптомы и жалобы, связанные с ССЗ (ИБС, ЦВЗ, ХСН), а также определить АД, оценить избыточность массы тела или ожирения.

Этап 2. Определение риска по SCORE

Обнаружение КАМЖ будет способствовать повышению приверженности медицинских работников к определению оценки 10-летнего ССР осложнений по шкале SCORE. После оценки 10-летнего риска ССЗ у женщин с высоким ≥ 5 , но < 10 %, и очень высоким риском ≥ 10 % следует рассмотреть вопрос о назначении статинов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике. Если у женщины уровень риска уже оценивался когда-то в прошлом, обнаружение КАМЖ может служить поводом для обновления этой оценки.

Последующее сопоставление результатов физикального обследования с данными анкетирования позволит всесторонне оценить поведенческие и другие ФР, наметить

мероприятия по коррекции образа жизни, провести профилактическое консультирование и определить показания к консультации кардиолога.

Этап 3. Консультация кардиолога

Визит к кардиологу проводится при симптомах и жалобах, связанных с ССЗ, а также при высоком и очень высоком риске по SCORE. Объем обследования для уточнения диагноза или выявления субклинических форм ССЗ определяется кардиологом и включает определение коронарного кальция, УЗИ сонных и периферических (бедренных) артерий, тесты с физической нагрузкой, эхокардиографию, оценку липидного профиля, гликемии (толерантности к глюкозе), клубочковой фильтрации и других показателей. Дополнительное обследование необходимо согласовать с пациенткой в контексте «совместного принятия решений».

Определение КАМЖ по РМГ чрезвычайно привлекательно для стратификации ССР, поскольку является неинвазивным, не требующим дополнительных организационных усилий и лучевой нагрузки на пациента, и может использовать существующую маршрутизацию женщин старше 40 лет, проходящих скрининговую РМГ по программам профилактики РМЖ.

В этом контексте случайное обнаружение КАМЖ у женщин, проходящих скрининг РМЖ, позволит выявить повышенный риск ССЗ у внешне здоровых женщин, которым будет полезно более углубленное обследование на предмет ССЗ и проведение профилактических мероприятий. Особенно актуально это для женщин, проходящих РМГ без дополнительного медицинского осмотра (по обращаемости, вне рамок диспансеризации и ПМО).

Доброкачественные дисплазии молочных желез.

Алгоритм обследования

Наряду с выявлением главных социальных заболеваний женщин маммография позволяет распознавать и доброкачественные дисплазии молочных желез.

Раннее выявление ЗНО снижает смертность, но не снижает рост заболеваемости раком. Профилактикой рака служит своевременное выявление и лечение заболеваний, предшествующих его развитию. В связи с этим необходимо проводить мероприятия по предупреждению развития и своевременному лечению доброкачественных заболеваний, нередко являющихся предстартом рака. Среди наиболее частых заболеваний являются мастопатии [1, 17–23].

Несмотря на то что не все варианты мастопатии рассматриваются как облигатный предрак, следует иметь в виду, что на ее фоне рак встречается в 3–5 раз чаще, чем в популяции, а при пролиферативных формах этот показатель увеличивается в 25–30 раз. Среди диффузных форм заболеваний различают 5 вариантов, которые можно верифицировать при рентгенографии и морфологическом исследовании [37]:

- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии;
- склерозирующий аденоз (с наличием микрокальцинатов).

Степень выраженности этих процессов на маммограммах условно определяют по маммографической плотности (МП) или принятой в мировой практике классификации

Алгоритм обследования женщин с КАМЖ, выявленным при скрининговой маммографии

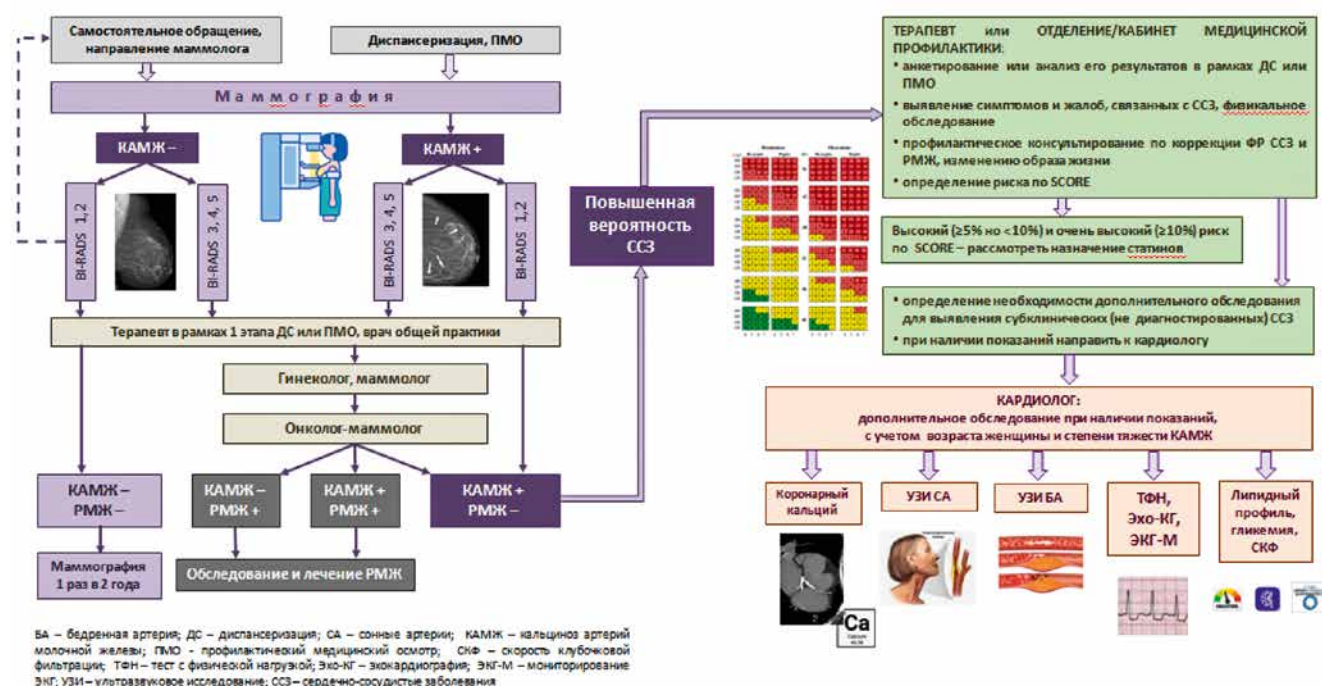


Схема. Алгоритм обследования женщин с КАМЖ, выявленным при маммографии

ACR (Американский колледж радиологов) в международной системе BI-RADS, согласно которой плотность структурных элементов подразделяется на 4 степени, определяемых соотношением соединительнотканно-железистого комплекса и жирового фона:

- 1) нерезко выраженная мастопатия – состояние, при котором жировая ткань преобладает над паренхимой железы. Маммографическая плотность 25 % – ACR A;
- 2) мастопатия средней степени выраженности – состояние, когда жировая ткань и плотные структуры, формирующие молочную железу, находятся приблизительно в равных соотношениях. Маммографическая плотность 50 % – ACR B;
- 3) выраженная степень мастопатии – состояние, при котором молочная железа представлена в основном соединительнотканными и железистыми структурами, жировой ткани мало. Маммографическая плотность 75 % – ACR C;
- 4) резко выраженная степень мастопатии – вся молочная железа представлена плотными структурами. Маммографическая плотность 100 % – ACR D.

Разделение мастопатий по степени выраженности процесса имеет большое значение для дифференциальной диагностики, выбора сроков мониторинга и назначения оптимального курса лечения. Высокая МП – ACR C D – согласно NCCN (2017) является маркером повышенного риска развития РМЖ [24–27].

Лечение назначается с учетом патогенетических механизмов развития мастопатий и особенностей их клинических проявлений, поэтому важно помнить, что мастопатии представляют собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сходную клиническую картину, что весьма затрудняет не только диагностику, но и лечение.

Диагностическая тактика при синдроме диффузных дисплазий в молочной железе

1. Клиническое обследование (сбор анамнеза, осмотр, пальпация).
2. Обзорная рентгенография молочных желез в прямой и косой проекциях.
3. Ультразвуковое исследование дополняет информацию о природе структурных изменений при высокой маммографической плотности.
4. Дальнейшая тактика определяется выявленной формой и степенью выраженности мастопатии:
 - при кистозной форме показана аспирация содержимого кист размерами более 1,5 см под ультразвуковым, наиболее информативным контролем с цитологическим исследованием аспирата, при отсутствии противопоказаний – пневмокистография или склерозирование кисты озоно-кислородной смесью;
 - при скоплении известковых включений типа микрокальцинатов, сгруппированных на ограниченном участке, показана вакуумная аспирационная биопсия или хирургическое лечение при высокой активности пролиферативных процессов;
 - при мастопатии, сопровождающейся скоплением микрокальцинатов, подозрительных на рак, показано МРТ с контрастированием или СЕМ-контрастная

двухэнергетическая маммография для оценки распространенности процесса и исключения очагов рака *in situ*;

- при фиброзной и смешанной формах мастопатии показано консервативное лечение с контролем через 6–12 мес в зависимости от степени выраженности проявлений заболевания.

Лечение мастопатий – профилактика рака молочной железы

При мастопатиях симптоматика вариабельна – боли различного характера и интенсивности, увеличение объема и плотности молочных желез. Эти явления могут сочетаться с наличием узловых образований, с выделениями из соска, общим ухудшением состояния: раздражительностью, повышенной неадекватной возбудимостью.

Необходимо отметить, что заболевания молочной железы имеют полиэтиологический характер, обуславливающий необходимость дифференцированного подхода к назначению оптимального комплекса из многообразных лечебных вариантов.

Наиболее высокой доказательной базой эффективного лечения на сегодняшний день обладают 3 препарата: микронизированный прогестерон (Прожестожель), селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (Индинол Форто) и лекарственный растительный препарат комплексного действия (Мастодинон). Механизм их действия и особенности клинического применения представлены в Национальных руководствах «Маммология» и в клинических рекомендациях «Доброкачественные дисплазии молочных желез», 2024 г. Используется также широкий спектр других лекарственных препаратов [28–33].

О необходимости лечения доброкачественных дисплазий молочных желез (ДДМЖ) как средстве профилактики РМЖ говорит ряд работ. Так, по результатам 10-летнего мониторинга пациентов с ДДМЖ на фоне пролеченной мастопатии РМЖ развивается в 9–11,1 % случаев, а без лечения частота его развития возрастает до 62,5 % [35, 36].

Заключение

Подводя итог, следует отметить, что современный маммографический скрининг стал многозадачным, поскольку эта стратегия позволяет не только выявить ЗНО, ДДМЖ, КАМЖ, но и благодаря своевременному лечению снизить смертность от рака на 50 % и быть эффективной профилактикой развития ЗНО, ССЗ и ДДМЖ.

С учетом многообразия причин, влияющих на женское здоровье, и новых возможностей изучения механизма их возникновения в настоящее время можно не только таргетно осуществлять лечебное воздействие, но и осуществлять борьбу с факторами риска, предрасполагающими к развитию патологических процессов.

Для этого важнейшим направлением следует считать пропаганду ЗОЖ, способствующего сохранению здоровья, в том числе – гигиену труда, здоровую сексуальность, рациональное питание, личную гигиену, гигиену отдыха, оптимальный двигательный режим, физкультуру и спорт, умение справляться со стрессами, закаливание, гигиену

супружеских отношений, в том числе планирование семьи, психогигиену, медико-социальную активность, гигиену окружающей среды.

Пропаганда мер по профилактике факторов, пагубно влияющих на здоровье, должна быть системной и устойчивой политикой.

Цель пропаганды здорового образа жизни – формирование гигиенического поведения населения, базирующегося на научно обоснованных санитарно-гигиенических нормативах, направленных на сохранение и укрепление здоровья, обеспечение высокого уровня трудоспособности, достижение активного долголетия.

Главное в этой программе – изменить настрой женщины, повысить ее ответственность за собственное здоровье, чтобы она стала главным участником этой программы. Наша задача – научить женщин приемам самообследования, принципам здорового образа жизни, не бояться посещать врача, прививать навыки ответственного отношения к здоровью, а также множеству факторов, способствующих сохранению здоровья, в том числе своевременному лечению доброкачественных заболеваний с целью профилактики рака, лечению атеросклероза с целью профилактики инфаркта и инсульта, что будет серьезной инвестицией в человеческий капитал как один из основных двигателей устойчивого развития государства.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед., 2025. 590 с.
- Kaprin A. D., Rozhkova N. I. Mammology: national guidelines. M.: GEOTAR-Med., 2025. 590 p.
- Atkinson S, Neep M, Starkey D. Reject rate analysis in digital radiography: an Australian emergency imaging department case study. *J Med Radiat Sci.* 2020; 67: 72–79. <https://doi.org/10.1002/jmrs.343>
- Available via <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-ages-and-frequencies/women-50-69>. Accessed 21 July 2021 European Radiology. 2022; 32: 7278–7294.
- Kavousi M, Desai CS, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316 (20): 2126–34. DOI: 10.1001/jama.2016.17020
- Hendriks E. J. E., de Jong P. A., van der Graaf Y, et al. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2015; 239 (1): 11–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035
- Lee SC, Phillips M, Bellinger J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15 (7): e0236598.
- Kelly BS, Scanlon E, Heneghan H, et al. Breast arterial calcification on screening mammography can predict significant coronary artery disease in women. *Clin Imaging.* 2017; 49: 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.10.021>
- Karm D, Marks DS, Wein M, Kong AL. Benign arterial calcification on screening mammogram: a marker for coronary artery disease? *J Womens Health (Larchmt).* 2015; 24: 795–800.
- Iribarren C, Chandra M, Lee C, Sanchez G, Sam DL, Azamian FF, Cho HM, Ding H, Wong ND, Mallol S. Breast Arterial Calcification: a Novel Cardiovascular Risk Enhancer Among Postmenopausal Women. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022 Mar; 15 (3): e013526. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.121.013526
- Nudy M, Asmaro R, Jiang X, Schnatz PF. The association between incidentally found breast arterial calcification on routine screening mammography and the development of coronary artery disease and stroke: results of a 10-year prospective study. *Menopause.* 2022 Dec 1; 29 (12): 1375–1380. DOI: 10.1097/GME.0000000000002088
- Iribarren C, Chandra M, Parikh RV, et al. Breast arterial calcification is associated with incident atrial fibrillation among older but not younger post-menopausal women. *European Heart Journal Open.* 2023; 3: 1–9. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead017>
- Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Савин А. С., Стулин И. Д., Труханов С. А., Драпкина О. М. Кальциоз артерий молочной железы: потенциальный суррогатный маркер цереброваскулярных заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (5): 183–188.
- Bochkareva E. V., Butina E. K., Savin A. S., Stulin I. D., Trukhanov S. A., Drapkina O. M. Mammary arterial calcification: a potential surrogate marker for cerebrovascular diseases. *Preventive Medicine.* 2020; 23 (5): 183–188. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023051183E>
- Nudy M, Asmaro R, Jiang X, Schnatz PF. The association between incidentally found breast arterial calcification on routine screening mammography and the development of coronary artery disease and stroke: results of a 10-year prospective study. *Menopause.* 2022 Dec 1; 29 (12): 1375–1380. DOI: 10.1097/GME.0000000000002088
- Allen TS, Bui QM, Petersen GM, Mantey R, Wang J, Nerlekar N, Eghtedari M, Daniels LB. Automated Breast Arterial Calcification Score Is Associated With Cardiovascular Outcomes and Mortality. *JACC Adv.* 2024 Sep 27; 3 (11): 101283. DOI: 10.1016/j.jaccadv.2024.101283
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Mar 15; 15 (4): 827–32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-1
- Драпкина О. М., Каприн А. Д., Алмазова И. И., Дроздова Л. Ю., Иванова Е. С., Рожкова Н. И., Рубцова Н. А., Хайлова Ж. В., Шепель Р. Н. Скрининг злокачественных новообразований молочной железы в рамках диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации. Первичная медико-санитарная помощь. 2024; 1 (1): 63–80.
- Drapkina O. M., Kaprin A. D., Almazova I. I., Drozdova L. Yu., Ivanova E. S., Rozhkova N. I., Rubtsova N. A., Khailova Zh. V., Shepel R. N. Screening for malignant neoplasms of the mammary gland as part of the medical examination of certain groups of the adult population. Methodological recommendations. Primary health care. 2024; 1 (1): 63–80. (In Russ.). DOI: 10.15829/3034-4123-2024-5. ISSN 3034-4123 (Print) ISSN (Online).
- Родионов В. В., Сметник А. А. Доброкачественные заболевания молочных желез. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2018; 1 (19).
- Rodionov V. V., Smetnik A. A. Benign diseases of the mammary glands. *Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training.* 2018; 1 (19). (In Russ.).
- Андреева Е. Н., Рожкова Н. И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). Результаты российского исследования. Акушерство и гинекология. 2016.
- Andreeva E. N., Rozhkova N. I. Efficacy of a transdermal gel containing micronized progesterone in the treatment of fibrocystic breast disease (FCM). Results of a Russian study. *Obstetrics and Gynecology.* 2016. (In Russ.).
- Протасова А. Э. Динамика клинических симптомов фиброзно-кистозной мастопатии на фоне монотерапии препаратом трансдермального микронизированного прогестерона: результаты многоцентрового когортного исследования БРЕСТ-2. Акушерство и гинекология. 2020.
- Protasova A. E. Dynamics of clinical symptoms of fibrocystic mastopathy during monotherapy with transdermal micronized progesterone: results of the BREST-2 multicenter cohort study. *Obstetrics and Gynecology.* 2020. (In Russ.).
- Высоцкая И. В., Летягин В. П., Лактионов К. П. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез [клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов]. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 19–32.
- Vysotskaya I. V., Letyagin V. P., Laktionov K. P. Diagnosis and treatment of benign breast diseases (clinical guidelines of the Russian Society of Oncomammologists). *Tumors of the female reproductive system.* 2014; 19–32. (In Russ.).
- Клинические рекомендации «Доброкачественные дисплазии молочных желез». М., 2024.
- Clinical guidelines «Benign dysplasia of the mammary glands». Moscow, 2024. (In Russ.).
- Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Зикиряходжаев А. Д., Ермошченко М. В., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Сухотко А. С., Якобс О. Э., Семикопенко В. А., Киселев В. И. Доброкачественные заболевания молочной железы. 1-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017.
- Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Zikiryakhodzhayev A. D., Ermoschenko M. V., Mazo M. L., Prokopenko S. P., Sukhotko A. S., Jacobs O. E., Semikopenko V. A., Kiselev V. I. Benign diseases of the mammary gland. 1st ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.).
- Ашрафян Л. А., Рожкова Н. И., Прокопенко С. П. и др. Влияние препарата индолкарбинола на течение циклической масталгии на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы в условиях рутинной клинической практики [исследование «АФРОДИТА»]. Акушерство и гинекология. 2024; 2: 134–142.
- Ashrafyan L. A., Rozhkova N. I., Prokopenko S. P. et al. Effect of indolecarbinol on the course of cyclic mastalgia associated with benign breast dysplasia in routine clinical practice (the APHRODITE study). *Obstetrics and Gynecology.* 2024; 2: 134–142. (In Russ.).
- Breast density assessment via quantitative sound-speed measurement using conventional ultrasound transducers can Deniz Bezek, Monika Farkas, Dieter Schweizer, Rahel A. Kubik-Huch2 and Orcun Goksel1,3. *European Radiology.* 2025; 35: 1478–1489. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11085-9>
- Лабазанова П. Г., Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Микущин М. Ю., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Маммографическая плотность и риск развития рака молочной железы. Взгляд на историю изучения вопроса. *REJR Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2020; 10 (2): 205–222.
- Labazanova P. G., Rozhkova N. I., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Mikushin M. Yu., Prokopenko S. P., Jacobs O. E. Mammographic density and the risk of developing breast cancer. A look at the history of studying the issue. *REJR Russian Electronic Journal of Radiology.* 2020; 10 (2): 205–222. (In Russ.).
- Лабазанова П. Г., Бударова М. В., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Микущин С. Ю., Прокопенко С. П., Рожкова Н. И. Маммографическая плотность – маркер повышенного риска развития рака молочной железы. Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия. 2021; 19: 41–48.
- Labazanova P. G., Budanova M. V., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Mikushin S. Yu., Prokopenko S. P., Rozhkova N. I. Mammographic density as a marker of increased risk of breast cancer. *Medical alphabet. Diagnostics and oncotherapy.* 2021; 19: 41–48. (In Russ.).
- Yonggang Goh, Chen-Pin Chou, Ching Wan Chan, Shaik Ahmad Buhari, Mikael Hartman, Siaw Wei Tang, Celene Wei Qi Ng, Premilla Pillay, Wynne Chua, Pooja Jagmohan, Eide Sterling, Ying Mei Wong, Loon Ying Tan, Han Yang Ong, Huay-Ben Pan, Heng-Sheng Lee, Bao-Hui Hung & Swee Tian Quek Impact of contrast-enhanced mammography in surgical management of breast cancers for women with dense breasts: a dual-center, multi-disciplinary study in Asia. *European Radiology.* 2022; 32: 8226–8237.
- Bischoff-Kont I, Brabenec L, Ingelfinger R, Nausch B, Fürst R. BNO 1095, a standardized dry extract from the fruits of Vitex agnus-castus, impairs angiogenesis-related endothelial cell functions in vitro. *Planta Med.* 2021; 87 (8): 611–619. DOI: 10.1055/a-1351-1038
- Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Доброкачественные заболевания молочной железы / под ред. А. Д. Каприн, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 272 с.
- Kaprin A. D., Rozhkova N. I. Benign diseases of the mammary gland / edited by A. D. Kaprin, N. I. Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 272 p. (In Russ.).

30. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унанян А. Л., Муйжнек Е. Л. (2011) Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика (монография). М.: Медпрактика-М. Kiselev V. I., Sidorova I. S., Unanyan A. L., Muizhnek E. L. (2011) Hyperplastic processes of the female reproductive system: theory and practice (monograph). Moscow: Medpraktika-M. (In Russ.).
31. Киселев В. И., Сметник В. П., Сутурина Л. В. и др. Индолкарбинол (Индиол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. Акушерство и гинекология. 2013; 7: 56–62. Kiselev V. I., Smetnik V. P., Sutura L. V. et al. Indolecarbinol (Indinol Forte) – a method of multitarget therapy for cyclic mastodynia. Obstetrics and Gynecology. 2013; 7: 56–62. (In Russ.).
32. Леваков С. А., Кавиладзе М. Г., Гелашвили А. З. Эффективность применения препарата Индиол Форто у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы. Фармакология и фармакотерапия. 2022; (1): 90–99. DOI: 10.46393/27132129_2022_1_90 Levakov S. A., Kaviladze M. G., Gelashvili A. Z. Efficiency of Indinol Forte in patients with dysgymnastic diseases of the mammary glands. Pharmacology and Pharmacotherapy. 2022; (1): 90–99. (In Russ.). DOI: 10.46393/27132129_2022_1_90
33. Bradlow HL, Michnovicz JJ, Halper M et al. Long-term responses of women to indole-3-carbinol or a high fiber diet. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994; 3(7): 591–595.
34. Fujioka N, Fritz V, Upadhyaya P. et al. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: a tribute to Lee W. Wattenberg. Mol Nutr Food Res. 2016; 60 (6): 1228–1238.
35. Шаббаев Р. М., Колядина И. В., Благовестнов Д. А., Староконь П. М. Оценка клинической и рентгенологической эффективности нового консервативного метода лечения фиброзно-кистозной болезни. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023; 19 (4): 36–42. Shabaev R. M., Kolyadina I. V., Blagovestnov D. A., Starokon P. M. Evaluation of the clinical and radiological effectiveness of a new conservative method for the treatment of fibrocystic disease. Tumors of the female reproductive system. 2023; 19 (4): 36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-36-42>
36. Шаббаев Р. М., Колядина И. В., Благовестнов Д. А., Староконь П. М. Факторы риска развития рака молочной железы на фоне длительного течения доброкачественных заболеваний молочной железы: 10-летнее наблюдательное исследование. Опухоли женской репродуктивной системы. 2024; 20 (1): 31–38. Shabaev R. M., Kolyadina I. V., Blagovestnov D. A., Starokon P. M. Risk factors for breast cancer development against the background of a long-term course of benign breast diseases: a 10-year observational study. Tumors of the female reproductive system. 2024; 20 (1): 31–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-1-31-38>
37. Мастопатия / под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа. Mastopathy / edited by A. D. Kaprin, N. I. Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media. (In Russ.).

Статья поступила / Received 17.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 08.10.2025

Принята в печать / Accepted 10.10.2025

Сведения об авторах

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., проф., академик РАН, академик РАО, генеральный директор¹, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. акад. В. П. Харченко Медицинского института², президент Ассоциации онкологов России, президент Ассоциации директоров институтов онкологии и радиологии стран СНГ и Евразии, вице-президент Академии онкологии Восточной и Центральной Европы, член Европейской ассоциации радиологов, лауреат премии Правительства РФ, заслуженный врач РФ. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., проф., академик РАН, директор³. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Рожкова Надежда Ивановна, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена»¹, проф. кафедры «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия»², ведущий научный сотрудник³, президент Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Ассоциации онкологов России, Европейского комитета радиологов. ORCID: 0000-0003-0920-1549

Бочкарева Елена Викторовна, д.м.н., руководитель лабораторий³. ORCID: 0000-0003-0836-7539

Микущин Сергей Юрьевич, к.м.н., научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена»¹, доцент кафедры «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия»², сотрудник³, член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов. ORCID: 0000-0002-3495-4895

Бурдина Ирина Игоревна, к.м.н., ст. научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена»¹, член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов. ORCID: 0000-0002-5991-0186

Запирова Самира Бадрузмановна, к.м.н., ст. научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена»¹, член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов. ORCID: 0000-0001-7154-3326

Мазо Михаил Львович, к.м.н., ст. научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена»¹, доцент кафедры «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия»², научный сотрудник³, генеральный секретарь Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов. ORCID: 0000-0002-1313-6420

Прокопенко Сергей Павлович, к.м.н., доцент, зав. отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена»¹, зав. кафедрой «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия»², научный сотрудник³, вице-президент Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов. ORCID: 0000-0002-0369-5755

Лабазанова Патимат Гаджимурадовна, м.м. научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена»¹, лаборант³, член Российской ассоциации маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейской ассоциации радиологов. ORCID: 0000-0003-1500-4381

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Рожкова Надежда Ивановна.
E-mail: nrozhkova2013@yandex.ru

About authors

Kaprin Andrey D., DM Sci (habil.), professor, RAS academician, RAE academician, general director¹, head of Dept of Oncology and Roentgenology named after academician V. P. Kharchenko of the Medical Institute², president of the Association of Oncologists of Russia, president of the Association of Directors of Oncology and Radiology Institutes of the CIS and Eurasia, vice president of the Academy of Oncology of Eastern and Central Europe, member of the European Association of Radiologists, laureate of the Russian Government Prize, Honored Doctor of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Drapkina Oksana M., DM Sci (habil.), professor, RAS academician, director³. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Rozhkova Nadezhda I., DM Sci (habil.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Laureate of the USSR Council of Ministers Prize, head of the National Center for Oncology of Reproductive Organs at P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute¹, professor at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy², leading researcher³, president of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, member of the Russian Association of Oncologists, and member of the European Committee of Radiology. ORCID: 0000-0003-0920-1549

Bochkareva Elena V., DM Sci (habil.), head of Laboratory³. ORCID: 0000-0003-0836-7539
Mikushin Sergey Yu., PhD Med, researcher at the National Center for Oncology of Reproductive Organs at P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute¹, associate professor at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy², researcher³, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists. ORCID: 0000-0002-3495-4895

Burdina Irina I., PhD Med, senior researcher at the National Center for Oncology of the Reproductive Surgery at P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute¹, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists. ORCID: 0000-0002-5991-0186

Zapirova Samira B., PhD Med, senior researcher at the National Center for Oncology of Reproductive Organs at P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute¹, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists. ORCID: 0000-0001-7154-3326

Mazo Mikhail L., PhD Med, senior researcher at the National Center for Oncology of Reproductive Organs at P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute¹, associate professor at Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy², researcher³, secretary general of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists. ORCID: 0000-0002-1313-6420

Prokopenko Sergey P., PhD Med, associate professor, head of Dept of Comprehensive Diagnostics and Interventional Radiology in Mammology at National Center for Oncology of Reproductive Organs, P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute¹, Head of the Dept of Clinical Mammology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy², researcher³, vice president of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists. ORCID: 0000-0002-0369-5755

Labazanova Patimat G., research assistant at National Center for Oncology of Reproductive Organs at P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute¹, laboratory assistant³, member of the Russian Association of Mammologists, member of the Russian Society of Roentgenologists and Radiologists, member of the European Association of Radiologists. ORCID: 0000-0003-1500-4381

¹ National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

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

³ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author: Rozhkova Nadezhda I. E-mail: nrozhkova2013@yandex.ru

Для цитирования: Каприн А. Д., Драпкина О. М., Рожкова Н. И., Бочкарева Е. В., Микущин С. Ю., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Лабазанова П. Г. Реалии и возможности многоэтапного маммографического скрининга в сохранении женского здоровья. Медицинский алфавит. 2025; (26): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-7-13>

For citation: Kaprin A. D., Drapkina O. M., Rozhkova N. I., Bochkareva E. V., Mikushin S. Yu., Burdina I. I., Zapirova S. B., Mazo M. L., Prokopenko S. P., Labazanova P. G. Realities and opportunities of multiple-task mammographic screening in maintaining women's health. Medical alphabet. 2025; (26): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-7-13>



Результаты лечения больных low grade раком яичников

К. В. Афанасьева¹, А. С. Шевчук^{1,2}, А. А. Румянцев¹

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 (Пироговский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать собственные результаты лечения больных РЯ low grade и оценить факторы, влияющие на выживаемость.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно включено 57 больных РЯ low grade, прооперированных в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с 2018 по 2023 г. Первичной конечной точкой исследования являлась безрецидивная и общая выживаемость больных. Вторичной конечной точкой являлась оценка факторов, влияющих на выживаемость пациенток.

Результаты. У 17 (29,9%) пациенток была диагностирована ранняя стадия болезни, а у 40 (70,1%) – распространенный процесс. При распространенных стадиях частота поражения регионарных лимфатических узлов составила 27,5%. Первичная циторедуктивная операция выполнена у 28 (70%) больных, остальным 12 (30%) проведена интервальная циторедукция. В зависимости от полноты циторедукции первичные операции распределились следующим образом: полные – 21 (75%), оптимальные – 6 (21,4%), неоптимальные 1 (3,6%); интервальные: полные – 5 (41,7%), оптимальные – 4 (33,3%), неоптимальные – 2 (16,7%), у 1 больной (8,3%) – эксплоративная лапаротомия. Для первичной полной циторедукции средний индекс PCI составил 7,5 балла, для оптимальной – 11,5 балла, для полной и оптимальной интервальной операции – 8 и 13 баллов соответственно. В группе раннего РЯ 3-летней общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) составили 100% при медиане наблюдения в 30,4 (12–57) мес. В группе диссеминированного РЯ low grade 3-летняя ОВ при первичной циторедукции составила 100%, в группе интервальной циторедукции – 66,7% при медиане наблюдения в 35,5 (3–72) мес. Первичная циторедуктивная операция статистически значимо увеличивала ОВ. Общая частота рецидивов составила 40%, при этом в группе первичных циторедуктивных операций частота рецидивов была равна 25%, а в группе интервальных – 75%. Среднее время до прогрессирования составило 11,6 (3–34) мес, медиана наблюдения – 35,5 (3–68) мес. В группе первичной циторедуктивной операции 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 72,8% и 17,5% в группе интервальных операций.

Выводы. Наши данные подтверждают, что для больных серозным РЯ low grade полная циторедуктивная операция коррелирует с улучшением показателей как ВБП, так и ОВ. Однако первичная циторедуктивная операция по сравнению с интервальной имеет достоверно лучшие отдаленные онкологические результаты. Рассматриваемая категория пациенток должна получать хирургическое лечение в онкологическом центре с высоким уровнем хирургической помощи и возможностью привлечения хирургов смежных специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, рак яичников low grade, циторедуктивная операция, хирургическое стадирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment results for patients with low grade ovarian cancer

K. V. Afanasyeva¹, A. S. Shevchuk^{1,2}, A. A. Rumyantsev¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Objective: to analyze treatment outcomes in patients with low-grade ovarian cancer (OC) of all stages and evaluate factors affecting overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).

Materials and methods. A retrospective analysis of 57 patients with low-grade OC was performed at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2018 to 2023. The primary endpoint was disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). The secondary endpoint was assessment of survival-affecting factors. Statistical analysis included descriptive statistics and survival analysis.

Results. Early-stage disease was diagnosed in 17 patients (29.9%), advanced stage in 40 patients (70.1%). In advanced stages, regional lymph node involvement was observed in 27.5% of cases. Primary debulking surgery was performed in 28 patients (70%), interval debulking surgery in 12 patients (30%). Regarding the completeness of cytoreduction, primary complete resection was achieved in 21 (75%) of cases, and optimal resection in 6 (21.4%), suboptimal – 1 (3.6%) case. In the interval debulking surgery, complete resection was achieved in 5 (41.7%) of cases, and optimal removal in 4 (33.3%), while 2 patients (16.7%) underwent suboptimal surgery and 1 patient (8.3%) underwent exploratory laparotomy. The PCI score for primary complete surgery was 7.5 points, for optimal surgery – 11.5 points. For complete interval surgery, the PCI was 8 points, for optimal interval surgery – 13 points. In the early-stage ovarian cancer (OC) group, 3-year OS and DFS were 100% with a median follow-up of 30.4 months [12–57 months]. In the advanced stage low-grade OC, 3-year OS was 100% in patients who underwent primary cytoreductive surgery, while in the interval cytoreduction group it was 66.7% with a median follow-up of 35.5 months [3–72 months]. Primary debulking surgery significantly improved overall survival rates. The overall recurrence rate was 40% (n=16), with a recurrence rate of 25% (n=7) in the primary debulking surgery group and 75% (n=9) in the interval debulking surgery group. The mean time to recurrence was 11.6 (3–34) months, with a median follow-up of 35.5 (3–68) months. The progression-free survival (PFS) was 72.8% in the primary debulking surgery group and 17.5% in the interval debulking surgery group.

Conclusion. Our data confirm that in patients with low-grade serous OC, complete debulking surgery correlates with improved PFS and OS. However, primary debulking surgery compared to interval debulking surgery, demonstrates significantly better oncological outcomes. Patients with low grade OC should receive surgical treatment in an oncology center with a high level of surgical care and the possibility of involving surgeons from other specialties.

KEYWORDS: ovarian cancer, low-grade ovarian cancer, cytoreductive surgery, debulking surgery, surgical staging procedure.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Введение

Серозный low grade рак яичников (РЯ) (высокодифференцированный серозный рак, рак яичников низкой степени злокачественности) – редкий вариант злокачественных опухолей яичников, который имеет существенные морфологические и клинические отличия от наиболее часто встречающейся серозной аденокарциномы high grade (низкодифференцированный серозный рак, рак яичников высокой степени злокачественности). В настоящее время достоверно известно, что РЯ low grade и РЯ high grade – это не различные по степени дифференцировки варианты серозного рака, а совершенно разные патогенетические формы, отличающиеся по клиническому течению, молекулярно-генетическому профилю, лечению и прогнозу. Так, наиболее характерные для РЯ high grade мутации в генах BRCA 1/2 редко встречаются при опухолях low grade, при этом для РЯ low grade типичным является наличие таких генетических мутаций, как KRAS, BRAF, NRAS, а также высокий уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону [1]. По данным литературы, доля серозного РЯ low grade составляет 4–10 % от всех злокачественных эпителиальных опухолей яичников [2].

РЯ low grade может возникать de novo из эпителия, покрывающего яичник, или из серозной пограничной опухоли, при этом наличие признаков инвазивного деструктивного роста, а также наличие инвазивных имплантов по брюшине позволяет отнести опухоль к разряду злокачественных [3].

РЯ low grade и high grade имеют значимые отличия. Для low grade РЯ характерен более молодой возраст развития опухоли: по данным литературы, средний возраст постановки диагноза составляет 43–47 лет [4]. Несмотря на высокую частоту рецидивов, которая при диссеминированных формах достигает 70 %, продолжительность жизни пациенток выше, чем при high grade РЯ, и достигает 8–10 лет [5]. РЯ low grade имеет низкую чувствительность к химиотерапии: только у 15 % пациенток регистрируется объективный ответ. Наличие рецепторов к эстрогенам и прогестерону, до 90 и 50 % случаев соответственно, дает потенциальную возможность применения гормонотерапии [6]. В последнее время появились исследования в пользу отказа от проведения химиотерапии у этой группы пациенток [7].

Из-за низкой частоты встречаемости РЯ low grade исследования последних десятилетий в основном были сосредоточены на серозных опухолях high grade и нередко не учитывали различий между двумя гистологическими подтипами. Однако интерес к обсуждаемой проблеме постепенно возрастал. В представленном ретроспективном исследовании проведен анализ собственных результатов лечения больных РЯ low grade всех стадий, а также оценка влияния различных клинических факторов на выживаемость пациенток.

Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов лечения больных серозным РЯ low grade, которым с 2018 по 2023 г. выполнено хирургическое

лечение в отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. В исследование включены больные всех стадий (IA–IVB) с гистологически верифицированным серозным РЯ low grade. Больным ранним РЯ (IA–IIA стадии) проведено хирургическое лечение согласно отечественным клиническим рекомендациям, при этом операцию выполняли в радикальном или в органосохраняющем объеме с обязательными этапами хирургического стадирования. Больным с распространенными стадиями РЯ (IIIB–IVB стадии) решение о проведении первичной циторедуктивной операции или неоадьювантной химиотерапии принимали на консилиуме с участием онкогинекологов, химиотерапевтов, абдоминальных хирургов, а также специалистов по лучевой диагностике. Оценивали распространенность опухолевого процесса по результатам методов визуализации (КТ/МРТ с контрастированием), уровню опухолевых маркеров, а также индексу перитонеального канцероматоза (PCI). При наличии сомнений в достижении полной или оптимальной циторедукции по данным методов обследования на первом этапе выполняли диагностическую лапароскопию. Больным с распространенными стадиями РЯ (IIIB–IVB стадии) первичную циторедуктивную операцию или интервальную циторедукцию проводили после 3–4 курсов неоадьювантной химиотерапии. Хирургическое лечение выполняли сотрудники отделения онкогинекологии с привлечением при необходимости смежных специалистов (абдоминальных хирургов, проктологов, урологов). При этом результаты лечения данной категории больных были проанализированы в зависимости от полноты выполненной первичной или интервальной циторедукции (полная, оптимальная, неоптимальная или эксплоративная). Критериями исключения были другие гистологические типы РЯ: несерозные опухоли и опухоли high grade. В послеоперационном периоде пациенткам назначали лекарственную терапию в зависимости от стадии заболевания и объема операции согласно действующим клиническим рекомендациям. У пациенток, оперированных в органосохраняющем объеме, предпочтение отдавали динамическому наблюдению.

Первичной конечной точкой исследования являлась безрецидивная и общая выживаемость больных. Вторичной конечной точкой являлась оценка факторов, влияющих на выживаемость пациенток. Анализируемые клинические факторы включали возраст больных, уровень онкомаркеров СА-125 и HE-4, стадию болезни в соответствии с международной системой стадирования FIGO 2014 г., объем и характер циторедуктивного хирургического вмешательства (первичная или интервальная, полная, оптимальная или неоптимальная), проведение адьювантной терапии, индекс перитонеального канцероматоза (PCI).

Статистический анализ проводили с использованием пакета «Описательная статистика» программы Microsoft Excel. Статистическую обработку данных проводили методом Каплана – Майера с использованием программного обеспечения SPSS Statistics Standard Edition с модулем Advanced Analyze. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1
Характеристика больных (n=17)
с ранней стадией (IA–IIA стадия) low grade РЯ

Характеристика	Стадия IA, IB	Стадия IC	Стадия IIA
Количество пациенток (n=17)	10 (58,8%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)
Средний возраст, лет	51 (21–72)	41 (26–69)	49
СА-125, ЕД/мл, медиана	27,5 (12–112)	34,5 (16–58)	93
HE-4, пмоль/л, медиана	39,5 (33–115)	52 (35–144)	145
N1	0	0	1 (5,9%)
Хирургическое лечение			
Органосохраняющее, n (%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	0
Радикальное, n (%)	6 (35,3%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)
Послеоперационное ведение			
Наблюдение, n (%)	7 (41,2%)	2 (11,8%)	0
Химиотерапия, n (%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)
Гормонотерапия, n (%)	2 (11,8%)	3 (17,5%)	0

Таблица 2
Характеристика больных (n=40)
с распространенными стадиями (IIIB–IVB) low grade РЯ

Характеристика	Стадия IIIB	Стадия IIIA–IIIC	Стадия IV
Количество пациенток (n=40)	2 (5%)	35 (87,5%)	3 (7,5%)
Средний возраст, лет	51 (42–60)	46,9 (24–71)	50 (34–64)
СА-125, ЕД/мл, медиана	31	214 (23–5800)	70 (59–673)
HE-4, пмоль/л, медиана	41	173 (40–3300)	49
N1	0	9 (22,5%)	2 (5%)
Хирургическое лечение			
Первичная циторедуктивная операция (n=28), 70%	2 (5%)	24 (60%)	2 (5%)
Интервальная циторедуктивная операция (n=12), 30%	0	11 (27,5%)	1 (2,5%)
Полная циторедукция, n (%)	2 (5%)	23 (57,5%)	2 (5%)
Оптимальная циторедукция, n (%)	0	10 (25%)	0
Неоптимальная циторедукция, n (%)	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Эксплоративная лапаротомия, n (%)	0	1 (2,5%)	0
Послеоперационное ведение			
Химиотерапия, n (%)	1 (2,5%)	24 (60%)	2 (5%)
Химиотерапия + гормонотерапия, n (%)	1 (2,5%)	11 (27,5%)	1 (2,5%)
Рецидив, n (%)	2 (5%)	13 (32,5%)	1 (2,5%)
Летальный исход, n (%)	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)



Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от размера остаточной опухоли при первичных и интервальных хирургических вмешательствах

Результаты

В отделении онкогинекологии НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина за период с 2018 по 2023 г. получили лечение 670 больных РЯ. Из них только у 57 (8,5%) гистологически подтвержден серозный РЯ low grade: у 17 пациенток (29,9%) – ранний РЯ, а у 40 женщин (70,1%) – распространенный РЯ.

Общая характеристика больных и вид лечения в зависимости от стадии FIGO представлены в *таблицах 1 и 2*.

Из 30 пациенток с IIIС–IV стадиями диагностическая лапароскопия выполнена 19 (63,3%) больным.

Ранняя стадия заболевания диагностирована у 17 (29,9%) пациенток. Медиана возраста составила 49 (21–72) лет, медиана уровня СА-125 была 51,7 ЕД/мл (12–112) ЕД/мл. HE4 до хирургического вмешательства был известен только у 10 (58,8%) пациенток группы раннего РЯ и варьировал в пределах 33–145 пмоль/л. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов диагностировано только у 1 (5,9%) больной с IIA стадией, у которой выявлено распространение опухоли на маточные трубы. На фоне пограничной опухоли яичников болезнь развилась у 16 (94,1%) из 17 пациенток, что было отражено в протоколе гистологического исследования. У молодых пациенток в группе раннего РЯ после хирургического лечения активно использовалась тактика наблюдения, у пациенток в постменопаузе – тактика проведения гормонотерапии в адьювантном режиме, при этом предпочтение отдавали ингибиторам ароматазы (летрозол, анастрозол). Медиана наблюдения для пациенток с начальным РЯ составила 30,4 (12–57) мес. В настоящее время все больные живы, без признаков прогрессирования заболевания.

Диссеминированный процесс диагностирован у 40 (70,1%) пациенток, среди них IIIB стадия выявлена у 2 больных (5%), III стадия – у 35 (87,5%), IV – у 3 (7,5%). У одной больной IVB стадию болезни установили на основании выявления метастаза в пупке. При оценке распространенности опухолевого процесса PCI у данной пациентки составил 3 балла. Цитологически подтвержденный плеврит выявлен у 2 (5%) больных, у одной из которых по данным КТ были описаны узловые образования по плевре. Средний возраст пациенток с диссеминированной стадией заболевания составил 49,5 (24–71) лет. Медиана уровня СА-125 и HE-4 при III стадии составили 214 (31–5800) ЕД/мл и 173 (41–3300) пмоль/л соответственно. Метастазы в забрюшинных лимфатических узлах выявлены у 11 (27,5%) из 40 пациенток. Большинству больных выполнена первичная циторедуктивная операция (28/40, 70%), остальным пациенткам (12/40, 30%) проведено хирургическое лечение после неоадьювантной полихимиотерапии. Следует отметить, что у 4 (14,3%) из 28 больных из группы первичной циторедуктивной операции изначально планировали выполнение стадирующей операции по поводу клинически раннего рака, однако интраоперационно выявлено метастатическое поражение лимфатических узлов или поражение большого сальника и других отделов париетальной брюшины.

Распределение пациенток в зависимости от размера остаточной опухоли при первичных и интервальных хирургических вмешательствах представлено на *рисунке 1*.

При выполнении первичной циторедуктивной операции удалось достичь полной циторедукции в 75% наблюдений, оптимальной – в 21,4%. Таким образом, при первичной

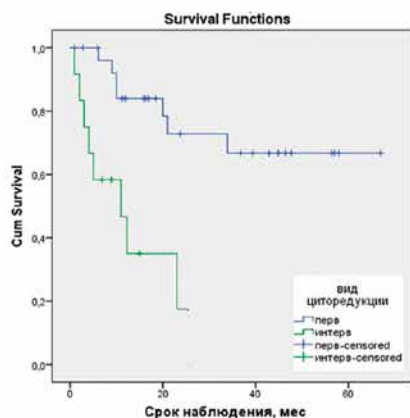


Рисунок 2. ВБП при первичных и интервальных циторедуктивных операциях

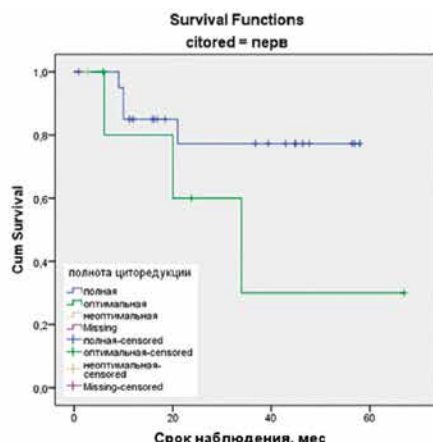


Рисунок 3. ВБП для первичных (рис. 3 а) и интервальных (рис. 3 б) циторедуктивных операций в зависимости от полноты циторедукции

операции частота достижения полной или оптимальной циторедукции составила 96,4%. По результатам оценки распространенности опухолевого процесса средний уровень PCI составил 8,3 (3–18) балла, для полной циторедуктивной операции – 7,5 (3–16) балла, для оптимальной – 11,5 (7–18) балла. Неоптимальная циторедуктивная операция была выполнена только 1 (3,6%) больной.

У пациенток, которым выполняли интервальную циторедуктивную операцию, изначально определялось более выраженное распространение опухолевого процесса по брюшной полости, малому тазу и забрюшинному пространству. При выполнении диагностической лапароскопии в группе больных, лечение которых начато с предоперационной химиотерапии, средний PCI составил 17,8 (13–20) балла и закономерно снижался до 12,1 (3–20) балла после проведения неоадьювантной химиотерапии. Полная циторедукция достигнута у 5 (41,7%) больных, оптимальная – у 4 (33,3%), при этом у 2 (16,7%) пациенток выполнена неоптимальная операция, а у одной (8,3%) – эксплоративная лапаротомия. PCI составил для полной интервальной операции – 8 (5–12) баллов, для оптимальной – 13 (11–16) баллов, для неоптимальной и эксплоративной – 16 баллов.

В группе диссеминированных больных ни одной пациентке не была рекомендована адьювантная гормонотерапия в монорежиме или динамическое наблюдение. Всем больным этой группы проведена адьювантная химиотерапия в стандартном режиме (паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC 5–6), а у 12 (30%) из 40 пациенток после окончания химиотерапии назначена поддерживающая терапия ингибиторами ароматазы: летрозол 2,5 мг или анастрозол 1 мг в сутки длительно или до прогрессирования.

Проведена оценка отдаленных результатов лечения. Обращает на себя внимание, что ни у одной больной ранним раком за период наблюдения не зарегистрирован рецидив заболевания.

Медиана наблюдения для группы диссеминированного РЯ составила 35,5 (3–72) мес. Общая частота рецидивов составила 40% (n=16), при этом в группе первичных циторедуктивных

операций частота рецидивов оказалась равной 25% (n=7), а в группе интервальных циторедукций – 75% (n=9). Среднее время до рецидива составило 11,6 (3–34) мес.

В группе первичных циторедуктивных операций 3-летняя ВБП составила 72,8%, а в группе интервальных – 17,5% (p=0,001) (рис. 2).

При анализе ВБП в зависимости от полноты выполненной первичной или интервальной циторедуктивной операции (рис. 3) прослеживалась тенденция к увеличению выживаемости при уменьшении размеров резидуальной опухолевой ткани, однако различия не достигли статистической значимости, что может быть обусловлено малым количеством больных в подгруппах. При сроке наблюдения 24 мес ВБП больных с первичной полной циторедукцией составила 77,3%, с оптимальной – 60% (p=0,114). ВБП в группе интервальной полной циторедукции составила 60%, оптимальной – 50% при сроке наблюдения в 12 мес (p=0,83).

При ранних стадиях РЯ 3-летняя ОВ составила 100% при медиане наблюдения 30,4 (12–57) мес и 86,2% – при распространенных стадиях при медиане наблюдения 35,5 (3–72) мес (рис. 4).

ОВ пациенток в зависимости от сроков выполнения циторедуктивной операции представлена на рисунке 5. В группе первичной циторедуктивной операции 3-летняя ОВ составила 100%, в группе интервальной циторедукции – 66,7% (p=0,002). Из группы интервальной операции за период наблюдения умерли от прогрессирования болезни 2 (16,7%) пациентки.

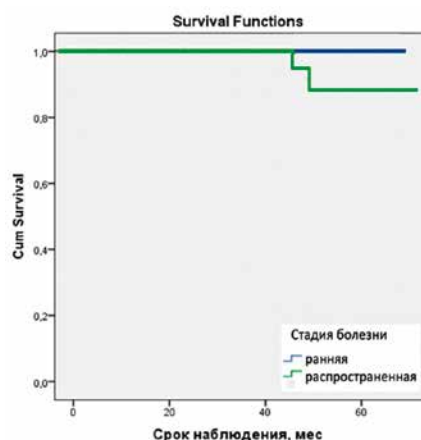


Рисунок 4. ОВ в зависимости от распространенности опухолевого процесса

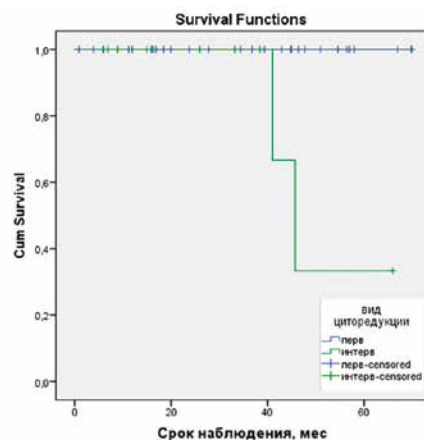


Рисунок 5. ОВ при первичных и интервальных циторедуктивных операциях

Обсуждение

РЯ low grade имеет клинические и молекулярно-генетические особенности, отличающие его от high grade РЯ, характеризуется медленным ростом за счет низкой биологической агрессивности опухоли, что является предиктором хорошего прогноза, но обуславливает резистентность к цитостатической терапии. Именно по этой причине роль циторедуктивной операции столь велика, особенно при опухолях с распространением по брюшине. Текущие клинические данные демонстрируют, что РЯ low grade может возникать как *de novo*, так и на фоне пограничной серозной опухоли яичников [6]. По нашим данным, у 16 (94,1 %) из 17 пациенток с ранними стадиями РЯ low grade возник на фоне пограничной опухоли.

Типичные для high grade РЯ генетические мутации, такие как p53 и BRCA 1/2, по данным литературы, имеют низкую частоту встречаемости при low grade РЯ (8 и 5,7 % соответственно) [8]. В нашем исследовании частота встречаемости BRCA мутации составила 8 %, что несколько выше, чем в других исследованиях. Другой отличительной особенностью серозного low grade РЯ является высокая активация (80 %) пути MAPK, регулируемого генами BRAF и KRAS, на сигнальные точки которых в последнее время нацелено действие ряда лекарственных препаратов. Так, в исследовании Gershenson и соавт. (2016) продемонстрировано, что наличие мутаций KRAS или BRAF связано с большей частотой объективного ответа при использовании MEK-ингибитора траметиниба в сравнении с диким статусом мутации (50 % против 8 %) [6]. В настоящее время в РФ не проводится рутинное тестирование серозного РЯ low grade на наличие альтераций пути MAPK.

Высокие уровни рецепторов к эстрогенам и прогестерону лежат в основе возможности проведения еще одной опции противоопухолевого лечения – гормонотерапии. В настоящее время нет необходимости определения уровня рецепторов к эстрогенам и прогестерону, потому что в абсолютном большинстве случаев опухоль является положительной либо по рецепторам к эстрогенам, либо к прогестерону. Также показано, что экспрессия рецепторов не влияет на эффективность ответа на эндокринную терапию [7, 10]. Гормонотерапия применяется при начальных стадиях РЯ после радикального хирургического лечения первичной опухоли в монорежиме, а также как дополнительная опция лечения у больных с диссеминированными стадиями после окончания химиотерапии. В нашем исследовании при раннем раке гормонотерапию ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг, анастрозол 1 мг) в монорежиме применяли у 5 (29,4 %) из 17 пациенток. При распространенных стадиях болезни гормонотерапию в монорежиме не назначали, однако как дополнительную опцию лечения после проведения химиотерапии (поддерживающая терапия) применили у 14 (35 %) из 40 пациенток.

Уровень СА-125 закономерно повышался по мере увеличения стадии по FIGO, однако на ранних стадиях заболевания часто находился в пределах референсных

значений или чуть превышал их. По нашим данным, более характерным для серозного РЯ low grade было увеличение уровня HE-4.

В отечественной работе Кузнецова В. В. и соавт. (2019) проанализировано более 400 пациенток, получивших лечение на базе онкологического центра им. Н. Н. Блохина в период с 1970 по 2013 г. Авторами указана возможность развития low grade РЯ из пограничной опухоли. В работе подчеркнуто, что особое внимание следует уделять наличию имплантов в малом тазу и брюшной полости, так как примерно в трети наблюдений может иметь место инвазивный компонент. Прогрессирование произошло у 71 % больных с распространенными стадиями рака яичников low grade, возникшего на фоне серозной пограничной опухоли яичников [13]. В нашем исследовании в 94,1 % (у 16 из 17 пациенток с ранним РЯ) наблюдений РЯ low grade возник на фоне пограничной серозной опухоли.

В литературе представлено ограниченное количество исследований по оценке выживаемости больных low grade РЯ, особенно с анализом отдаленных результатов лечения с учетом сроков и объемов хирургического вмешательства. В основном работы посвящены лекарственному лечению рецидивов серозных аденокарцином low grade и поиску новых терапевтических агентов. Научный интерес представляет исследование итальянских ученых Paolo Di Lorenzo и соавт., опубликованное в 2022 г., в котором ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 92 больных диссеминированным low grade РЯ. Получены статистически значимые различия в показателях выживаемости с учетом полноты выполненной циторедуктивной операции: у пациенток без остаточной опухоли медиана ОВ составила 142,3 мес, при оптимальной циторедукции – 86,4 мес, неоптимальной – 35,2 мес ($p=0,002$). Негативными факторами прогноза оказались: выполнение неоптимальной циторедуктивной операции ($p=0,004$), IV стадия по FIGO ($p<0,0001$), проведение неoadъювантной химиотерапии ($p=0,030$). Частота рецидивов составила 80,4 % [11]. Эти данные соотносятся с результатами нашего исследования, где частота рецидивов составила 70 %. В представленной нами работе также продемонстрирована зависимость ВБП от полноты циторедукции, сроков ее выполнения и распространенности опухолевого процесса.

Авторами другого мультицентрового исследования из Германии, Франции и Норвегии на примере 145 больных диссеминированным серозным РЯ low grade показано, что размер остаточной опухоли после циторедуктивной операции является главным прогностическим фактором ОВ и ВБП. Во всех работах авторы указывают на выраженную диссеминацию, которая препятствовала выполнению полной или оптимальной циторедуктивной операции на первом этапе. Именно обширная исходная распространенность опухолевого процесса может быть ассоциирована с более низкими показателями выживаемости у этой категории больных. ВБП при первичной полной циторедукции составила 61 %, а при оптимальной – 32 % [12]. По нашим данным, при медиане

наблюдения в 24 мес эти показатели соответствуют 77,3 и 60 %. Полученные результаты указывают на необходимость стремления к первичной полной циторедуктивной операции у пациенток с low grade РЯ, малочувствительных к лекарственной терапии.

По данным различных авторов, частота объективного ответа на неоадьювантную химиотерапию составляет 15–36 %. В настоящее время ведется набор пациенток для клинического исследования (NRG-GY019), в котором будут проанализированы отдаленные результаты лечения больных в рамках адьювантной химиотерапии и адьювантной гормонотерапии при серозном low grade РЯ.

Вопрос органосохраняющего хирургического вмешательства у больных low grade РЯ является весьма актуальным. По зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям оно допустимо при одностороннем опухолевом поражении яичника.

В проспективном исследовании из Швеции, опубликованном в 2020 г., проанализированы результаты лечения 83 пациенток в период с 2008 по 2015 г., 47 (56,6 %) из них были прооперированы в радикальном объеме и 36 (43,4 %) – в органосохраняющем. Авторами не продемонстрированы статистически значимые различия между группами при оценке ОВ и БРВ, 5-летняя ОВ составила 92 %. Частота рецидивов после радикальной операции составила 13 %, в то время как после органосохраняющей только 6 %. Рецидивы чаще возникали при IC стадии болезни [14]. В нашем исследовании в органосохраняющем объеме были пролечены 5 пациенток из 17, среди них не было ни одной пациентки с двусторонним поражением яичников. При медиане наблюдения в 30,4 мес рецидивов не было. Эти данные демонстрируют возможность органосохраняющего лечения больных серозным low grade РЯ при условии тщательного отбора.

Дискутабельным вопросом остается необходимость выполнения стадирующей лимфаденэктомии у больных ранним серозным РЯ low grade. В исследовании Тихоновской М. Н. и соавт. (2025) проанализированы результаты хирургического лечения 99 пациенток с ранним РЯ всех гистологических подтипов. Было показано, что частота поражения забрюшинных лимфатических узлов при ранней стадии составляет 7,1 %. Среди пациенток с метастазами в лимфатических узлах у 6 (85,7 %) из 7 первичная опухоль яичника соответствовала high grade аденокарциноме: у 4 из них был серозный гистотип, у 1 – эндометриоидный, у 1 – светлоклеточный. Только в одном наблюдении у больной серозным раком low grade при ПА стадии выявлены метастазы в парааортальных лимфатических узлах [15]. По данным метаанализа R. Montero-Macias и соавт., опубликованного в 2024 г., выполнение лимфаденэктомии у пациенток с серозной low grade карциномой не улучшает безрецидивную выживаемость больных [16]. Данный вопрос в настоящее время является спорным и находится на стадии изучения.

Анализ собственных результатов демонстрирует, что показатели выживаемости больных серозным low grade РЯ обратно коррелируют со стадией заболевания. При этом хирургическое лечение остается методом

выбора даже при распространенных формах опухоли. Все пациентки с ранними стадиями, включенные в наше исследование, в настоящее время живы без признаков прогрессирования заболевания вне зависимости от выбранной тактики послеоперационного ведения (наблюдение или гормонотерапия). При распространенном процессе первичная циторедуктивная операция статистически значимо увеличивала общую и безрецидивную выживаемость. При анализе влияния полноты выполненной циторедуктивной операции на выживаемость продемонстрирована тенденция к улучшению онкологических результатов при уменьшении размеров остаточной опухоли. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью оптимизации тактики послеоперационного ведения и поиска новых возможностей лекарственной терапии.

Выводы

Наши данные подтверждают, что для больных серозным РЯ low grade полная циторедуктивная операция коррелирует с улучшением показателей как БРВ, так и ОВ. Однако первичная циторедуктивная операция по сравнению с интервальной имеет достоверно более лучшие отдаленные онкологические результаты. В нашем исследовании данная разница является статистически значимой. Это подчеркивает важность хирургического лечения таких больных на первом этапе и выполнения операции в полном объеме без остаточной опухоли. Для рассматриваемой категории пациенток оптимально проведение хирургического лечения в онкологическом центре с высоким уровнем хирургической помощи и возможностью привлечения хирургов смежных специальностей (абдоминальных хирургов, колопроктологов, специалистов по опухолям печени и поджелудочной железы, урологов).

Список литературы / References

1. Kurman R.J., Shih Ie.M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer – shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011; 42 (7): 918–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.003. PMID: 21683865; PMCID: PMC3148026.
2. Seidman J.D. et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2004; 23: 41–44. DOI: 10.1097/01.pgp.0000101080.35393.16
3. Schmeler K.M., Gershenson D.M. Low-grade serous ovarian cancer: A unique disease. *Curr. Oncol. Rep.* 2008; 10: 519–523. DOI: 10.1007/s11912-008-0078
4. Diaz-Padilla I., Malpica A.L., Minig L., Chiva L.M., Gershenson D.M., Gonzalez – Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol.* 2012; 126 (2): 279–85. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.04.029. Epub 2012. PMID: 22555104.
5. Gershenson D.M., Sun C.C., Bodurka D., Coleman R.L., Lu K.H., Sood A.K., Deavers M., Malpica A.L., Kavanagh J.J. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol.* 2009; 114 (1): 48–52. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.001. Epub 2009 Apr 10. PMID: 19361839.
6. Gershenson D.M., Gershenson D.M. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Ann Oncol.* 2016 Apr; 27 Suppl 1: i45–i49. DOI: 10.1093/annonc/mdw085. PMID: 27141071.
7. Nasioudis D., Wang X., Dhillon G., Latif N., Ko E.M., Giuntoli R.L. 2nd, Gershenson D., Fader A., Carey M., Simpkins F. Impact of adjuvant chemotherapy on the overall survival of patients with advanced-stage low-grade serous ovarian carcinoma following primary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2023 Dec 4; 33 (12): 1906–1912. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004745. PMID: 37879909.
8. Gershenson D.M., Bodurka D.C., Coleman R.L., Lu K.H., Malpica A., Sun C.C. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (10): 1103–1111. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0632. Epub 2017. PMID: 28221866; PMCID: PMC5455356.
9. Musacchio L., Califano D., Bartolotti M. et al. Clinical characteristics and molecular aspects of low-grade serous ovarian and peritoneal cancer: a multicenter, observational, retrospective analysis of MITO group (MITO 22). *Br J Cancer.* 2022; 127: 1479–86. DOI: 10.1038/s41416-022-01897-1
10. Cheasley D., Nigam A., Zethoven M. et al. Genomic analysis of low-grade serous ovarian carcinoma to identify key drivers and therapeutic vulnerabilities. *J Pathol.* 2021; 253: 41–54. DOI: 10.1002/path.5545

11. Di Lorenzo P., Conteduca V., Scarpi E., Adorni M., Multinu F., Garbi A., Betella I., Grassi T., Bianchi T., Di Martino G., Amadori A., Maniglio P., Strada I., Carinelli S., Jaconi M., Aleffi G., Zanagnolo V., Maggioni A., Savelli L., De Giorgi U., Landoni F., Colombo N., Fruscio R. Advanced low grade serous ovarian cancer: A retrospective analysis of surgical and chemotherapeutic management in two high volume oncological centers. *Front Oncol*. 2022; 12: 970918. DOI: 10.3389/fonc.2022.970918. PMID: 36237308; PMCID: PMC9551309.
12. Grabowski J.P., Harter P. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO study group metadatabase. *Gynecol Onc*. 2016; 140: 457462. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.01.022
13. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. Пограничные опухоли яичников. Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019; 7 (1): 92–104. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11013.
Davydova I.Yu., Kuznetsov V.V., Karseladze A.I., Meshcheryakova L.A. Borderline ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training*. 2019; 7 (1): 92–104. [In Russ.]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11013.
14. Johansen G., Dahm-Kähler P., Staf C., Flöter Rådestad A., Rodriguez-Wallberg K.A. A Swedish Nationwide prospective study of oncological and reproductive outcome following fertility-sparing surgery for treatment of early stage epithelial ovarian cancer in young women. *BMC Cancer*. 2020 Oct 19; 20 (1): 1009. DOI: 10.1186/s12885-020-07511-y. PMID: 33076846; PMCID: PMC7574478.
15. Тихоновская М.Н., Шевчук А.С., Князев Р.И., Румянцев А.А., Афанасьева К.В. Забрюшинная лимфаденэктомия при раннем раке яичников: ретроспективный анализ опыта НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (1): 100–108. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108
Tikhonovskaya M. N., Shevchuk A. S., Knyazev R. I., Rumyantsev A. A., Afanasyeva K. V. Retroperitoneal lymphadenectomy for early ovarian cancer: a retrospective analysis of the experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Issues of Oncology*. 2025; 71 (1): 100–108. [In Russ.]. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-1-100-108
16. Montero-Macias R., Segura-Sampedro J.J., Rigolet P., Lecuru F., Craus-Miguel A., Castillo-Tuñón J.M. The Role of Systematic Lymphadenectomy in Low-Grade Serous Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024 Feb 27; 16 (5): 955. DOI: 10.3390/cancers16050955. PMID: 38473315; PMCID: PMC10931268.

Статья поступила / Received 17.07.2025
Получена после рецензирования / Revised 24.07.2025
Принята в печать / Accepted 10.09.2025

Сведения об авторах

Афанасьева Кристина Владимировна, к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии¹. eLibrary SPIN-code: 1902-9723. ORCID: 0000-0002-7421-5288
Шевчук Алексей Сергеевич, к.м.н., зав. отделением онкогинекологии^{1,2}. eLibrary SPIN-code: 9125-1811. ORCID: 0000-0002-9259-4525
Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 4¹. eLibrary SPIN-code: 9536-3474. ORCID: 0000-0003-4443-9974

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 (Пироговский университет), Москва, Россия

Автор для переписки: Афанасьева Кристина Владимировна.
E-mail: afanassievaKr@bk.ru

About authors

Afanasyeva Kristina V., PhD Med, oncologist at Oncogynecology Dept¹. eLibrary SPIN-code: 1902-9723. ORCID: 0000-0002-7421-5288
Shevchuk Alexey S., PhD Med, head of Oncogynecology Dept^{1,2}. eLibrary SPIN-code: 9125-1811. ORCID: 0000-0002-9259-4525
Rumyantsev Alexey A., PhD Med, head of Dept of Antitumor Drug Therapy No 4¹. eLibrary SPIN-code: 9536-3474. ORCID: 0000-0003-4443-9974

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

Corresponding author: Afanasyeva Kristina V. E-mail: afanassievaKr@bk.ru

Для цитирования: Афанасьева К.В., Шевчук А.С., Румянцев А.А. Результаты лечения больных low grade раком яичников. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-14-20>

For citation: Afanasyeva K. V., Shevchuk A. S., Rumyantsev A. A. Treatment results of low grade ovarian cancer. *Medical alphabet*. 2025; (26): 14–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-14-20>



Особенности наследственных и модифицируемых факторов риска при раке яичников различных гистотипов

М. Ю. Графская¹, А. Ю. Максимов¹, Е. В. Вереникина¹, А. А. Демидова²,
Ф. В. Логвин², Н. Н. Тимошкина¹, Ф. С. Бова²

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. Выявить сопряжение между носительством мутаций генов BRCA1/2 и гистологическим типом рака яичников, а также морбидным ожирением как фактором риска.

Материалы и методы. В исследование включены 635 больных с эпителиальным инвазивным раком яичников. Анализировали результаты гистологического исследования операционных образцов, рост и вес. Для выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 исследовали лимфоциты венозной периферической крови и ткань злокачественной опухоли, полученной при операции. Определяли полиморфизмы генов BRCA1 и BRCA2 по 8 точкам методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Герминальные мутации генов BRCA1/2 в крови выявлены в 13,5%. В подгруппах пациентов с носительством мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в преобладающем числе случаев встречалась серозная карцинома яичников (86,7 и 81,8% соответственно). При генетическом исследовании раковых клеток операционных образцов мутации генов BRCA1 и BRCA2 выявлены в 21,9%. У 53 женщин мутации изучаемых генов обнаружены только в опухолевой ткани, но не в крови, что позволило отнести их к соматическим. Частота морбидного ожирения среди пациентов со спонтанными мутациями (20,75%) выше ($p=0,05$), чем у женщин с герминальными мутациями генов BRCA1/2 (8,1%).

Выводы. Герминальные мутации генов BRCA1 и BRCA2 встречаются в 13,5% и сопряжены с развитием серозной карциномы яичников. Морбидное ожирение выступает фактором риска спонтанных мутаций репарационных генов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, морбидное ожирение, мутации генов, гистологический тип опухоли, факторы риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of hereditary and modifiable risk factors in ovarian cancer of different histotypes

М. Ю. Графская¹, А. Ю. Максимов¹, Е. В. Вереникина¹, А. А. Демидова²,
Ф. В. Логвин², Н. Н. Тимошкина¹, Ф. С. Бова²

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 identify the association between the carriage of BRCA1/2 gene mutations and the histological type of ovarian cancer, as well as morbid obesity as a risk factor.

Materials and methods. The study included 635 patients with epithelial invasive ovarian cancer. The results of histological examination of surgical specimens, height and weight were analyzed. To identify mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, lymphocytes of venous peripheral blood and malignant tumor tissue obtained during surgery were examined. Polymorphisms of the BRCA1 and BRCA2 genes were determined at 8 points using real-time polymerase chain reaction.

Results. Germinal mutations of the BRCA1/2 genes in the blood were detected in 13,5%. In the subgroups of patients carrying mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes, serous ovarian carcinoma was encountered in the predominant number of cases (86,7 and 81,8% respectively). Genetic analysis of cancer cells from surgical specimens revealed mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in 21,9%. In 53 women, mutations in the studied genes were detected only in the tumor tissue, but not in the blood, which allowed them to be classified as somatic. The incidence of morbid obesity among patients with spontaneous mutations (20,75%) is higher ($p=0,05$) than in women with germline mutations in the BRCA1/2 genes (8,1%).

Conclusions. Germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes occur in 13,5% and are associated with the development of serous ovarian carcinoma. Morbid obesity is a risk factor for spontaneous mutations in repair genes.

KEYWORDS: ovarian cancer, morbid obesity, gene mutations, histological type of tumor, risk factors.

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

У женщин в общей популяции риск развития рака яичников составляет менее чем 2%. При обнаружении мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 риск рака яичников возрастает соответственно на 40 и 20% [1]. По другим оценкам, средний риск развития рака яичников для носителей мутаций гена BRCA1 в течение жизни составляет от 45 до 50%, а для гена

BRCA2 – от 17 до 21% [2]. В ряде зарубежных стран при обнаружении мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, а также динамичном повышении сывороточной концентрации онкомаркеров, наличии факторов риска в качестве превентивных мер рекомендуется хирургическая двусторонняя сальпинго-овариэктомия для снижения риска развития рака яичников [3].

Гены *BRCA1* и *BRCA2* относятся к репарационным и играют ключевую роль опухолевых супрессоров [4]. *BRCA*-дефицитные клетки ввиду соответствующих мутаций и накопления ошибок репарации отличаются генетической нестабильностью, сбоями клеточного цикла, нарушениями дифференцировки и пролиферации клеток, апоптоза, что ведет к опухолевой трансформации. При герминальных мутациях повреждается одна из копий *BRCA1/2*, при этом в клетке остается вторая интактная копия. Если и эта копия подвергается инактивации по причине соматической мутации, то возникает неконтролируемый рост клеток [5]. Ввиду значимости как герминальных, так и соматических мутаций генов статус *BRCA1/2* лучше определять как в образцах крови, так и в ткани опухоли.

Факт, что у женщин с мутациями *BRCA1/2* часто развивается высокодифференцированная серозная карцинома яичников, известен [6], а в отношении других гистологических типов рака яичников полная ясность отсутствует ввиду редкой встречаемости патологии. В связи с этим накопленный опыт научных медицинских центров онкологии в отношении женщин с редкими гистотипами опухолевого поражения яичников может внести ясность в данную проблему.

Несмотря на высокий риск рака яичников при мутациях в генах *BRCA1* и *BRCA2*, возможное проявление неполной пенетрантности предполагает значимость влияния и иных предикторов. К факторам, повышающим риск развития рака яичников для населения в целом, относятся эндометриоз, ожирение, курение, малоподвижный образ жизни, а к защитным факторам – роды, прием оральных контрацептивов [7]. Существует мало данных о том, различаются ли модифицируемые факторы риска у носителей мутаций *BRCA1/2* и у тех, кто не является носителем. В большинстве исследований основное внимание уделяется репродуктивным или гормональным факторам риска [8], при этом интерес к изменяемым факторам образа жизни мал. Однако именно модифицируемые факторы риска, в том числе ожирение, помогают снизить риск развития прогнозируемого заболевания и воздействовать на частоту его развития.

В связи с вышеизложенным, **целью работы** было выявить сопряжение между носительством мутаций генов *BRCA1/2* и гистологическим типом рака яичников, а также морбидным ожирением как фактором риска.

Материалы и методы

В исследование включены 635 больных с эпителиальным инвазивным раком яичников, получавших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России с 2010 по 2025 г. Дизайн исследования – рандомизированное сравнительное.

Критерии включения пациенток: инвазивный эпителиальный рак яичников, подтвержденный при гистологическом исследовании опухолевой ткани операционных образцов; генетическое тестирование на мутации генов *BRCA1/2* лимфоцитов венозной крови и раковых клеток операционных образцов ткани. Критерии исключения: онкологические заболевания иной локализации, отсутствие информированного согласия пациенток.

Для проведения исследования получено одобрение комитета по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Все пациентки изучили и подписали письменное информированное согласие на использование их результатов обследования в научной работе.

Результаты гистологического исследования операционных образцов, рост и вес пациенток на момент включения в исследование для определения индекса массы тела уточняли по историям болезни пациенток. Критерием морбидного ожирения считали повышение индекса массы тела более 40 кг/м² [9]. Ожирение, включая морбидное, является известным онкогинекологическим фактором риска [10]. В целом по группе морбидное ожирение было выявлено у 96 (15,1 %) пациенток.

Возраст больных колебался от 34 до 75 лет, в среднем составив 55,6±2,3 года. По результатам гистологического исследования блоков из опухолевой ткани число больных с серозной карциномой яичников составило 358 больных, эндометриоидным раком яичников – 143, светлоклеточным раком яичников – 72, муцинозным раком яичников – 47, смешанные эпителиальные опухоли яичников выявлены у 15 человек. Распределение больных по стадиям рака яичников было следующим: ПА – 61 (9,6 %), ПВ – 119 (18,7 %), ПА1–185 (29,1 %), ПА2–144 (22,7 %), ПВ – 112 (17,6 %), IV – 14 (2,2 %). У 519 (81,7 %) больных установлена высокая степень злокачественности опухолевых клеток, а у 116 (18,3 %) низкая.

Для выявления мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* исследовали лимфоциты венозной периферической крови и ткань злокачественной опухоли, полученной при операции. При проведении генетического исследования крови выявляли герминальные (наследуемые) мутации, а в образцах опухолевой ткани определяли соматические мутации, возникшие непосредственно в раковых клетках.

В работе определяли полиморфизмы генов *BRCA1* и *BRCA2* по 8 точкам, характерным для славянской этнической группы: *BRCA1*: 185 delAG; *BRCA1*: 3819 del GTAAА; *BRCA1*: 3875 del GTCT; *BRCA1*: 4153 delA; *BRCA1*: 5382 insC; *BRCA1*: 300 T>G; *BRCA1*: 2080 del A; *BRCA2*: 6174 del T [11, 12]. При этом использовали метод ПЦР в реальном времени и наборы реагентов «ОнкоГенетика *BRCA*» («ДНК-технология», Россия). Методику осуществляли на ПЦР-анализаторе Light Cycler 480 (Roche, Франция) с использованием интеркалирующего красителя EvaGreen. Все фрагменты с отличием от нормализованной кривой плавления идентифицировали на генетическом анализаторе GenomeLab GeXP (Beckman Coulter, США) методом секвенирования по Сэнгеру.

У 53 больных с соматическими мутациями дополнительно в образцах крови осуществляли поиск герминальных мутаций методом секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS). Данный метод позволяет идентифицировать максимальное количество генетических дефектов.

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

Результаты и обсуждение

Герминальные мутации генов BRCA1/2 по итогам исследования крови были выявлены у 13,5% (n=86) из 635 пациентов с эпителиальным инвазивным раком яичников. Частота наследуемых мутаций генов BRCA1/2 у женщин с раком яичников статистически значимо зависела от гистологического типа опухоли ($p<0,0001$) (табл. 1).

В подгруппах больных с носительством мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в преобладающем числе случаев встречалась серозная карцинома яичников (86,7 и 81,8% соответственно). Как известно, серозная карцинома является ведущей в структуре опухолевых заболеваний яичников

Среди пациенток с серозной карциномой яичников герминальные мутации генов BRCA1/2 выявлялись в 20,7% (n=74), при эндометриоидном раке в 4,2% (n=6), светлоклеточном раке в 2,8% (n=2), муцинозном раке в 2,1% (n=1) и в случае смешанных эпителиальных опухолей в 20% (n=3) (рис. 1).

При генетическом исследовании раковых клеток операционных образцов мутации генов BRCA1 и BRCA2 были выявлены у 139 пациенток, что составило 21,9%. У 53 женщин мутации изучаемых генов были обнаружены только в опухолевой ткани, но не в крови, что позволило отнести их к соматическим. Частота обнаружения мутаций генов BRCA1/2 в опухолевых клетках (21,9%) была статистически значимо выше ($p=0,0001$), чем в крови (13,5%).

Далее у больных раком яичников определяли частоту морбидного ожирения с учетом носительства генов BRCA1/2 и гистологического типа опухоли (табл. 2).

У 53 пациенток со спонтанными мутациями генов BRCA1/2 морбидное ожирение встречалось у 11 женщин, что составило 20,75%. Частота морбидного ожирения среди пациенток со спонтанными мутациями (20,75%) была выше ($p=0,05$), чем у женщин с герминальными мутациями генов BRCA1/2 (8,1%).

Среди 11 больных со спонтанными мутациями изучаемых генов и морбидным ожирением у 2 (18,2%) пациенток отмечалась серозная карцинома яичников, у 5 (45,5%) – эндометриоидный, у 1 (9,1%) светлоклеточный и у 3 (27,2) муцинозный рак яичников. Распределение пациенток с раком яичников и морбидным ожирением в зависимости от гистологического типа опухолей не характеризовалось статистической значимостью отличий, вероятно, ввиду малого числа больных в подгруппах ($p=0,22$) (рис. 2). Однако обращал на себя внимание факт повышения доли больных со спонтанными мутациями на фоне морбидного ожирения при эндометриоидном и муцинозном раке яичников.

Таблица 1

Частота герминальных мутаций генов BRCA1/2 по итогам исследования крови у больных раком яичников с учетом гистологического типа опухоли

Гистотип РЯ	Носительство мутаций BRCA1		Носительство мутаций BRCA2		Нет носительства	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Серозный РЯ (n=358)	65	86,7	9	81,8	284	51,7
Эндометриоидный РЯ (n=143)	5	6,7	1	9,1	137	25,0
Светлоклеточный РЯ (n=72)	2	2,7	0	0,0	70	12,8
Муцинозный РЯ (n=47)	1	1,3	0	0,0	46	8,4
Смешанные эпителиальные опухоли яичников (n=15)	2	2,7	1	9,1	12	2,2
Всего	75	100,0	11	100,0	549	100,0
χ^2 , p	$\chi^2=40,92$, $p<0,0001$					

Таблица 2

Частота морбидного ожирения у больных раком яичников с учетом носительства генов BRCA1/2 и гистологического типа опухоли

Гистотип опухоли	n (%)	Пациентки с морбидным ожирением, абс. (%)	Носительство герминальных мутаций генов BRCA1/2 у пациенток с морбидным ожирением, абс. (%)		p
			есть	нет	
Серозный РЯ	358 (100,0)	73 (20,4)	4 (1,1)	69 (19,3)	<0,001
Эндометриоидный РЯ	143 (100,0)	12 (8,4)	1 (0,7)	11 (7,7)	0,003
Светлоклеточный РЯ	72 (100,0)	4 (5,6)	0 (0)	4 (5,6)	0,043
Муцинозный РЯ	47 (100,0)	5 (10,6)	1 (2,1)	4 (8,5)	0,170
Смешанные эпителиальные опухоли	15 (100,0)	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (6,7)	1,0
Всего	635 (100,0)	96 (15,1)	7 (1,1)	89 (14,0)	<0,001

Следовательно, при герминальных мутациях репарационных генов морбидное ожирение не являлось сопутствующим фактором, способствующим развитию злокачественного поражения яичников. В работе доказано сопряжение между наследуемыми мутациями генов BRCA1/2 и серозной карциномой яичников. Как известно, серозный рак яичников является основной причиной смерти больных с опухолевым поражением

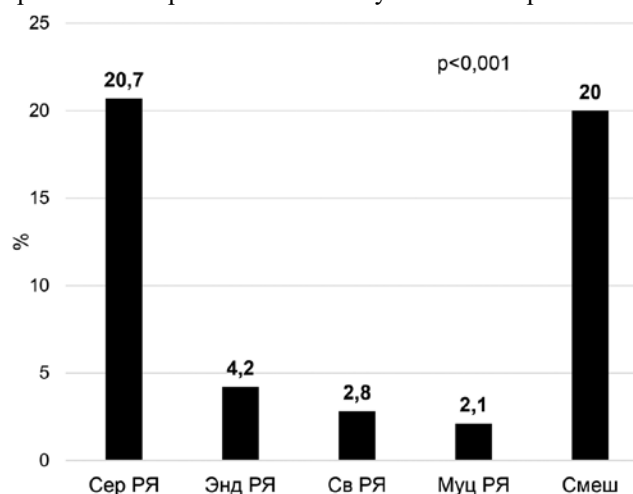


Рисунок 1. Частота герминальных мутаций генов BRCA1/2 у больных раком яичников в зависимости от гистологического типа опухоли. Примечание: РЯ – рак яичников; Сер – серозный; Энд – эндометриоидный; Св – светлоклеточный; Муц – муцинозный; Смеш – смешанные опухоли.

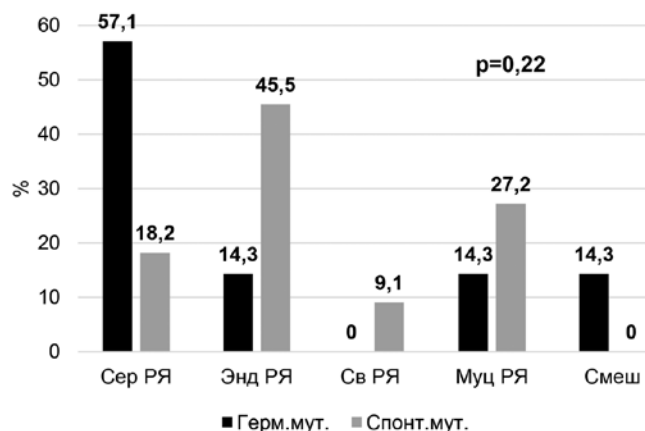


Рисунок 2. Частота морбидного ожирения у больных раком яичников на фоне герминальных и соматических мутаций генов BRCA1 и BRCA2 с учетом гистологического типа опухоли
Примечание: РЯ – рак яичников; Сер – серозный; Энд – эндометриоидный; Св – светлоклеточный; Муц – муцинозный; Смеш – смешанные опухоли.

яичников. Следовательно, выявление носителей патогенных мутаций среди женщин способствует формированию контингента лиц для проведения активного раннего выявления возможной онкологической патологии яичников. Морбидное ожирение было ассоциировано со спонтанными мутациями генов BRCA1 и BRCA2. Изменение образа жизни, способствующее снижению веса тела, является мерой профилактики спонтанных мутаций репарационных генов.

Выводы

1. У больных раком яичников герминальные мутации генов BRCA1 и BRCA2 встречаются в 13,5% и сопряжены с развитием серозной карциномы яичников.
2. Частота морбидного ожирения при спонтанных мутациях генов BRCA1 и BRCA2 выше, чем при герминальных мутациях (20,75 против 8,1%, $p=0,05$), что позволяет расценивать морбидное ожирение как фактор риска спонтанных мутаций репарационных генов.

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., профессор, заместитель генерального директора¹. E-mail: aleksei.maximov@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

Логвин Федор Васильевич, к.м.н., доцент, зав. кафедрой эпидемиологии². E-mail: logvin_fv@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-4410-1677

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

Бова Филипп Сергеевич, д.м.н., ассистент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии)². E-mail: bova_fs@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0003-2782-3288

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

Для цитирования: Графская М.Ю., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В., Демидова А.А., Логвин Ф.В., Тимошкина Н.Н., Бова Ф.С. Особенности наследственных и модифицируемых факторов риска при раке яичников различных гистотипов. Медицинский алфавит. 2025; (26): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-21-24>

Список литературы / References

1. Строганова А.М., Поспехова Н.И., Головина Д.А., Черепанова И.С., Дранко С.Л., Филиппова М.Г. Анализ результатов многолетнего массового скрининга мутаций в генах BRCA1/2 у больных с различными типами злокачественных новообразований. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (6): 297–308.
2. Stroganova A.M., Pospekhova N.I., Golovina D.A., Cherepanova I.S., Dranko S.L., Filippova M.G. Review of the results of mass screening for the BRCA1/2 gene mutations in patients with different types of malignant neoplasms. Russian Medical Inquiry. 2022; 6 (6): 297–308 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-6-297-308
3. Sokolov A., Sokolova T., Ni V., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N. et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2020; 184 (1): 229–235. DOI: 10.1007/s10549-020-05827-8
4. Kotsopoulos J., Lubinski J., Gronwald J., Cybulski C., Demsky R., Neuhausen S.L. et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Int J Cancer. 2015 Sep 1; 137(5): 1136–46. DOI: 10.1002/ijc.29386
5. Zhang X., Chiang H., Wang Y., Zhang C., Smith S., Zhao X. et al. Attenuation of RNA polymerase II pausing mitigates BRCA1-associated R-loop accumulation and tumorigenesis. Nat Commun. 2017 Jun 26; 8: 15908. DOI: 10.1038/ncomms15908
6. Maxwell K.N., Wubbenhorst B., Wenz B.M., DeSloover D., Pluta J., Emery L. et al. BRCA locus-specific loss of heterozygosity in germline BRCA1 and BRCA2 carriers. Nat. Commun. 2017; 8 (1): 1–11. DOI: 10.1038/s41467-017-00388-9
7. Wentzensen N., Poole E.M., Trabert B., White E., Arslan A.A., Patel A.V. et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. J Clin Oncol. 2016 Aug 20; 34 (24): 2888–98. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.8178
8. Merritt M.A., Abe S.K., Islam M.R., Rahman M.S., Saito E., Katagiri R. et al. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Asia Cohort Consortium. Br J Cancer. 2025 Mar; 132 (4): 361–370. DOI: 10.1038/s41416-024-02924-z
9. Gay G.M., Lim J.S., Chay W.Y., Chow K.Y., Tan M.H., Lim W.Y. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. Cancer Causes Control. 2015; 26: 1561–73. DOI: 10.1007/s10552-015-0649-6
10. 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.
11. 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
12. 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.
13. Machackova E., Claes K., Mikova M., Házová J., Stahlová E.H., Vaskickova P. et al. Twenty Years of BRCA1 and BRCA2 Molecular Analysis at MMCI – Current Developments for the Classification of Variants. Klin Onkol Summer. 2019; 32 (Sup2): 51–71. DOI: 10.14735/amko2019S51
14. Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И., Новицкая Н.Н., Телышева Е.Н., Хазинс Е.Д., Шайхаев Е.Г. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (1): 54–65.
15. Snigireva G.P., Rumyantseva V.A., Novikova E.I., Novitskaya N.N., Telysheva E.N., Khazins E.D., Shaikhaev E.G. Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer. Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47 (1): 54–65 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47002

Статья поступила / Received 01.07.2025

Получена после рецензирования / Revised 13.10.2025

Принята в печать / Accepted 13.10.2025

About authors

Графская Мария Ю., PhD Med, doctoral student¹. E-mail: mariagrafskaja@ya.ru. ORCID: 0009-0005-8204-705X

Максимов Алексей Ю., DM Sci (habil.), professor, deputy general director². E-mail: aleksei.maximov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Вереникина Екатерина В., 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

Logvin Fedor V., PhD Med, associate professor, head of Dept of Epidemiology². E-mail: logvin_fv@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-4410-1677

Timoshkina Natalia N., PhD Med, head of the Laboratory of Molecular Oncology¹. E-mail: n_timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

Bova Filipp S., DM Sci (habil.), assistant professor at Dept of Urology and Human Reproductive Health (with a Course in Pediatric Urology-Andrology)². E-mail: bova_fs@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0003-2782-3288

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

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

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

For citation: Grafskaya M. Yu., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V., Demidova A. A., Logvin F. V., Timoshkina N. N., Bova F. S. Features of hereditary and modifiable risk factors in ovarian cancer of different histotypes. Medical alphabet. 2025; (26): 21–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-21-24>

Возможности интраоперационного контрастно-усиленного ультразвукового исследования затылочной глиобластомы: описание клинического случая

Ю. Ю. Дыщиров, Л. А. Митина, А. М. Зайцев, С. О. Степанов, О. Н. Кирсанова

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай интраоперационного контрастно-усиленного ультразвукового исследования (ИКУЗИ) опухоли головного мозга с применением контрастного препарата «Соноvue». Метод позволил уточнить границы опухолевого поражения и оценить ангиоархитектонику глиобластомы, выявляемую при интраоперационном ультразвуковом исследовании (ИОУЗИ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиобластома, опухоль головного мозга, интраоперационное контрастно-ультразвуковое исследование, гистологическая верификация.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of intraoperative contrast-enhanced ultrasound examination of occipital glioblastoma: a clinical case description

Yu.Yu. Dyshchirov, L. A. Mitina, A. M. Zaitsev, S. O. Stepanov, O. N. Kirsanova

P. A. Herzen Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

A clinical case of intraoperative contrast-enhanced ultrasound (ICUSI) of a brain tumor using the contrast agent «Sonovue» is described. The method allowed to clarify the boundaries of the tumor lesion and to evaluate the angioarchitectonics of glioblastoma revealed by intraoperative ultrasound (IOUSI).

KEYWORDS: glioblastoma, brain tumor, intraoperative contrast-enhanced ultrasound, histological verification.

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

Введение

Глиобластомы представляют собой наиболее агрессивные и распространенные первичные нейроэпителиальные опухоли головного мозга, характеризующиеся быстрым инфильтративным ростом и крайне неблагоприятным прогнозом. Радикальное хирургическое удаление опухоли является ключевым этапом в комплексном лечении глиобластом, однако интраоперативное определение точных границ опухолевой ткани остается сложной задачей из-за ее диффузного характера.

Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) – высокоинформативный метод интраоперационной визуализации, позволяющий в режиме реального времени дифференцировать опухолевую и интактную ткань головного мозга. Применение ультразвуковых контрастных препаратов, таких как «Соноvue», при ИОУЗИ значительно расширяет диагностические возможности метода за счет визуализации микроциркуляторного русла и оценки перфузии опухоли, что ранее продемонстрировано при исследованиях новообразований печени и почек [1].

В представленном клиническом случае описано использование контрастно-усиленного ИОУЗИ для интраоперационной оценки затылочной глиобластомы у пациентки

59 лет. Цель исследования – продемонстрировать потенциал метода для улучшения интраоперационной визуализации границ глиобластомы.

Клинический случай

Пациентка 59 лет обратилась с жалобами на нарушения сна, общую слабость и онемение в левых конечностях. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в правой теменной области на уровне ядер было выявлено кистозно-солидное образование неправильной формы размером до 25×34×32 мм с нечеткими неровными контурами, характеризующееся неоднородным накоплением контрастного препарата преимущественно по периферии. Образование сопровождалось выраженным перифокальным отеком и оказывало компрессионное воздействие на правый боковой желудочек, правую половину моста, а также зрительный тракт и хиазму справа. В затылочной области справа определялось аналогичное по структуре округлое образование размером до 38×35×37 мм, тесно прилежащее к оболочке мозга, также с неоднородным периферическим контрастированием и выраженным перифокальным отеком. Отмечалась выраженная дислокация

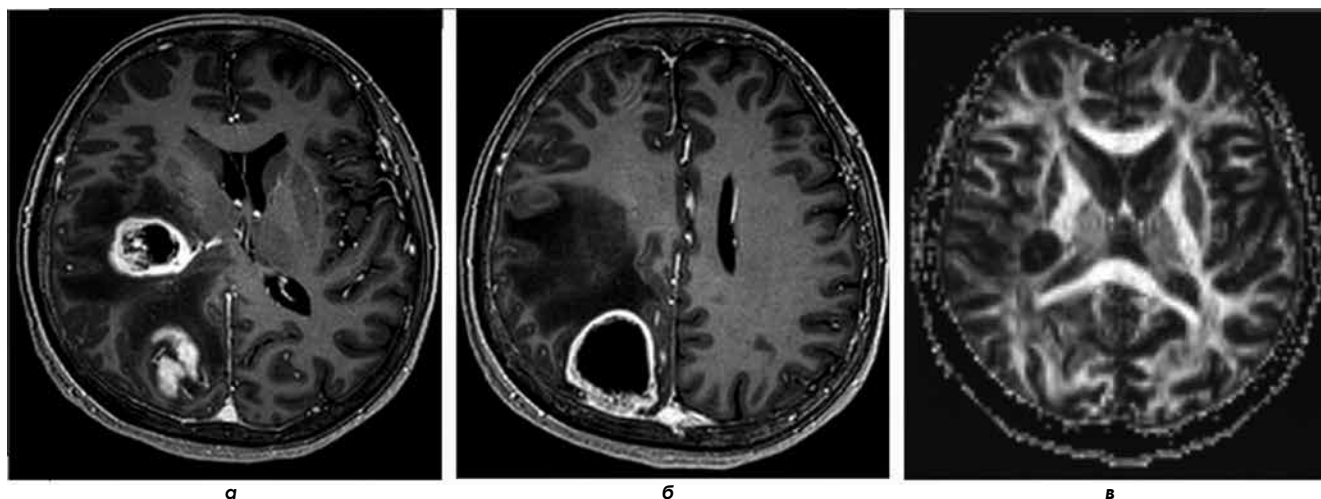


Рисунок 1. МР-картина двух объемных образований правого полушария головного мозга с выраженным масс-эффектом на окружающие структуры и дислокацией срединных структур, что не исключало вторичный характер изменений (рис. а, б, в)

срединных структур справа налево до 7 мм. Желудочковая система не была расширена, при этом правый боковой желудочек оказался компремированным. Водопровод мозга оставался проходимым. Субарахноидальное пространство и конвекситальные борозды больших полушарий соответствовали возрастной норме. В левой верхнечелюстной пазухе визуализировалось кистозное образование (рис. 1).

Дополнительное обследование включало ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, щитовидной и молочных желез, при котором опухолевых образований выявлено не было. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства также не показала наличия опухолевых поражений. Пациентка была госпитализирована для дальнейшего обследования.

При поступлении состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное. Сознание было ясным, ориентация в пространстве и времени сохранена, критика к своему состоянию присутствовала. В неврологическом статусе отмечалось сохранное обоняние (I пара черепных нервов), снижение остроты зрения (II пара), полный объем движений глазных яблок (III, IV, VI пары), отсутствие гипестезии на лице (V пара), симметричность лица (VII пара), сохранные глотание и фонация (IX, X пары), нормальная функция грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц (XI пара), расположение языка по средней линии (XII пара). Чувствительность на туловище и конечностях была сохранена. Мышечная сила в правых конечностях оценивалась в 5 баллов, в левых – в 4 балла. Объем движений в конечностях был полным, однако отмечалась слабость при ходьбе. Координаторные пробы выявили миопопадание справа при выполнении пальценосовой пробы. Тазовые функции оставались контролируемыми. Когнитивные функции, включая речь, письмо, чтение и счет, не были нарушены.

Лабораторные показатели, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму и общий анализ мочи, не выявили значимых отклонений от референсных значений. На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 68 ударов в минуту. Пациентка была проконсультирована

нейрохирургом и анестезиологом, которые пришли к выводу о необходимости хирургического вмешательства с предварительной оценкой операционного риска как приемлемого.

Операция проводилась в положении пациента полусидя. После выполнения разметки с помощью навигационной станции была локализована конвекситальная опухоль и намечена проекция кожного разреза. Затылочная область трижды обработана антисептическим раствором, после чего выполнен линейный разрез кожи в правой затылочной области. Произведена костно-пластическая трепанация черепа. Твердая мозговая оболочка вскрыта С-образным разрезом с основанием к верхнему сагитальному синусу.

Интраоперационное ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Resona 7 (Mindray, Китай) с использованием микроконвексного датчика частотой 4–6 МГц. В серовальном режиме на глубине 1,5 см визуализировалось опухолевое образование гетерогенной структуры размером 2,5×2,4 см. Образование имело неправильную форму с неровными и несколько нечеткими контурами. При проведении энергетической доплерографии признаки внутриопухолевого кровотока не определялись.

После идентификации опухоли выполнено ее микрохирургическое удаление с использованием техники «холодного» иссечения. Интраоперационно проводился мониторинг соматосенсорных и моторных вызванных потенциалов. По завершении резекции повторно выполнено ультразвуковое исследование, подтвердившее радикальность удаления опухолевого узла. Операционное поле промыто раствором натрия хлорида, проведен гемостаз. Твердая мозговая оболочка ушита непрерывным швом. Костный лоскут фиксирован титановыми пластинами. Послойно ушиты мягкие ткани. Асептическая повязка.

Гистологическое исследование интраоперационного материала подтвердило диагноз глиобластомы (IV степень злокачественности по WHO). Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением, выполненной на третьи сутки после операции, признаков остаточной опухоли не выявлено.

ИОУЗИ с контрастным усилением

При контрастировании использовали 5 мл готовой смеси «Соноvue» (Bracco Swiss, SA, Швейцария), в связи с ограниченными возможностями из-за малого размера трепанционного окна исследование проводилось перпендикулярно поверхности головного мозга в продольном и в поперечном сечении. Визуализация приводилась сразу после введения контрастного препарата в кубитальную вену на фоне проведения поддерживающей анестезии фентанилом 1–3 мкг/кг/ч, пропофолом 1200 мг, севораном 0,4–0,5 МАК (рис. 2).

В режиме постанализа проводили количественный анализ путем построения кривых накопления. Кривая «время–интенсивность» для очагового образования характеризовалась быстрым подъемом с последующей фазой плато. Основные количественные показатели составили TTP – 30,21 с, AUC – 342,61 дБ/с, WiAUC – 30,81, WoAUC – 311,80 (рис. 3 а, б).

Для интактного участка образования головного мозга, гипоинтенсивного участка контрастирования очагового образования кривые «время–интенсивность» характеризовались незначительным подъемом и последующей фазой плато, параметры TTP, PI, AUC, WiAUC, WoAUC. Параметр DT/2 в интактном участке не определялся, в гипоинтенсивном участке контрастирования очагового образования составил 60 с.

Результат биопсии

Биопсия была выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П. А. Герцена, являющемся филиалом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. По результатам гистологического исследования, проведенного 13 августа 2024 г., был поставлен диагноз – злокачественное новообразование головного мозга. В ходе иммуногистохимического исследования, выполненного 29 августа 2024 г., морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствовали глиобластеме степени G4 по ВОЗ (астроцитома G4 WHO).

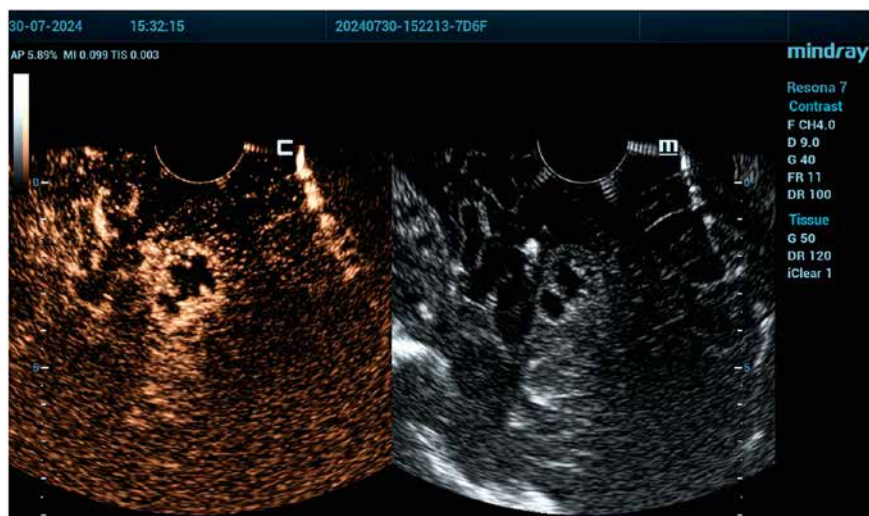


Рисунок 2. Контрастное ультразвуковое интраоперационное исследование опухоли головного мозга

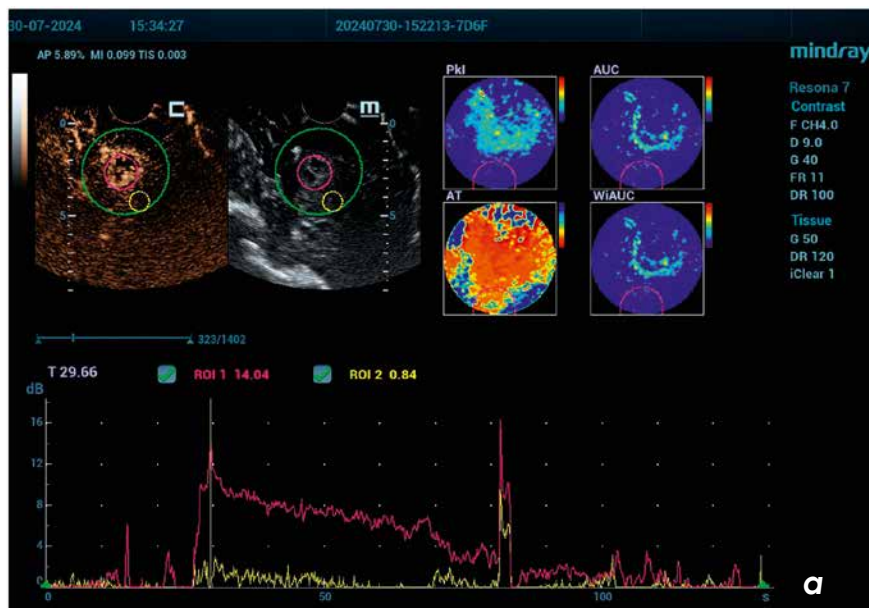


Рисунок 3. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением, режим построения кривых «время–интенсивность», кривая красного цвета с очагового образования зоны головного мозга, кривая желтого цвета с интактного участка здоровой ткани головного мозга

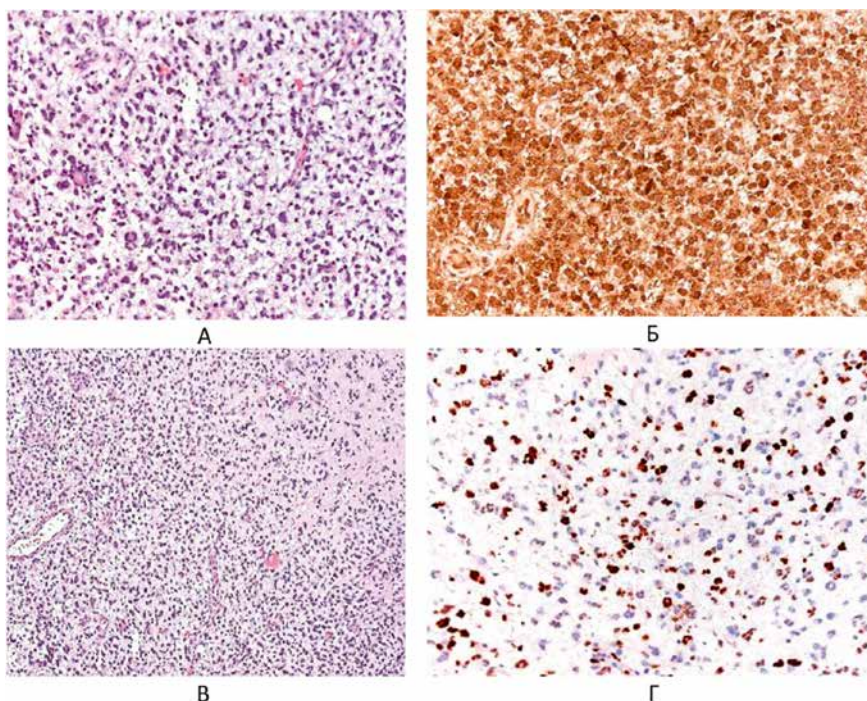


Рисунок 4. Микропрепарат, гистологическое и ИГХ-исследования очагового образования головного мозга

Реакция на IDH1 оказалась позитивной. Окраска выполнена гематоксилином и эозином, увеличение 50-кратное (рис. 4).

Обсуждение

Ультразвуковое исследование в настоящее время является одним из наиболее доступных и широко используемых методов визуализации опухолей головного мозга на операционном этапе, поскольку оно не сопряжено с радиационной нагрузкой и не требует перемещения пациента с операционного стола. В режиме В-эхо ультразвука легко осуществляется дифференциация кистозных и солидных образований мозга. За рубежом добавление к стандартной серошкальной визуализации ультразвукового исследования с контрастным усилением значительно расширяет диагностические возможности при оценке неопределенных, кистозных и солидных опухолевых образований [2, 3]. Данный метод позволяет определить микрососудистую перфузию и патологическую плотность сосудов в опухоли, что невозможно получить с помощью других методов диагностики [4]. Впервые в Российской Федерации

был описан случай применения интраоперационного ультразвукового контрастирования опухоли головного мозга. Наш опыт показал, что ультразвуковое исследование с контрастным усилением и использованием «Соновью» позволило уточнить границы затылочной глиобластомы во время хирургического вмешательства, что способствует более точной резекции опухоли. В целом данный метод обладает потенциалом для повышения эффективности интраоперационной визуализации, что может способствовать снижению радикальности вмешательства без потери его качества и улучшению исходов лечения пациентов.

Заключение

Внедрение ультразвукового контрастирования в интраоперационной практике при операциях на головном мозге представляет собой перспективный инструмент для повышения точности

и безопасности хирургического вмешательства. Данный метод способствует более точной локализации границ опухоли, что позволяет снизить риски неполной резекции и сохранить функциональные структуры мозга. В дальнейшем использование ультразвукового контрастирования может стать стандартом для улучшения результатов нейрохирургического лечения опухолей головного мозга.

Список литературы / References

1. Dietrich C.F., Nolsae C.P., Barr R.G., Berzigotti A. et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2020 – WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall Med.* 2020; 41 (5): 562–585. DOI: 10.1055/a-1177-0530. PMID: 32707595.
2. Tao A.Y., Chen X., Zhang L.Y., Chen Y., Cao D., Guo Z.Q., Chen J. Application of Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound in the Resection of Brain Tumors. *Curr Med Sci.* 2022; 42 (1): 169–176. DOI: 10.1007/s11596-022-2538-z. PMID: 35122612.
3. Prada F., Perin A., Martegani A., Aiani L., Solbiati L., Lamperti M., Casali C., Legnani F., Mattei L., Saladino A., Saini M., DiMeco F. Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound for Brain Tumor Surgery. *Neurosurgery.* 2014; 74 (5): 542–552. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000301. PMID: 24598809.
4. Wang J., Yang Y., Liu X., Duan Y. Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasound for Cerebral Glioma Resection and the Relationship Between Microvascular Perfusion and Microvessel Density. *Clin Neural Neurosurg.* 2019; 186: 105512. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105512. PMID: 31585336.

Статья поступила / Received 05.05.2025

Получена после рецензирования / Revised 02.09.2025

Принята в печать / Accepted 11.09.2025

Сведения об авторах

Дыширов Юнус Юсуфович, аспирант, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики. E-mail: dychshirov03@gmail.com. ORCID: 0009-0004-1976-7823

Митина Лариса Анатольевна, д.м.н., в.н.с., отделения ультразвуковой диагностики. E-mail: lmitina@list.ru. ORCID: 0000-0002-3563-7293

Зайцев Антон Михайлович, врач-онколог, нейрохирург, к.м.н., зав. нейрохирургическим отделением. ORCID: 0000-0002-1905-9083

Степанов Станислав Олегович, зав. отделением ультразвуковой диагностики. ORCID: 0000-0001-5025-3378

Кирсанова Ольга Николаевна, к.м.н., с.н.с., врач-онколог нейрохирургического отделения. ORCID: 0000-0003-0924-6245

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Автор для переписки: Дыширов Юнус Юсуфович. E-mail: dychshirov03@gmail.com

About authors

Dyshchirov Yunus Yu., postgraduate student, ultrasonic diagnostics doctor at Ultrasonic Diagnostics Dept. E-mail: dychshirov03@gmail.com. ORCID: 0009-0004-1976-7823

Mitina Larisa A., DM Sci (habil.), leading researcher at Ultrasonic Diagnostics Dept. E-mail: lmitina@list.ru. ORCID: 0000-0002-3563-7293.

Zaitsev Anton M., PhD Med, oncologist, neurosurgeon, head of Neurosurgical Dept. ORCID: 0000-0002-1905-9083

Stepanov Stanislav O., head of Ultrasound Diagnostics Dept. ORCID: 0000-0001-5025-3378

Kirsanova Olga N., PhD Med, senior researcher, oncologist at Neurosurgical Dept. ORCID: 0000-0003-0924-6245

P. A. Herzen Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

Corresponding author: Dyshchirov Yunus Yu. E-mail: dychshirov03@gmail.com

Для цитирования: Дыширов Ю.Ю., Митина Л.А., Зайцев А.М., Степанов С.О., Кирсанова О.Н. Возможности интраоперационного контрастно-усиленного ультразвукового исследования затылочной глиобластомы: описание клинического случая. *Медицинский алфавит.* 2025; (26): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-25-28>

For citation: Dyshchirov Yu. Yu., Mitina L.A., Zaitsev A.M., Stepanov S.O., Kirsanova O.N. Possibilities of intraoperative contrast-enhanced ultrasound examination of occipital glioblastoma: a clinical case description. *Medical alphabet.* 2025; (26): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-25-28>



Трехфазная сцинтиграфия как дополнение к традиционной однофотонной диагностике пациентов с нейроэндокринными опухолями

С. М. Каспшик, А. Д. Рыжков, А. С. Крылов, Е. В. Артамонова, А. А. Маркович, М. Е. Билик

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из энтерохромаффинных клеток диффузной эндокринной системы. Ведущая роль в выявлении и оценке статуса НЭО принадлежит ядерной медицине – визуализации соматостатиновых рецепторов.

Цель работы. Определить комплекс рентген-радиологических признаков, характерных для нейроэндокринных опухолей и сравнить их с иммуногистохимическим исследованием с определением уровня экспрессии рецепторов к соматостатину.

Материалы и методы. В исследование включены 119 пациентов с НЭО различных локализаций, которые в период с 2019 по 2022 г. проходили обследование в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Среди них 75 женщин и 44 мужчины (63 и 37% соответственно). Возраст пациентов варьировал от 1 до 84 лет (медиана – 60).

Результаты. При сравнении значений Grade в зависимости от «вспышки» на динамическом исследовании нами были установлены статистически значимые различия ($p=0,010$).

Выводы. Клинико-радиологические критерии качественных характеристик динамической сцинтиграфии при НЭО позволяют прогнозировать эффективность лечения и течение заболевания, а применение 3-фазной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -тектротидом позволяет установить диагноз нейроэндокринной опухоли у 46% пациентов до получения гистологического материала или при невозможности его получения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ^{99m}Tc -EDDA/HYNICTOC, нейроэндокринные опухоли, сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ядерная медицина, соматостатин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Three-phase scintigraphy as an addition to the traditional single-photon diagnosis of patients with neuroendocrine tumors

S. M. Kaspshik, A. D. Ryzhkov, A. S. Krylov, E. V. Artamonova, A. A. Markovich, M. E. Bilik

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

SUMMARY

Introduction. Neuroendocrine tumors (NET) are a heterogeneous group of neoplasms originating from enterochromaphin cells of the diffuse endocrine system. Nuclear medicine, imaging of somatostatin receptors, plays a leading role in identifying and assessing the status of NET.

Purpose. To determine the complex of X-ray and radiological signs characteristic of neuroendocrine tumors and compare them with an immunohistochemical study of expression levels of somatostatin receptors.

Materials and methods. The study included 119 patients with NET of various localizations who were examined at the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology from 2019 to 2022. There are 75 women and 44 men among them (63% and 37%, respectively). The age of the patients ranged from 1 to 84 years (median – 60).

Results. When comparing the Grade values depending on the «flash» in a dynamic study, we found statistically significant differences ($p=0.010$).

Conclusions. Clinical and radiological criteria for the qualitative characteristics of dynamic scintigraphy in NET make it possible to predict the effectiveness of treatment and the course of the disease, and the use of 3-phase scintigraphy with ^{99m}Tc -tectrotide makes it possible to diagnose a neuroendocrine tumor in 46% of patients before receiving histological material or when it is impossible to obtain it.

KEYWORDS: ^{99m}Tc -EDDA/HYNICTOC, neuroendocrine tumors, scintigraphy, SPECT/CT, PET/CT, nuclear medicine, somatostatin.

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

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из энтерохромаффинных клеток диффузной эндокринной системы, имеющих общность эмбрионального происхождения и обладающих способностью производить и накапливать биогенные амины и/или пептидные гормоны [1]. Актуален также термин «нейроэндокринные неоплазии» – НЭН, обусловленный существованием двух принципиально разных групп НЭН [2]:

- 1) высокодифференцированные опухоли с низкой пролиферативной активностью, называемые нейроэндокринными опухолями (НЭО) или карциноидами;
- 2) низкодифференцированные опухоли, обладающие высокой пролиферативной активностью – нейроэндокринные раки (НЭР).

Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли часто хорошо ограничены, иногда инкапсулированы (в поджелудочной железе), НЭР демонстрируют плохую дифференциацию и представляют собой «пластинообразный» рост с более низкой степенью экспрессии нейроэндокринных маркеров [2, 3].

Наиболее частая локализация НЭО – органы желудочно-кишечного тракта, а также поджелудочная железа, на втором месте – легкие.

Классификация ВОЗ основана на гистологическом типе опухоли с учетом степени митотической активности и уровня экспрессии Ki-67 (ядерный маркер – показатель пролиферативной активности клеток) клетками опухоли, определяющем клинический прогноз пациента.

Соответственно выделяются высокодифференцированные (ВД) и низкодифференцированные (НД) НЭО. Дополнительно высокодифференцированные делятся на следующие группы по уровню Ki-67: 1) G1 $\leq 2\%$; 2) G2=3–20; 3) G3 >20) [4–6].

Методы ядерной медицины – скintiграфия, ОФЭКТ и ПЭТ, *in vivo* определяющие тканевой метаболизм, играют ведущую роль в выявлении и адекватной оценке функционального статуса НЭО, основанного на повышенной экспрессии рецепторов соматостатина (SSTR) [7].

Скintiграфия с аналогами соматостатина, дополненная ОФЭКТ/КТ, имеет свою нишу применения, особенно когда ПЭТ недоступен. Данные разных авторов указывают на удовлетворительную информативность ОФЭКТ/КТ при диагностике НЭО [8, 9].

Несмотря на то что по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-пептидом визуализация на гамма-камере имеет ряд ограничений, включая более низкое качество изображения, физиологические изменения, которые могут затруднить обнаружение небольших поражений брюшной полости, тем не менее скintiграфия с ОФЭКТ/КТ нейроэндокринных опухолей является альтернативным и более доступным методом диагностики, который позволяет определить рецепторный статус опухоли, оценить распространенность опухолевого процесса и спланировать возможную пептид-рецепторную терапию [1, 10–15].

Таким образом, ПЭТ и ОФЭКТ-визуализация продолжают развиваться ввиду их способности к высокоинформативной визуализации биологических процессов на молекулярном и клеточном уровне.

В частности, традиционная однофотонная визуализация позволяет применять и нестандартные режимы съемки, позволяющие выявлять новые аспекты поведения радиофармпрепаратов (РФЛП) в опухоли, что может потенциально дать дополнительную информацию как для формирования диагностического заключения, так и для определения неизвестных корреляций между функциональным и структурным статусом опухоли.

Цель работы

Определить комплекс рентген-радиологических признаков, характерных для нейроэндокринных опухолей и сравнить их с иммуногистохимическим исследованием с определением уровня экспрессии рецепторов к соматостатину.

Материалы и методы

В исследование включены 119 пациентов с НЭО различных локализаций, которые в период с 2019 по 2022 г. проходили обследование в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. Среди них 75 женщин и 44 мужчины (63 и 37% соответственно). Возраст пациентов варьировал от 1 до 84 лет (медиана – 60). Когорта больных состояла из двух групп: 1 – пациенты, впервые обратившиеся в центр по поводу диагноза НЭО; 2 – онкологические больные, которым по месту жительства поставили диагноз НЭО.

У всех пациентов был гистологически подтвержденный диагноз «нейроэндокринная опухоль». Пациенты включались в исследование вне зависимости от локализации первичного очага и ранее проведенного лечения.

Обследования больных с НЭО проводились с помощью РФЛП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Тектротид).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC представляет собой 6-гидразинопиридин-3-карбоновую кислоту, меченую $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технецием ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гидразионикотинамид-Туг3-октреотид).

Препарат готовился непосредственно перед сканированием в условиях отделения радионуклидной диагностики согласно инструкции производителя (Национальный центр ядерных исследований, Narodowe Centrum Badan Jadrowych). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид вводили внутривенно (в локтевую вену, струйно). Вводимая активность РФЛП для взрослых пациентов составила 530 МБк (данная активность является оптимальной в соответствии с инструкцией производителя). Для пациентов младше 18 лет обследование проводилось только при условии, что ожидаемая клиническая информация не превышала возможных рисков от действия ионизирующего излучения и вводимая активность рассчитывалась по формуле 5 МБк/кг. Все пациенты или их законные представители подписали добровольное информированное согласие. Использовался плоскопараллельный коллиматор высокого разрешения для низких энергий общего назначения (LEHR). Специальной подготовки к исследованию не требовалось. Исследование проводилось в три этапа:

- *I этап* (непосредственно после внутривенного введения РФЛП) – динамическое сканирование (200 кадров по 3 с, всего 600 с);
- *II этап* (через 3 ч после введения) – сканирование в режиме «все тело» (скорость движения стола 13 см/мин);
- *III этап* (сразу после сканирования в режиме «все тело») – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (3 градуса, 10 с на кадр – на аппарате Discover 670 DR). КТ-часть исследования ОФЭКТ/КТ проводилась в спиральном режиме, без контрастного усиления. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока – 150 мАс, толщина срезов 5 мм.

Планарная скintiграфия и ОФЭКТ/КТ являются стандартным набором диагностических процедур, а трехфазная скintiграфия была применена впервые. В данном контексте эта методика носила поисковый характер. Идеей ее применения послужило стремление получить информацию о накоплении РФЛП в опухоли с целью определения прежде всего гемодинамических параметров. Интерес представляли также характер и скорость ассоциации РФЛП с опухолевыми клетками. Рабочей гипотезой служило представление о гетерогенности опухоли и, соответственно, возможной неравномерности накопления РФЛП в пределах визуализируемых очагов.

Критерием оценки аккумуляции РФЛП при динамическом исследовании являлось хронографическое сравнение накопления радиоидикатора в патологических очагах и его накопления в окружающих тканях.

У части пациентов с целью стадирования и определения рецепторного статуса были выполнены дополнительные исследования (*табл. 1*).

Всем пациентам было выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для верификации диагноза с определением уровня Ki-67, некоторым пациентам выполнялась оценка

Таблица 1
Дополнительные исследования
пациентов с НЭО

Вид исследования	Количество исследований
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE	15
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC	5
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ	32
ПЭТ/КТ с ^{18}F -DOPA	1
КТ	91
УЗИ	57
MPT	69

экспрессии рецепторов соматостатина. Также анализировались данные о маркерах крови (серотонин, хромогранин А, 5-ОИУК, гастрин, НСЕ). Оценивались факт наличия и отсутствия хирургического лечения, а также количество дней до исследования после введения длительных аналогов соматостатина и доза препарата.

Результаты и обсуждение

Основной задачей радионуклидного исследования с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом является дифференциальная диагностика нейроэндокринных опухолей от всех остальных опухолевых заболеваний. На первом этапе исследования была разработана скитиграфическая семиотика НЭО различных локализаций. Характерные признаки НЭО определялись на основании сопоставления результатов динамического исследования со скитиграфической картиной, полученной при отсроченном статическом исследовании и ОФЭКТ/КТ зоны интереса.

Сбор информации при динамическом исследовании осуществлялся только с двух проекций (передней и задней), изначально оценивались *Ejection Fraction* (фракция выброса), *Tmax* (время, необходимое для достижения максимальной концентрации РФЛП), *Tmin* (время, необходимое для достижения минимальной концентрации РФЛП). Данные показатели оказались малоинформативны, так как не было обнаружено корреляции ни с одним из оцениваемых показателей. Но в процессе исследования был выявлен эффект быстрого накопления тектротид (на 3-й мин) в опухолевых очагах. Этот феномен не был обусловлен усилением кровотока, так как болюсное прохождение РФЛП через зону заканчивалось на исходе 1-й мин. Поэтому очевидно, что дальнейшее накопление РФЛП в течение времени исследования обусловлено накоплением в биологической мишени, которой являются соматостатиновые рецепторы,

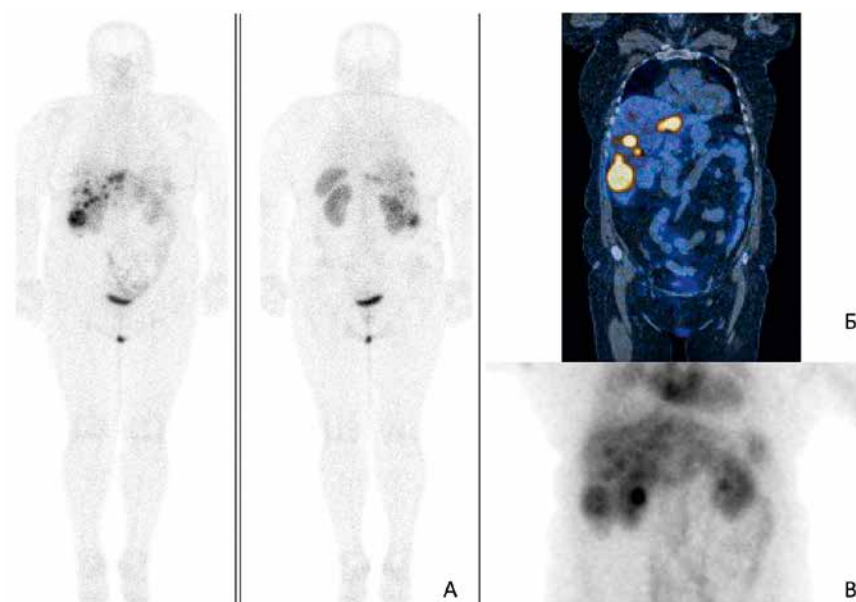


Рисунок 1. А – планарная скитиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом в режиме «все тело». Б – ОФЭКТ/КТ. В – динамическое исследование

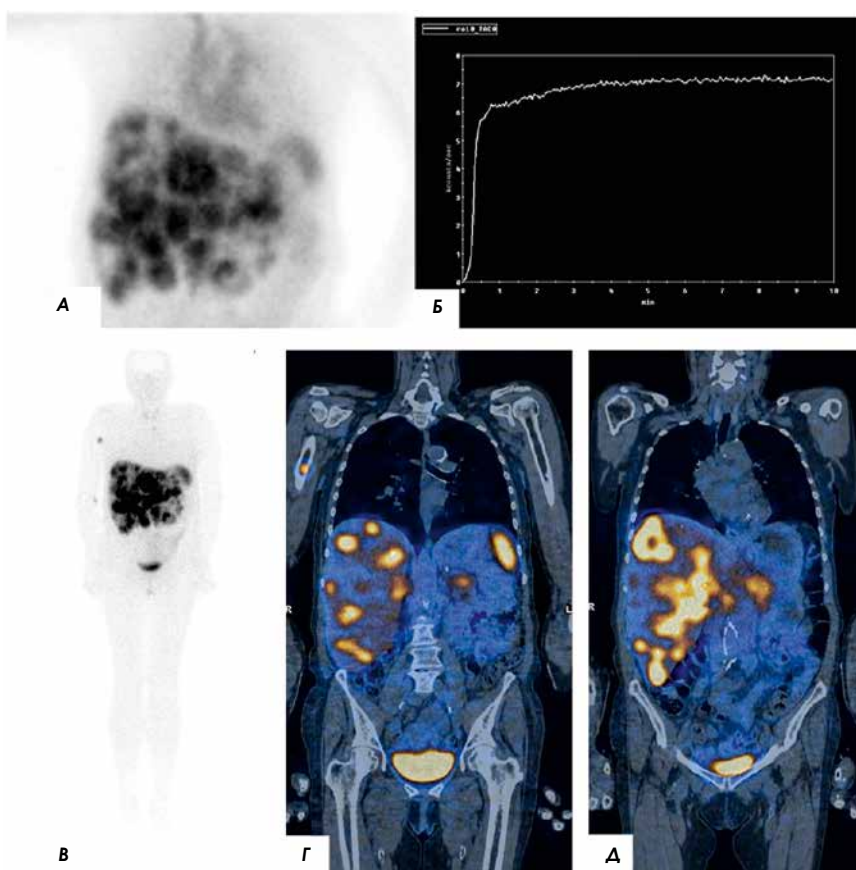


Рисунок 2. А – I этап (непосредственно после внутривенного введения РФЛП) – динамическое исследование. Б – график накопления РФЛП в патологическом очаге в печени – «вспышка». В – II этап (через 3 ч после введения) – сканирование в режиме «все тело». Г, Д – III этап – ОФЭКТ/КТ

на поверхности опухолевых клеток, что отражает степень рецепторной экспрессии опухолевых клеточных мембран. Эффект был охарактеризован как «вспышка». В дальнейшем этот эффект «вспышки» послужил основным ориентиром оценки рецепторной экспрессии и был соотнесен с основными патологоанатомическими и ИГХ данными (рис. 2).

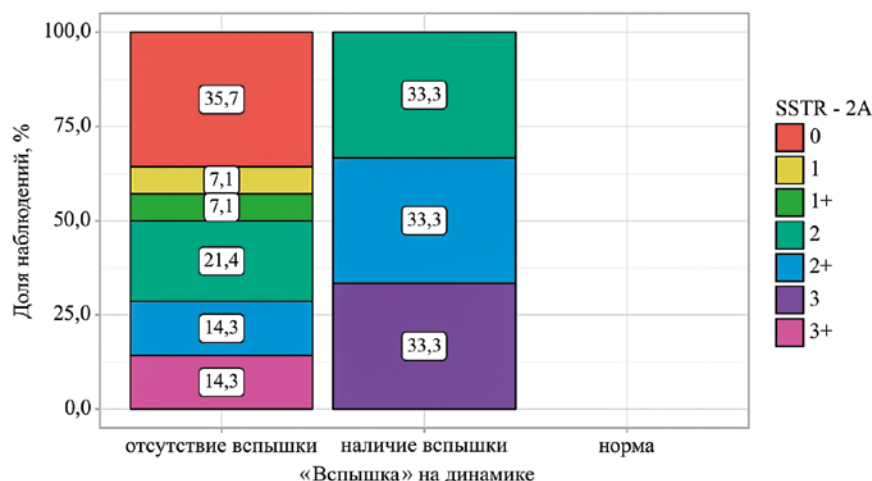


Рисунок 3. Корреляция «вспышки» и уровня экспрессии соматостатиновых рецепторов (2A подтипа)

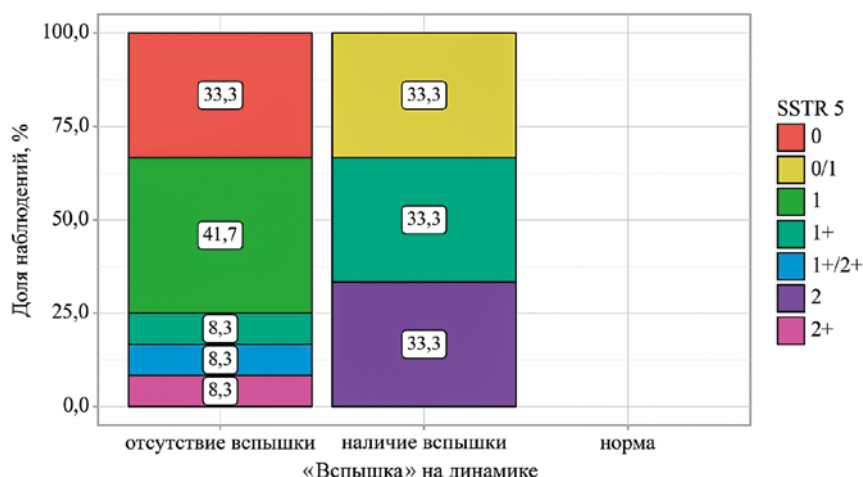


Рисунок 4. Корреляция «вспышки» и уровня экспрессии соматостатиновых рецепторов (5-го подтипа)

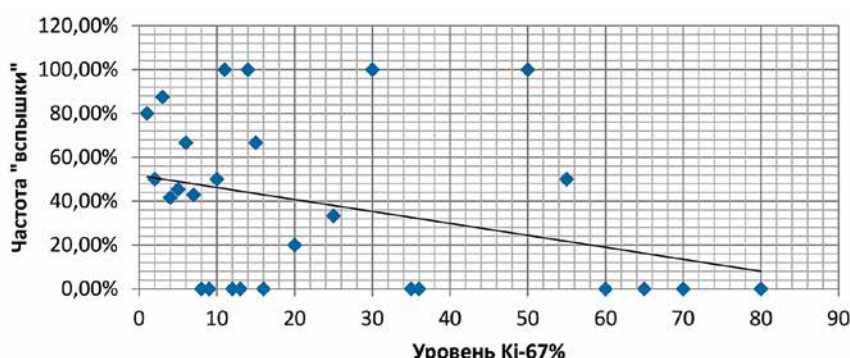


Рисунок 5. Зависимость частоты «вспышек» от уровня пролиферативной активности Ki-67

Таблица 2
Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

Grade	Количество обследованных больных	«Вспышка»	Отсутствие «вспышки»	Процент «вспышек»
G1	23	16	7	70%
G2	72	33	39	46%
G3	24	6	18	25%

Соотнесение уровня экспрессии рецепторов соматостатина 2-го и 5-го подтипов с феноменом «вспышки» (рис. 3, 4).

Как видно из графиков, отсутствие «вспышки» не говорит об отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина, в то время как появление «вспышки» на динамическом исследовании всегда говорит об их наличии. Учитывая, что при отсутствии гистологической экспрессии рецепторов соматостатина «вспышка» не наблюдалась, можно заключить, что у феномена «вспышки» отсутствуют ложноположительные результаты, что свидетельствует в пользу рабочей гипотезы: соотнесение наличия феномена «вспышки» со степенью дифференцировки опухоли.

Полученные результаты были распределены на две категории: наличие «вспышки» и отсутствие «вспышки». При этом анализе «вспышка» была выявлена в 55 случаях, а ее отсутствие было выявлено в 64 (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, прослеживается закономерность уменьшения количества случаев «вспышки» при снижении степени дифференцировки опухоли. Это подтверждает теорию о том, что с ростом Grade отмечается уменьшение числа опухолей, экспрессирующих рецепторы соматостатина. Но это количество не равно нулю. Следовательно, проведение рецепторной визуализации актуально при любых нейроэндокринных опухолях.

Аналогично оценке Grade и феномена «вспышки» проводились расчет и поиск корреляции с индексом пролиферации Ki-67 (рис. 5).

После проведения однофакторного дисперсионного анализа мы видим, что прямая зависимость также сохраняется между частотой феномена «вспышки» и уровнем Ki-67. В данной работе исследовалась гетерогенная группа пациентов по локализации первичного очага.

Таким образом, выявление феномена «вспышки» при динамическом исследовании (табл. 3) является одним из скинтиграфических признаков нейроэндокринных опухолей

Таблица 3
Анализ значения Grade в зависимости от феномена «вспышки» на динамическом исследовании

Показатель	Категории	«Вспышка» на динамике		p
		нет	да	
Grade	G1	7 (11,1)	15 (28,3)	0,010*
	G2	39 (61,9)	33 (62,3)	
	G3	17 (27,0)	5 (9,4)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

и как дополнительный *in vivo* критерий, коррелирующий со степенью злокачественности опухоли, а следовательно, и с прогнозом.

Согласно представленной таблице, при сравнении значений Grade в зависимости от «вспышки» на динамическом исследовании нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,010$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Выводы

На основе статистического анализа разработаны клинико-радиологические критерии качественных характеристик динамической, статической и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией при НЭО, позволяющие прогнозировать эффективность лечения и течение заболевания.

Применение 3-фазной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -тектротидом позволяет установить диагноз нейроэндокринной опухоли у 46% пациентов до получения гистологического материала или при невозможности его получения.

Список литературы / References

1. Слэшчук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -тектротидом. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020; 65 (2): 44–49.

2. Sultana Q, Kar J, Verma A, Sanghvi S, Kaka N, Patel N, Sethi Y, Chopra H, Kamal MA, Greig NH. A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management. J Clin Med. 2023 Aug 5; 12 (15): 5138. DOI: 10.3390/jcm12155138. PMID: 37568540; PMCID: PMC 10420169
3. Dasari A., Shen C., Halperin D.M., 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: 1335–1342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589
4. Williams E. The Classification of Carcinoid Tumours. Lancet. 1963; 281 (7275): 238–9. DOI: 10.1016/s0140-6736 (63) 90951-6
5. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, editors. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC? 2010. P. S13–S14.
6. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. Am J Surg Pathol. 2016; 40 (9): 1192–202. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000662
7. Briganti V, Cuccurullo V, and Bertl V, et al. (2020) ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). 2020; 13 (Issue 3): 166–176. DOI: 10.2174/1874471013666191230143610
8. Mesquita CT, Palazzo IC, Rezende MF. Ga-DOTA PET/CT: the first-line functional imaging modality in the management of patients with neuroendocrine tumors. Radiol Bras. 2022 Mar-Apr; 55 (2): VII–VIII. DOI: 10.1590/0100-3984.2022.55.2e2
9. Каспшик С.М., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Билик М.Е., Емельянова Г.С., Рыжков А.Д. Мифы о нецелесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Медицинский алфавит. 2021; 19: 18–22. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-19-18-22. ISSN: 2078–5631.
10. Kaspshik S.M., Aramonova E.V., Markovich A.A., Bilik M.E., Emelyanova G.S., Ryzhkov A.D. Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors. Medical alphabet. 2021; 19: 18–22. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-18-22
11. Alevoudis E, Spei ME, Chatziioannou SN, et al. Clinical utility of ^{18}F -FDG PET in neuroendocrine tumors prior to peptide receptor radionuclide therapy: a systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel). 2021; 13: 1813. DOI: 10.3390/cancers13081813
12. Каспшик С.М., Долгушин М.Б., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Рыжков А.Д., Емельянова Г.С., Билик М.Е. Клиническое применение сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc -Тектотид у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Медицинский алфавит. 2020; 20: 42–45. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-42-45.
13. Kaspshik S.M., Dolgushin M.B., Aramonova E.V., Markovich A.A., Ryzhkov A.D., Emelyanova G.S., Bilik M.E. Clinical utility of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc -Tectrotid in patients with neuroendocrine tumors. Medical alphabet. 2020 (20): 42–45. (In Russ.). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-42-45
14. Moura M.M., Cabrera R.A., Esteves S., Cavaco B.M., Soares P., Leite V. Correlation of Molecular Data with Histopathological and Clinical Features in a Series of 66 Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. J. Endocrinol. Investig. 2021; 44: 1837–1846. DOI: 10.1007/s40618-020-01456-6
15. Gallo M., Campione S., Di Vito V., Fortunati N., Lo Calzo F., Messina E., Ruggeri R.M., Faggiano A., Calao A.A.L. Primary Neuroendocrine Neoplasms of the Breast: Still Open Issues. Front. Endocrinol. 2021; 11: 610230. DOI: 10.3389/fendo.2020.610230

Сведения об авторах

Каспшик Степан Максимович, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 отдела радионуклидной диагностики и терапии. E-mail: kaspshik@inbox.ru. SPIN: 6151-5809. AuthorID: 976833. ORCID: 0000-0002-1384-9551

Рыжков Алексей Дмитриевич, д.м.н., в.н.с. отделения радионуклидной диагностики № 1 отдела радионуклидной диагностики и терапии. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. SPIN-код: 6472-4859. AuthorID: 424746. ORCID: 0000-0002-9571-801X

Крылов Александр Сергеевич, к.м.н., зав. отделением радионуклидной диагностики № 1 отдела радионуклидной диагностики и терапии. E-mail: krilovas@rambler.ru. SPIN-код: 4254-3930. ORCID: 0000-0002-8476-7879

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN-код: 2483-6309. AuthorID: 707707. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения. E-mail: a-markovich@yandex.ru. AuthorID: 898498. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Билик Мария Евгеньевна, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики № 1 отдела радионуклидной диагностики и терапии. E-mail: bilik81@mail.ru. SPIN-код: 4653-5942. AuthorID: 976615. ORCID: 0000-0002-2592-685X

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

Автор для переписки: Каспшик Степан Максимович. E-mail: kaspshik@inbox.ru

Для цитирования: Каспшик С.М., Рыжков А.Д., Крылов А.С., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Билик М.Е. Трехфазная сцинтиграфия как дополнение к традиционной однофотонной диагностике пациентов с нейроэндокринными опухолями. Медицинский алфавит. 2025; (26): 29–33. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-29-33

About authors

Kaspshik Stepan M., radiologist at Radioisotope Diagnostics branch No. 1 of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy. E-mail: kaspshik@inbox.ru. SPIN-code: 6151-5809. AuthorID: 976833. ORCID: 0000-0002-1384-9551

Ryzhkov Alexey D., DM Sci, leading researcher at Radioisotope Diagnostics branch No. 1 of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. SPIN-code: 6472-4859. AuthorID: 424746. ORCID: 0000-0002-9571-801X

Krylov Aleksandr S., PhD Med, head of Radioisotope Diagnostics branch No. 1 of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy. E-mail: krilovas@rambler.ru. SPIN-code: 4254-3930. ORCID: 0000-0002-8476-7879

Aramonova Elena V., DM Sci, head of Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN-code: 2483-6309. AuthorID: 707707. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at outpatient department. E-mail: a-markovich@yandex.ru. AuthorID: 898498. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Bilik Maria E., radiologist at Radioisotope Diagnostics branch No. 1 of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy. E-mail: bilik81@mail.ru. SPIN: 4653-5942. AuthorID: 976615. ORCID: 0000-0002-2592-685X

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

Corresponding author: Kaspshik Stepan M. E-mail: kaspshik@inbox.ru

For citation: Kaspshik S.M., Ryzhkov A.D., Krylov A.S., Aramonova E.V., Markovich A.A., Bilik M.E. Three-phase scintigraphy as an addition to the traditional single-photon diagnosis of patients with neuroendocrine tumors. Medical alphabet. 2025; (26): 29–33. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-29-33



Факторы прогноза у пациентов с колоректальным раком и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени

Г. Г. Макиев, А. Б. Допчут, Р. Ш. Абдулаева, Г. М. Найдин, Е. С. Обаревич, Н. С. Бесова, А. Н. Поляков, М. Ю. Федянин, А. А. Трякин

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка прогностических факторов у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и изолированными метастазами в печени, а также анализ роли системной терапии в достижении резектабельности и влияния хирургического лечения на выживаемость.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование 371 пациента с мКРР и изолированными исходно нерезектабельными метастазами в печени. Оценка резектабельности проводилась мультидисциплинарным консилиумом. Пациенты получали системную химиотерапию с таргетными препаратами (бевацизумаб или анти-EGFR). Проводилась оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты конверсии метастазов, однофакторный и многофакторный анализы прогностических факторов.

Результаты. Частота конверсии в резектабельное состояние составила 60,1 % (потенциально резектабельные метастазы) и 25,9 % (нерезектабельные). ВБП – 11,3 мес (12,7 мес для резектабельных, 10,5 мес – для нерезектабельных). Радикальная R0-резекция достигнута у 78,8 и 72,4 % пациентов соответственно. Согласно многофакторному анализу благоприятно на ВБП влияли следующие факторы: удаление первичной опухоли и стабилизация, частичный ответ на противоопухолевую терапию; негативные прогностические факторы: нерезектабельный характер метастазов в печени, единичные и неисчислимы метастазы.

Выводы. Комбинированный подход улучшает выживаемость пациентов с мКРР в случае успешной конверсии нерезектабельных метастазов после системной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, нерезектабельные и потенциально резектабельные метастазы, химиотерапия, таргетная терапия, конверсия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Prognostic factors in patients with colorectal cancer and isolated potentially resectable or unresectable liver metastases

G. G. Makiev, A. B. Dopchut, R. Sh. Abdulayeva, G. M. Naydin, E. S. Obarevich, N. S. Besova, A. N. Polyakov, M. Yu. Fedyanin, A. A. Tryakin

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

SUMMARY

Objective: to evaluate prognostic factors in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) and isolated liver metastases, and to analyze the role of systemic therapy in achieving resectability and the impact of surgical treatment on survival outcomes.

Materials and methods. A retrospective study of 371 patients with mCRC and initially unresectable isolated liver metastases. Resectability was assessed by a multidisciplinary tumor board. Patients received systemic chemotherapy with targeted agents (bevacizumab or anti-EGFR). Progression-free survival (PFS), conversion rates, and prognostic factors were analyzed using univariate and multivariate methods.

Results. The conversion rate to resectability was 60.1 % (potentially resectable metastases) and 25.9 % (unresectable metastases). Median PFS was 11.3 months (12.7 months for resectable vs. 10.5 months for unresectable). R0 resection was achieved in 78.8 % and 72.4 % of patients, respectively. Multivariate analysis identified favorable prognostic factors: primary tumor resection and disease stabilization/partial response to therapy. Poor prognostic factors included unresectable metastases and limited/non-countable metastatic lesions.

Conclusions. A combined systemic and surgical approach improves survival in mCRC patients, particularly after successful conversion of initially unresectable metastases.

KEYWORDS: colorectal cancer, unresectable and potentially resectable metastases, chemotherapy, targeted therapy, conversion.

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

Funding. The work was performed without external funding.

Введение

Колоректальный рак остается одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире. У 20–30 % пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) наблюдается изолированное метастатическое поражение печени, которое в большинстве

случаев носит первично нерезектабельный характер [1]. Системная химиотерапия в большинстве случаев является единственным методом лечения таких пациентов с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) около 11 %. В то же время у пациентов, кому удалось провести локальное лечение метастазов в печени, данный показатель достигает

50–60 % [2]. Частота конверсии, то есть перехода нерезектабельных метастазов в резектабельное состояние, варьирует, по разным данным, от 20 до 50 % [3–5]. То есть проведение эффективной лекарственной терапии позволяет у части пациентов достичь резектабельности метастазов, что ассоциировано со значительным увеличением продолжительности жизни вплоть до возможного излечения части таких больных [6].

Для стратификации прогноза и оценки риска рецидива после резекции метастазов в печени используются различные прогностические шкалы [7–10]. Они учитывают такие факторы, как интервал без заболевания, количество и размер метастазов, стадия первичной опухоли, возраст и уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) [11, 12]. Однако они разработаны для первично резектабельных сценариев. Прогноз у пациентов с синхронными метастазами в печени при КРР, как правило, хуже по сравнению с метастазами [13]. Современные исследования также подчеркивают важность молекулярных факторов, таких как мутации в генах *RAS*, *BRAF*, *TP53* и *SMAD 4*, *MSI*, которые ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом [2, 14–16].

Целью данного исследования является оценка факторов прогноза у пациентов с мКРР и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени, а также анализ роли системной терапии в достижении конверсии метастазов в резектабельное состояние и влиянии хирургического лечения на отдаленные результаты. Таким образом, данное исследование направлено на улучшение понимания прогностических факторов и оптимизацию лечебной стратегии для пациентов с мКРР и метастазами в печени, что может способствовать повышению выживаемости этой категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены данные пациентов с метастатическим колоректальным раком, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2023 г., большинство пациентов получали терапию в отделении противоопухолевой лекарственной терапии № 2. В анализ были включены только пациенты с мКРР и изолированными потенциально резектабельными или нерезектабельными метастазами в печени. Оценка резектабельности проводилась преимущественно на мультидисциплинарном консилиуме с участием гепатохирургов. Нерезектабельными метастазами считались в случае невозможности проведения резекции печени из-за технической сложности удаления всех очагов, прилегания к крупным сосудам, недостаточного остаточного объема печени после резекции; потенциально резектабельными – в случае если хирургическое лечение теоретически реализуемо, однако R0-резекция невозможна, или успешность резекции в целом является сомнительной, ввиду чего необходимо уменьшение метастазов посредством лекарственной терапии.

Все пациенты на первом этапе получили системную противоопухолевую терапию на основании фторурацила, оксалиплатина, иринотекана, у ряда пациентов с таргетным препаратом по показаниям с повторной оценкой эффекта каждые 2–3 месяца. При достижении резектабельности пациентам проводилась резекция печени, в некоторых случаях при необходимости с дополнительным интраоперационным применением различных абляционных технологий. При синхронном метастазировании в случае наличия симптомов со стороны первичной опухоли на первом этапе допускалось выполнение резекции толстой кишки с последующим началом химиотерапевтического лечения. В случае бессимптомной первичной опухоли при переводе в резектабельное состояние метастазов в печени последовательность хирургических этапов – удаление первичной опухоли и резекция печени симультанно или поэтапно – определялась командой специалистов, включавшей гепатохирургов, колопроктологов, химиотерапевта, радиотерапевта, на мультидисциплинарном консилиуме.

Статистический анализ проводился с использованием программы для статистических вычислений R 4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing). Описательная статистика представлена в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных; медианы (1-й, 3-й квартили), минимального и максимального значений для количественных переменных. Для сравнения групп в отношении количественных показателей использовался t-тест Уэлча и ранговый тест Манна – Уитни в зависимости от результатов оценки характера выборочного распределения. Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона. В качестве оценки эффекта при сравнении групп в отношении бинарных и порядковых показателей использовалось отношение пропорциональных шансов или отношение рисков (ОР) с соответствующими 95 % доверительными интервалами (95 % ДИ).

Основным признаком эффективности лекарственной терапии были: показатель частоты конверсии метастазов в резектабельное состояние, оцененное по частоте проведения R0/1 резекций; частота объективного ответа (ЧОО); время без прогрессирования (ВБП), определявшееся как интервал от начала лечения до зафиксированного по данным рентгенологического обследования прогрессирования заболевания по шкале RECIST1.1 или смерти пациента от любой из причин, если таковая наступит раньше. При проведении анализа выживаемости использовался метод Каплана – Мейера. Для выявления предикторов времени до прогрессирования использовались однофакторные регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса. Многофакторный анализ факторов проводился методом пошагового отбора признаков с исключением.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование был включен 371 пациент с мКРР и изолированными потенциально резектабельными (медиана наблюдения 23,82 мес) или нерезектабельными (медиана наблюдения 20,1 мес) метастазами в печени. Пациенты получали лечение

в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2013 по 2023 г. Из них 143 пациента (38,5%) имели потенциально резектабельные метастазы, а 228 пациентов (61,5%) – нерезектабельные. Группы пациентов в целом были сбалансированы по основным клинико-демографическим характеристикам (табл. 1). Медиана возраста в обеих группах составила 58 лет (диапазон: 19–84 года в группе с резектабельными метастазами и 25–80 лет в группе с нерезектабельными метастазами, $p=0,5$). В обеих группах преобладали пациенты с левосторонней локализацией первичной опухоли и синхронным характером метастазов в печени. В группе с потенциально резектабельными метастазами солитарные метастазы наблюдались у 18,2% пациентов, тогда как в группе с нерезектабельными метастазами этот показатель составил всего 3,5% ($p<0,001$). Множественные метастазы (≥ 5) были выявлены у 33,6%

пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 82,0% пациентов с нерезектабельными метастазами ($p<0,001$). В подавляющем большинстве случаев наблюдалось билобарное поражение печени. Медиана уровня РЭА до лечения составила 104 нг/мл (диапазон 1,6–5009 нг/мл) в группе с потенциально резектабельными метастазами и 238 нг/мл (диапазон 0,5–31959 нг/мл) в группе с нерезектабельными метастазами ($p=0,023$). Характеристика мутационного профиля соответствует литературным данным.

Проведенное лечение. В данном ретроспективном исследовании все пациенты с мКРР и изолированными метастазами в печени на первом этапе получали системную противоопухолевую терапию. Большинство пациентов получали химиотерапию первой линии в виде триплетных (FOLFOXIRI) или дуплетных (XELOX, FOLFOX, FOLFIRI) схем. FOLFOXIRI была назначена 34,3% пациентов с по-

тентциально резектабельными метастазами и 37,3% пациентов с нерезектабельными метастазами. Дуплетные схемы, такие как XELOX и FOLFOX, применялись у 62,2 и 59,2% пациентов соответственно. Также небольшой процент пациентов получал другие режимы химиотерапии, в частности, монотерапию фторпиримидинами ввиду соматического статуса. Таргетная терапия была включена в лечение у небольшой части пациентов. Бевацизумаб применялся у 28,7% пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 38,6% пациентов с нерезектабельными метастазами. Анти-EGFR антитела использовались у 16,8 и 21,9% пациентов соответственно. Различия в применении таргетных препаратов между группами были статистически значимыми ($p=0,018$ для бевацизумаба и $p=0,18$ для анти-EGFR антител). Поддерживающая терапия после первой линии химиотерапии в случае недостижения резектабельности применялась у 18,2% пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 32,9% пациентов с нерезектабельными метастазами ($p=0,002$). Ряду пациентов после проведения резекции печени проводилась послеоперационная химиотерапия (до суммарно 6 мес вместе с предоперационной химиотерапией) оксалиплатинсодержащим режимом или фторпиримидинами в монорежиме (табл. 1).

Эффективность лечения. Основным показателем эффективности лекарственной терапии была частота

Характеристика пациентов с колоректальным раком и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени

Таблица 1

Показатели	Пациенты с потенциально резектабельными метастазами, n=143	Пациенты с нерезектабельными метастазами, n=228	p
Пол, n (%)			
Мужской	90 (62,9%)	122 (53,5%)	0,074
Женский	53 (37,1%)	106 (46,5%)	
Возраст (лет), Me (Q1; Q3)	58 (50; 66)	58 (49; 65)	0,5
Min – Max	19–84	25–80	
Локализация опухоли, n (%)			
Правосторонняя	28 (19,6%)	57 (25,0%)	0,2
Левосторонняя	61 (42,6%)	105 (46,1%)	
Прямая кишка	54 (37,8%)	66 (28,9%)	
Синхронные метастазы	117 (81,8%)	206 (90,4%)	0,017
Распространенность первичной опухоли, n (%)			
T1	0	2 (0,9%)	0,5
T2	11 (7,7%)	10 (4,4%)	
T3	85 (59,4%)	138 (60,5%)	
T4	47 (32,9%)	78 (34,2%)	
Метастазы в регионарные л/у, n (%)			
N0	47 (32,9%)	48 (21,1%)	0,028
N1	60 (42,0%)	122 (53,5%)	
N2	36 (25,2%)	58 (25,4%)	
Число метастазов, n (%)			
Солитарный (1)	26 (18,2%)	8 (3,5%)	<0,0001
Единичные (2–4)	43 (30,1%)	8 (3,5%)	
Множественные (≥ 5)	26 (18,2%)	25 (11,0%)	
Неисчисляемые	48 (33,6%)	187 (82,0%)	
Поражение по долям, n (%)			
Одна доля	51 (35,7%)	11 (4,8%)	<0,0001
Две доли	92 (64,3%)	217 (95,2%)	
Размер наибольшего очага, n/N (%)			
<5 см	45/75 (60,0%)	65/151 (43,0%)	0,055
≥ 5 –9 см	21/75 (28,0%)	59/151 (39,1%)	
≥ 10 см	9/75 (12,0%)	27/151 (17,9%)	
РЭА до лечения, нг/мл., Me (Q1; Q3)	104 (14; 452)	238 (57; 776)	0,023
Min – Max	1,6–5009	0,5–31959	
Наличие адьювантной химиотерапии в анамнезе	17 (11,9%)	16 (7,0%)	0,11
Мутационный статус, n (%)			
Дикий тип опухоли, MSS	66 (46,2%)	115 (50,4%)	0,3
Мутированный тип (KRAS/NRAS/BRAF/Her2), MSS	73 (51,1%)	111 (48,7%)	
MSI	4 (2,8%)	2 (0,9%)	
Удаление первичной опухоли, n (%)	118 (82,5%)	145 (63,6%)	0,001
Лучевая терапия первичной опухоли, n (%)	15 (10,5%)	19 (8,3%)	0,3

конверсии метастазов в резектабельное состояние, которая оценивалась по частоте проведения R0/1 резекций. В группе пациентов с потенциально резектабельными метастазами резекция печени была выполнена у 60,1 % пациентов, тогда как в группе с нерезектабельными метастазами этот показатель составил 25,9 % ($p < 0,001$). Медиана времени от начала лечения до резекции печени составила в группе пациентов с потенциально резектабельными метастазами – 6,2 (4,0; 8,4) мес, в группе с нерезектабельными – 7,3 (5,1; 10,5) мес. Контроль заболевания на первой линии терапии наблюдался у 90,2 % пациентов в группе с потенциально резектабельными метастазами и 85,1 % у пациентов с нерезектабельными метастазами ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Результаты выживаемости. При анализе выживаемости в зависимости от резектабельности метастазов были выявлены значимые различия. Медиана ВБП среди пациентов с потенциально резектабельными метастазами составила 12,7 мес (95 % ДИ 11,7–16,0 мес). Среди пациентов с нерезектабельными метастазами мВБП была значительно ниже и составила 10,5 мес (95 % ДИ 9,8–11,7 мес) (рис. 1). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,014$). У больных, перенесших метастазэктомию, медиана ВБП составила 13,0 мес (95 % ДИ 12,1–16,2 мес); у пациентов без метастазэктомии мВБП была значительно ниже и составила 10,1 мес (95 % ДИ 9,1–11,4 мес) (рис. 2). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Среди пациентов, перенесших резекцию печени, также наблюдались различия в зависимости от исходной резектабельности метастазов. Пациенты с потенциально резектабельными метастазами демонстрировали медиану ВБП 14,5 мес (95 % ДИ 12,1–17,3 мес), с нерезектабельными метастазами мВБП была ниже и составила 12,4 мес (95 % ДИ 10,0–16,3 мес) (рис. 3). Хотя различия между этими группами не достигли статистической значимости ($p = 0,69$), тенденция к более высокой выживаемости у пациентов с изначально резектабельными метастазами сохраняется. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всей популяции пациентов составила 11,3 мес (95 % ДИ 10,6–12,4 мес).

Резекция печени, n (%)	86 (60,1 %)	59 (25,9 %)	<0,0001
Объем хирургического лечения мтс печени, n/N (%)			
Сегментэктомия	28/85 (32,9 %)	11/58 (19,0 %)	0,2
Гемигепатэктомия	20/85 (23,5 %)	13/58 (22,4 %)	
Паратуморальная/атипичная резекция	7/85 (8,2 %)	7/58 (12,1 %)	
Абляции в самостоятельном варианте	3/85 (3,5 %)	5/58 (8,6 %)	
Мультирезекция	6/85 (7,1 %)	10/58 (17,2 %)	
Гемигепатэктомия + сегментэктомия	13/85 (15,3 %)	8/58 (13,8 %)	
Паратуморальная резекция + любой другой объем	8/85 (9,4 %)	4/58 (6,9 %)	
Локальные методы лечения дополнительно к операции, n (%)	18 (12,6 %)	15 (6,6 %)	0,048
Радикальность хирургического лечения мтс печени, n/N (%)			
R0-резекция	67/85 (78,8 %)	42/58 (72,4 %)	0,4
R1-резекция	18/85 (21,2 %)	16/58 (27,6 %)	
Химиотерапия 1-й линии:			
Триплет (FOLFOXIRI, n=134)	49 (34,3 %)	85 (37,3 %)	0,018
Дуплет (XELOX, n=60; FOLFOX, n=146; FOLFIRI, n=18)	89 (62,2 %)	135 (59,2 %)	
Другие	5 (3,5 %)	8 (3,5 %)	
Количество курсов 1-й линии химиотерапии	8 (7; 10)	8 (5; 9)	
Ме (Q1; Q3) Min – Max	1–14	1–21	
Таргетный препарат, n (%):			
Бевацизумаб	41 (28,7 %)	88 (38,6 %)	0,018
Анти-EGFR антитела	24 (16,8 %)	50 (21,9 %)	
Не применялся	78 (54,5 %)	90 (39,5 %)	
Эффект 1-й линии:			
Полный ответ	6 (4,2 %)	4 (1,8 %)	<0,0001
Частичный ответ	83 (58,0 %)	98 (42,9 %)	
Стабилизация	40 (28,0 %)	92 (40,4 %)	
Прогрессирование во время терапии	14 (9,8 %)	34 (14,9 %)	
Послеоперационная химиотерапия	14 (9,7 %)	13 (5,7 %)	0,07
Поддерживающая терапия в случае недостижения резектабельности	26 (18,2 %)	75 (32,9 %)	0,002

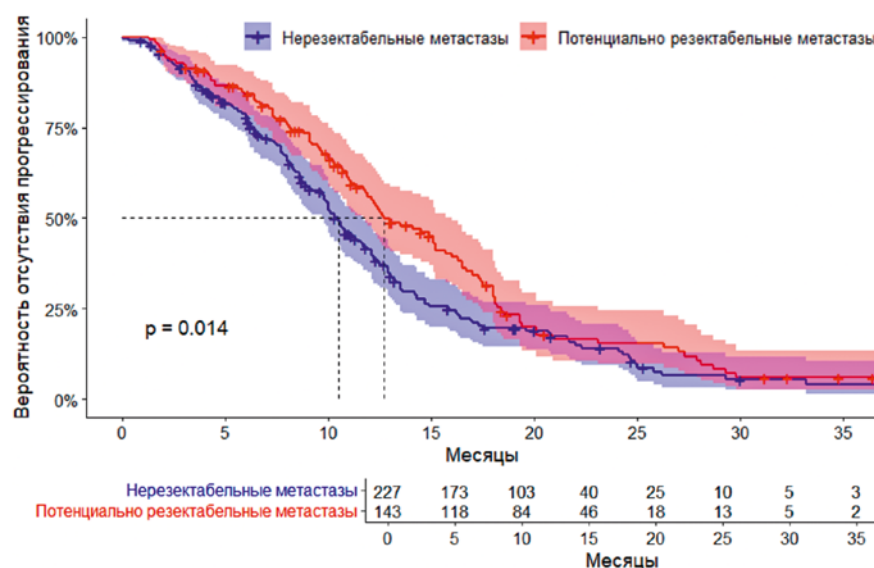


Рисунок 1. мВБП в зависимости от резектабельности: нерезектабельные метастазы – 10,5 (95 % ДИ 9,8–11,7) мес; потенциально резектабельные – 12,7 (95 % ДИ 11,7–16,0) мес

Проведенный однофакторный анализ выявил несколько значимых факторов, влияющих на ВБП. Статистически достоверно ВБП улучшали следующие показатели: потенциально резектабельный характер метастазов, удаление первичной опухоли, проведение хирургического лечения метастазов в печени, полный и частичный ответ на проводимую терапию, тогда как прогрессирование во время терапии первой линии

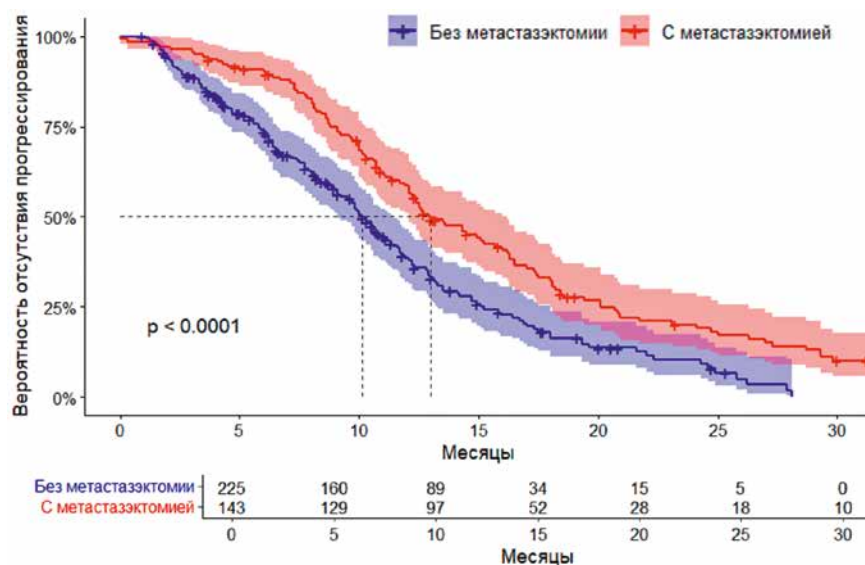


Рисунок 2. ВБП в зависимости от выполненной резекции печени: без резекции – 10,1 (95% ДИ 9,1–11,4) мес, при проведении резекции печени – 13,0 (95% ДИ 12,1–16,2) мес

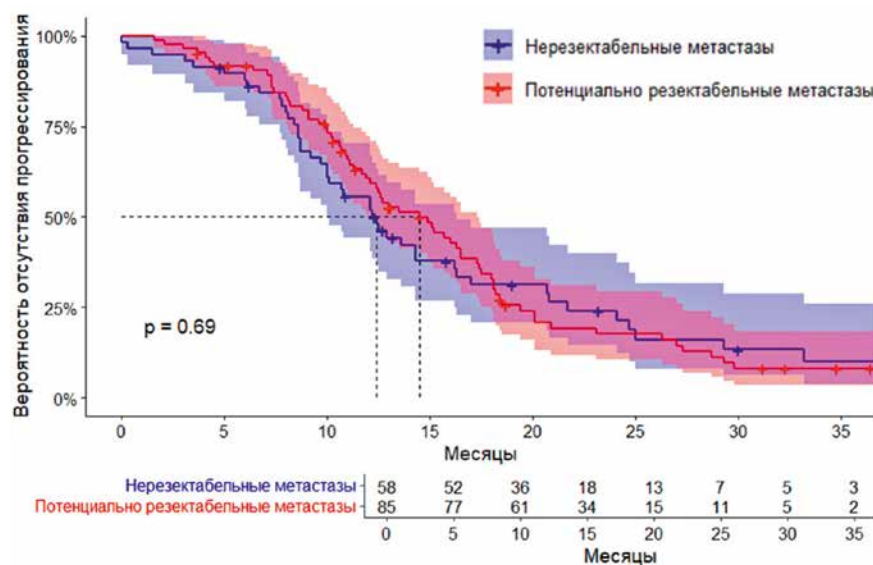


Рисунок 3. ВБП в зависимости от характеристики резектабельности среди пациентов, перенесших резекцию печени: пациенты с исходно нерезектабельными метастазами – 12,4 (95% ДИ 10,0–16,3), с потенциально резектабельными – 14,5 (95% ДИ 12,1–17,3)

Таблица 2
Однофакторный и многофакторный анализ по выявлению факторов риска прогрессирования (согласованность многофакторной модели = 68,3%, p (Wald) < 0,0001)

Показатели	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	HR (95% ДИ)	p	HR (95% ДИ)	p
Возраст ≥ 65 лет	0,97 (0,74–1,27)	0,8	–	–
Мужской пол	0,96 (0,76–1,22)	0,7	–	–
Резектабельность	–	–	–	–
Потенциально резектабельные метастазы	1,35 (1,06–1,73)	0,015	1,43 (1,05–1,96)	0,022
Нерезектабельные метастазы	–	–	–	–
Режим химиотерапии	–	–	–	–
Триплет	–	0,064	–	–
Дуплет	1,26 (0,99–1,60)	–	–	–
Локализация опухоли	–	–	–	–
Правосторонняя	–	0,4	–	–
Левосторонняя	0,89 (0,68–1,18)	–	–	–
Синхронные метастазы	1,20 (0,84–1,71)	0,3	–	–
Удаление первичной опухоли	0,68 (0,52–0,89)	0,005	0,70 (0,53–0,92)	0,012
Резекция печени (R0/I)	0,58 (0,45–0,75)	<0,001	–	–
R0 резекция печени	0,58 (0,44–0,75)	<0,001	–	–

значительно ухудшало прогноз. Остальные факторы перечислены в табл. 2, прочерками указаны показатели, взятые за референсные значения для расчета бинарных признаков. Согласованность полученной многофакторной модели = 68,3 %, учитывая p (Wald) < 0,0001, модель можно считать значимой. Согласно многофакторному анализу благоприятно на ВБП влияли следующие факторы: удаление первичной опухоли и эффект на противоопухолевую терапию в виде стабилизации и частичного ответа. Негативными прогностическими факторами в отношении ВБП явились нерезектабельный характер метастазов в печени, единичные и неисчислимы метастазы (табл. 2).

Обсуждение и выводы

Результаты нашего исследования являются отражением реальной клинической практики крупного центра по лечению пациентов с мКРР и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени за последние 10 лет. Данные подтверждают результаты международных исследований, а также выделяют некоторые нетипичные факторы. Большинство пациентов получали дуплет, практически половина пациентов не получала таргетный препарат (рис. 1), что не вполне соответствует современной концепции лечения таких пациентов [17]. Несмотря на это, частота конверсии и выполнение хирургического лечения были довольно значимыми (60,1 % у пациентов с потенциально резектабельными метастазами, 25,9 % – с нерезектабельными). Однако, согласно наиболее крупным рандомизированным исследованиям, таким как DEEPER, CAIRO5, OLIVIA и др., данный показатель у нерезектабельной группы при применении триплетной химиотерапии составляет около 40–50 % [18, 19]. Кроме того, известно, что добавление таргетного препарата повышает частоту резекций печени [20]. Несмотря на это, ВБП в нашей работе была довольно значимой – 11,3 мес на общую популяцию, что сопоставимо с литературными данными, например, в исследовании CAIRO5

(12,2 против 9,9 мес при сравнении триплета и дуплета в комбинации с бевацизумабом) [19].

Следует отметить важность характеристики резектабельности метастазов в печени как одного из наиболее значимых прогностических факторов, влияющего на выживаемость пациентов с метастатическим колоректальным раком. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с потенциально резектабельными метастазами составила 12,7 мес, что значительно выше, чем у пациентов с нерезектабельными метастазами (10,5 мес). Проведение резекции печени также оказало значительное влияние на выживаемость пациентов. Медиана ВБП у пациентов, перенесших метастазэктомия, составила 13,0 мес, тогда как у пациентов без хирургического лечения

этот показатель был значительно ниже (10,1 мес). Эти результаты подчеркивают важность хирургического подхода в лечении пациентов с мКРР и метастазами в печени. Однако такие отличия ВБП могут быть обусловлены лучшим объективным ответом на химиотерапию. Кроме того, проведение резекции печени не являлось благоприятным фактором в отношении ВБП в многофакторном анализе. Радикальная R0-резекция была достигнута у 78,8% пациентов с потенциально резектабельными метастазами и у 72,4% пациентов с нерезектабельными метастазами, что также подтверждает возможность достижения радикальности даже у пациентов с изначально нерезектабельными метастазами. Отдельный анализ только тех пациентов, кому было проведено хирургическое лечение печени, демонстрирует значимые показатели выживаемости (12,4 и 14,6 мес). Притом сравнение группы с нерезектабельными и потенциально резектабельными метастазами среди прооперированных пациентов не продемонстрировало достоверных отличий. Можно предположить, что факт проведения резекции печени «уравнивает» прогноз у пациентов с потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами. Схожие результаты были получены в исследовании VOLFI [20].

Однофакторный и многофакторный анализы выявили несколько значимых факторов, влияющих на выживаемость. На сегодняшний день продолжаются дискуссии по поводу необходимости удаления первичной опухоли при мКРР и сохранении метастазов. Но подавляющее большинство данных указывает на то, что в этом нет необходимости при бессимптомной первичной опухоли ввиду отсутствия влияния на отдаленные результаты. В нашей работе удаление первичной опухоли оказалось благоприятным фактором. Предполагаем, что это нельзя однозначно интерпретировать, так как в данной работе не учитывалось, по какой причине была проведена данная операция. Также у большей части этих пациентов была проведена

Продолжение таблицы 2

Солитарные метастазы	0,85 (0,56–1,28)	0,4	–	–
Единичные метастазы	0,96 (0,69–1,34)	0,8	2,06 (1,35–3,15)	0,0008
Множественные метастазы	0,66 (0,46–0,95)	0,027	–	–
Неисчислимые метастазы	1,35 (1,05–1,73)	0,018	1,65 (1,16–2,35)	0,005
Пораженные доли				
Одна	–	0,13	–	–
Две	1,27 (0,93–1,74)		–	–
Размер наибольшего очага <5 см	1,03 (0,75–1,41)	0,8	–	–
Размер наибольшего очага 5–9 см	1,02 (0,73–1,42)	0,9	–	–
Размер наибольшего очага ≥10 см	0,92 (0,60–1,41)	0,7	–	–
Локальные методы лечения дополнительно к операции	0,85 (0,59–1,23)	0,4	–	–
Мутационный статус				
Дикий тип	–	0,4	–	–
Мутированный тип	1,11 (0,88–1,41)		–	–
Бевацизумаб	1,07 (0,84–1,36)	0,6	–	–
Анти-EGFR антитела	0,81 (0,60–1,09)	0,2	–	–
Полный ответ после 1-й линии	0,41 (0,18–0,94)	0,034	–	–
Частичный ответ после 1-й линии	0,58 (0,46–0,74)	<0,001	0,21 (0,15–0,29)	<0,0001
Стабилизация после 1-й линии	1,03 (0,80–1,32)	0,8	0,29 (0,20–0,41)	<0,0001
Прогрессирование во время терапии 1-й линии	9,96 (7,11–14,0)	<0,001	–	–

и метастазэктомия, что, по-видимому, и обуславливает хороший прогноз. Ответ на системную терапию оказался значимым фактором, влияющим на выживаемость. Частичный ответ на первую линию терапии был связан с более высокой ВБП, тогда как прогрессирование во время терапии значительно ухудшало прогноз. Это подтверждает важность эффективной системной терапии для достижения контроля над заболеванием и повышения шансов на успешное хирургическое лечение. Исходная нерезектабельность и неисчислимые метастазы в печени ожидаемо ухудшали ВБП. Интересно, что единичные метастазы (расценивались как нерезектабельные ввиду прилегания к сосудам) являлись неблагоприятным фактором, и такие пациенты прогрессировали раньше. В нашем исследовании мутационный статус опухоли (KRAS, NRAS, BRAF) не оказал значимого влияния на выживаемость, что может быть связано с низкой частотой применения таргетных препаратов. Однако современные исследования подчеркивают важность молекулярных характеристик опухоли для прогноза и выбора оптимальной терапии. В будущих исследованиях следует уделить большее внимание анализу молекулярных маркеров для лучшего понимания их роли в прогнозировании исходов у пациентов с мКРР.

Таким образом, комбинированный подход, включающий системную терапию и хирургическое лечение, является наиболее эффективной стратегией для улучшения выживаемости пациентов с мКРР и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение роли молекулярных маркеров и оптимизацию лечебных стратегий для этой категории пациентов.

Список литературы / References

1. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 78. DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x

2. Dijkstra M, Nieuwenhuizen S, Puijck RS, Timmer FEF, Geboers B, Schouten EAC, et al. Primary Tumor Sidedness, RAS and BRAF Mutations and MSI Status as Prognostic Factors in Patients With Colorectal Liver Metastases Treated With Surgery and Thermal Ablation: Results From the Amsterdam Colorectal Liver Met Registry (AmCORE). *Biomedicine*. 2021; (9): 962. DOI: 10.3390/biomedicine9080962
3. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveldt OJL, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (7): 757–771. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00219-X
4. Marques R.P., Duarte G.S., Serrantino C. et al. Triple (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLF-IRI or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 118: 54–62. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.006
5. Hurwitz H.L., Tan B.R., Reeves J.A., et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM). *Oncologist*. 2019; 24 (7): 921–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0344
6. van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink MA, de Wit JH. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015; 32 (5): 457–65. DOI: 10.1007/s10585-015-9719-0
7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 1999; 230: 309. DOI: 10.1097/0000658-199909000-00004
8. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical Resection of Colorectal Carcinoma Metastases to the Liver: A Prognostic Scoring System to Improve Case Selection, Based on 1568 Patients. *Cancer*. 1996; 77: 1254–62. PMID: 8608500.
9. Nagashima I, Takada T. Proposal of Criteria to Select Candidates With Colorectal Liver Metastases for Hepatic Resection: Comparison of Our Scoring System to the Positive Number of Risk Factors. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 6305–9. DOI: 10.3748/wjg.v12.i39.6305
10. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic Factors and Evaluation of a Clinical Score for Predicting Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Liver Int*. 2009; 29: 89–102. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01845.x
11. Kelm M, Schollbach J, Anger F, Wiegand A, Klein I, Germer CT, et al. Prognostic Impact of Additive Chemotherapy After Curative Resection of Metachronous Colorectal Liver Metastasis: A Single-Centre Retrospective Study. *BMC Cancer*. 2021; 21: 490. DOI: 10.1186/s12885-021-07941-2
12. Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, Cardini B, Fadinger N, Presl J, et al. Primary Tumour Location Affects Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Two-Institutional Cohort Study With International Validation, Systematic Meta-Analysis and a Clinical Risk Score. *PLoS ONE*. 2019; 14 (5): e0217411. DOI: 10.1371/journal.pone.0217411
13. Nishioka Y, Morioka Y, Matoba S, Kuroyanagi H, Hashimoto M, Shindoh J. Prognostic Impact of Adjuvant Chemotherapy After Hepatic Resection for Synchronous and Early Metachronous Colorectal Liver Metastases. *Dig Surg*. 2017; 35: 187–95. DOI: 10.1159/000478791
14. Kawaguchi Y, Kopetz S, Newhook TE, De Bellis M, Chun YS, Tzeng CWD, et al. Mutation Status of RAS, TP53, and SMAD4 Is superior to Mutation Status of Ras Alone for Predicting Prognosis After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Clin Cancer Res*. 2019; 25 (19): 5843–51. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-0863
15. Andre T, Amankar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related Quality of Life in Patients With Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Pembrolizumab Versus Chemotherapy (KEYNOTE-177): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (5): 665–77. DOI: 10.1016/S1470-2045 (21) 00064-4
16. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlitz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (2): 161–70. DOI: 10.1200/JCO.21.01015
17. Bregni G., Adams R, et al. EORTC consensus recommendations on the optimal management of colorectal Cancer liver metastases. *Cancer Treatment Reviews*. 2025; 136: 102926. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102926.
18. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveldt OJL, et al. Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (7): 757–771. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00219-X
19. Cremolini C, Antonietti C, Stein A et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020; JCO2001225. DOI: 10.1200/JCO.20.01225
20. Geissler M., Riera-Knorrenschild J., Tannapfel A. et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as firstline treatment in patients with RAS wildtype metastatic colorectal cancer m(CRC): a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *J Clin Oncol*. 2018; 36 (15): 3509. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3509

Вклад авторов. Г.Г. Макиев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание текста; А.Б. Допчут: сбор материала; П.Ш. Абдулаева: сбор материала; Г.М. Найдин: сбор материала; Е.С. Обаревич: сбор и обработка материала; Н.С. Бесова: сбор и обработка материала; А.Н. Поляков: сбор и обработка материала; М.Ю. Федянин: сбор и обработка материала; А.А. Трякин: разработка концепции статьи, ее окончательное редактирование, сбор материала.

Authors' contributions. G. G. Makiev: study concept and design, data collection and analysis, manuscript writing; A. B. Dopchut: data collection; R. Sh. Abdulaeva: data collection; G. M. Naydin: data collection; E. S. Obarevich: data collection and analysis; N. S. Besova: data collection and analysis; A. N. Polyakov: data collection and analysis; M. Yu. Fedyanin: data collection and analysis; A. A. Tryakin: study concept, final editing of the manuscript, data collection.

Статья поступила / Received: 04.06.2025
Получена после рецензирования / Revised: 01.09.2025
Принята в печать / Accepted: 10.09.2025

Сведения об авторах

Макиев Георгий Георгиевич, аспирант, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: mak.geor@yandex.ru, g.makiev97@gmail.com. eLibrary SPIN: 5068-0705. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Допчут Айнара Буяновна, ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: dopchut1705@gmail.com. ORCID: 0009-0000-6318-7552

Абдулаева Рукият Шамильевна, аспирант, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: ruutlevi@gmail.com. ORCID: 0009-0004-6399-963X

Найдин Григорий Михайлович, аспирант, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: g.naydin1998@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1381-2855

Обаревич Екатерина Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственных методов лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: obarevich@list.ru. eLibrary SPIN: 1939-8340. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: besovans@mail.ru. eLibrary SPIN: 7464-5830. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Поляков Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: dr.alexp@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5348-5011

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., руководитель департамента науки. E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., проф., зам. директора (НИИ КО) по научной работе, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ КО им. академика РАН и ПАН Н. Н. Трапезникова. E-mail: a.tryakin@rnc.ru. eLibrary SPIN: 7708-5775. ORCID: 0000-0003-2245-214X

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

Автор для переписки: Макиев Георгий Георгиевич.
E-mail: mak.geor@yandex.ru; g.makiev97@gmail.com

Для цитирования: Макиев Г.Г., Допчут А.Б., Абдулаева Р.Ш., Найдин Г.М., Обаревич Е.С., Бесова Н.С., Поляков А.Н., Федянин М.Ю., Трякин А.А. Факторы прогноза у пациентов с колоректальным раком и изолированными потенциально резектабельными и нерезектабельными метастазами в печени. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-34-40>

About authors

Makiev Georgi G., predoctoral fellow, oncologist at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: mak.geor@yandex.ru, g.makiev97@gmail.com. eLibrary SPIN: 5068-0705. ORCID: 0000-0001-9732-4033

Dopchut Ainara B., resident at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: dopchut1705@gmail.com. ORCID: 0009-0000-6318-7552

Abdulaeva Rukiya Sh., predoctoral fellow at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: ruutlevi@gmail.com. ORCID: 0009-0004-6399-963X

Naydin Grigori M., predoctoral fellow, oncologist at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: g.naydin1998@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1381-2855

Obarevich Ekaterina S., oncologist at Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: obarevich@list.ru. eLibrary SPIN: 1939-8340. ORCID: 0000-0001-9885-3922

Besova Natalya S., PhD Med, leading researcher at Chemotherapy Dept No. 2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: besovans@mail.ru. eLibrary SPIN: 7464-5830. ORCID: 0000-0002-1693-0523

Polyakov Aleksandr N., PhD Med, senior researcher at Dept of «Hepatopancreatobiliary Tumors» of N. N. Trapeznikov. E-mail: dr.alexp@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5348-5011

Fedyanin Mikhail Yu., DM Sci (habil.), professor, head of Science Dept. E-mail: fedianinmu@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5615-7806

Tryakin Aleksei A., DM Sci (habil.), professor, deputy director (Research Institute CO) on scientific work, head of Chemotherapy Dept No.2 of N. N. Trapeznikov. E-mail: a.tryakin@rnc.ru. eLibrary SPIN: 7708-5775. ORCID: 0000-0003-2245-214X

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

Corresponding author: Makiev Georgi G.
E-mail: mak.geor@yandex.ru; g.makiev97@gmail.com

For citation: Makiev G.G., Dopchut A.B., Abdulaeva R. Sh., Naydin G.M., Obarevich E.S., Besova N.S., Polyakov A.N., Fedyanin M. Yu., Tryakin A.A. Prognostic factors in patients with colorectal cancer and isolated potentially resectable or unresectable liver metastases. *Medical alphabet*. 2025; (26): 34–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-34-40>



Отдаленные эффекты противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза

А. Р. Ситтигулина¹, В. Х. Харбедия², Т. С. Бельшева¹

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

² Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» – структурное подразделение Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Подольск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В последние десятилетия удалось существенно повысить пятилетнюю выживаемость детей, перенесших острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), которая в России превышает 90%. Вместе с тем у данной группы пациентов сохраняются серьезные риски развития отдаленных эффектов терапии, включая вторичные злокачественные новообразования, кардиотоксичность, нейрокогнитивные нарушения, а также патологии опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы. Основными факторами риска поздних эффектов являются: интенсивность и комбинация химио /лучевой терапии, возраст на момент лечения, генетическая предрасположенность (полиморфизмы генов, вариации генов ДНК-репарации), а также наличие сопутствующих заболеваний (врожденные патологии сердца, ожирение).

Цель. Систематизация и обобщение современных данных о спектре и частоте поздних неблагоприятных эффектов у взрослых, излеченных от ОЛЛ в детском возрасте.

Материалы и методы. Проведен структурированный обзор и анализ литературных данных в электронных медицинских базах данных PubMed, eLibrary за период с 1990 по 2024 г.

Заключение. Данные обзора подчеркивают высокую распространенность разнообразных поздних неблагоприятных эффектов у детей, излеченных от ОЛЛ, и необходимость их систематического мониторинга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый лимфобластный лейкоз, поздние отдаленные эффекты, кардиотоксичность, вторые опухоли, нейрокогнитивные нарушения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term effects of antitumor treatment of acute lymphoblastic leukemia

A. R. Sittigullina¹, V. Kh. Kharbediya², T. S. Belysheva¹

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

² Federal Children's Rehabilitation Center «Korablik» – structural division of the Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Podolsk, Russia

SUMMARY

Introduction. In recent decades, the five-year survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Russia has risen to over 90%. At the same time, this group of patients remains at serious risk of developing long-term effects of therapy, including secondary malignant neoplasms, cardiotoxicity, neurocognitive disorders, as well as pathologies of the musculoskeletal apparatus and endocrine system. The main risk factors for late effects are: intensity and combination of chemotherapy/radiation therapy, age at the time of treatment, genetic predisposition (gene polymorphisms, variations in DNA repair genes), as well as the presence of concomitant diseases (congenital heart disease, obesity).

Objective. To systematize and summarize current data on the spectrum and frequency of late adverse effects in patients treated for ALL during childhood.

Materials and methods. Data were structured review and analyzed in electronic medical databases such as PubMed, eLibrary from 1990 to 2024.

Conclusions. These reviews emphasize the high prevalence of a variety of late adverse effects in children cured of ALL and the need for their systematic monitoring.

KEYWORDS: acute lymphoblastic leukemia, long-term effects, cardiotoxicity, second tumors, neurocognitive impairment.

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

Введение

В последние десятилетия внедрение стандартизированных, риск-адаптированных протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей привело к значительному улучшению показателей выживаемости. Так, в России пятилетняя общая выживаемость детей с ОЛЛ составляет 90,4% [1]. В европейских странах, особенно в Западной Европе, этот показатель превышает 92% [2].

Разработка и внедрение высокоэффективных протоколов лечения лейкозов и лимфом у детей способствовали модификации существующих подходов в лечении данной патологии во взрослой онкогематологии [3, 4].

Вместе с тем отмечается растущий интерес к отдаленным последствиям терапии, в числе которых кардиодилатационная дисфункция, остеонекроз, нейрокогнитивные нарушения и вторичные злокачественные новообразования (ВЗН) [5–7].

В основе описанных отдаленных эффектов терапии лежат сопутствующая соматическая патология, органная дисфункция, вызванная опухолевым поражением, а также генетические факторы, способствующие повышенным токсическим эффектам цитостатического лечения [8, 9]. Так, было показано, что полиморфизмы гена белка-переносчика *SLCO1B1* значимо ассоциированы с токсическими эффектами метотрексата [8].

Подобные отдаленные эффекты противоопухолевого лечения существенно снижают качество жизни лиц, излеченных от ОЛЛ.

Цель настоящего обзора

Систематизация и обобщение опубликованных данных об отдаленных последствиях у детей после острого лимфобластного лейкоза.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность, индуцированная противоопухолевыми антибиотиками антрациклинового ряда (доксорубицином и даунорубицином), остается одним из наиболее клинически значимых и потенциально опасных побочных эффектов химиотерапии онкогематологических заболеваний, существенно ухудшая качество жизни пациентов [2]. Выделяют два основных типа химиотерапевтической кардиотоксичности: раннюю, обычно обратимую, которая проявляется аритмиями, миокардитом, перикардитом или острой левожелудочковой недостаточностью и, как правило, разрешается после завершения терапии [5], и позднюю, необратимую хроническую кардиомиопатию, связанную с кумулятивной дозой доксорубицина и проявляющуюся задержкой дебюта аритмий и прогрессирующей желудочковой дисфункцией [2]. Ретроспективные данные показывают, что при кумулятивных дозах доксорубицина 400 мг/м² застойная сердечная недостаточность развивается у 3–5% пациентов, при 550 мг/м² – у 7–26%, а при 700 мг/м² – у 18–48% [2]. При этом максимально допустимые суммарные дозы доксорубицина для избежания кардиотоксичности различаются в детской и взрослой популяциях. Большинство национальных и международных руководств рекомендуют не превышать суммарную дозу доксорубицина 550 мг/м² у взрослых при отсутствии факторов риска. У пациентов, перенесших предшествующее облучение средостения или имеющих активное сердечно-сосудистое заболевание, рекомендуемый предел снижают до 450 мг/м², а у лиц группы высокого риска (старше 70 лет, исходная кардиомиопатия, сочетанная терапия с другими кардиотоксичными препаратами) предельная доза может составлять 400 мг/м². Для детей при стандартных протоколах лечения устанавливают максимальную кумулятивную дозу в 450–550 мг/м². Несмотря на явную дозозависимую реакцию, гистопатологические изменения миокарда фиксируются при общей дозе 240 мг/м², а субклинические эхокардиографические отклонения отмечаются примерно у 30% пациентов после доз 180–240 мг/м² и могут проявляться даже спустя 13 лет после лечения [5]. Сообщается, что даже дозы до 100 мг/м² связаны со снижением сердечной функции у отдельных больных, что свидетельствует об отсутствии полностью безопасного порога для антрациклинов [7]. При этом отмечаются значительные индивидуальные различия

в чувствительности к доксорубину: в некоторых когортах детей с ОЛЛ, получивших суммарную дозу доксорубицина до 1000 мг/м², выраженной кардиомиопатии не развилось [7], что подчеркивает роль генетических и метаболических факторов предрасположенности. Для снижения риска ранней кардиотоксичности разработаны стратегии кардиопротекции, в числе которых применение дексразоксана, аналога этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), обладающего свойствами хелатора металлов, преимущественно железа и меди, доказавшего свою эффективность при ожидаемых кумулятивных дозах доксорубицина ≥ 250 мг/м² [7].

Рассматривались альтернативные способы введения антрациклинов: непрерывная инфузия в течение 48 ч сравнивалась с болюсным введением в рамках протокола Dana-Farber 91/01 у детей с ОЛЛ группы высокого риска (кумулятивная доза 360 мг/м²), однако существенных различий в бессобытийной выживаемости и частоте кардиотоксичности выявлено не было [11]. В отчете группы UK-ALL, проведенном в рамках пилотных протоколов X8 и X9, пациенты, получавшие даунорубин в виде 6-часовой инфузии, продемонстрировали субклинические эхокардиографические аномалии на уровне, сопоставимом с болюсным введением той же дозы (180 мг/м²). Это свидетельствует об отсутствии преимущества пролонгированного инфузионного режима для предупреждения поздней кардиотоксичности у детей с ОЛЛ [12].

Раннее выявление субклинических изменений в функции левого желудочка возможно с помощью современных методов: эхокардиографии с анализом глобального продольного деформационного напряжения и биомаркеров (тропонина I, NT-proBNP) [7], а также стресс-тестов, которые демонстрируют снижение фракции выброса левого желудочка при нагрузке при нормальных показателях в состоянии покоя [10]. В одном из крупных ретроспективных исследований 820 пациентов, получавших противоопухолевую терапию, кардиотоксичность развилась лишь у 3,5% в течение 10 лет, при этом не наблюдалась связь с традиционными факторами риска (возраст, пол, гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение, курение), что указывает на важность генетической предрасположенности и необходимость персонализированного подхода в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у онкологических пациентов [14].

Следовательно, несмотря на снижение кумулятивных доз и прогресс в терапии ОЛЛ, риск развития как острых, так и поздних форм антрациклин-индуцированной кардиотоксичности остается актуальной проблемой, требующей динамического мониторинга и применения кардиопротекторов у детей.

Вторые опухоли

Вторые злокачественные новообразования (ВЗН) представляют собой серьезное позднее осложнение у лиц, находящихся в многолетней полной ремиссии после ОЛЛ.

Краниальное облучение существенно увеличивает риск развития вторых опухолей центральной нервной системы (ЦНС), включая злокачественные глиомы и менингиомы. Исследования показывают, что частота возникновения вторых опухолей ЦНС через 20 лет после облучения варьирует от 1,03 до 28,9% [19]. При этом даже после

30 лет наблюдения плато в заболеваемости менингиомами не наблюдается, что указывает на необходимость длительного мониторинга данной группы пациентов. В одном из исследований, проведенном в Японии, сообщается, что частота возникновения вторых опухолей ЦНС составила 6% через 10 лет и 20% через 20 лет наблюдения. При этом частота возникновения каверном и менингиом через 20 лет составила 16 и 7% соответственно [21].

По данным французских исследователей, в когорте пациентов, излеченных от ОЛЛ в детском возрасте (French Childhood Cancer Survivor Study) [22], установлено, что риск развития менингиом значительно увеличивается с повышением дозы облучения, при этом наибольший риск наблюдается при суммарных очаговых дозах от 20 до 40 Гр. Кроме того, риск менингиом был выше у пациентов, получивших лечение в более молодом возрасте, и оставался повышенным даже спустя 25 лет после облучения.

Дополнительно исследование, проведенное в Токийском университете, показало, что у пациентов, получивших краниальное облучение в возрасте до 7 лет, риск развития вторых опухолей был значительно выше, чем у тех, кто получил облучение в более старшем возрасте. В частности, у таких пациентов отмечалась более высокая частота возникновения вторых опухолей ЦНС, включая менингиомы и саркомы. Средний возраст на момент диагностики второй опухоли составил 23,1 года, а средний латентный период – 14,6 года. Кроме того, за 25-летний период наблюдений частота вторых опухолей составила 3,96% [23].

Следовательно, риск развития вторых опухолей ЦНС после краниального облучения зависит от дозы облучения и возраста пациента на момент лечения. Более высокие дозы облучения и более молодой возраст увеличивают вероятность развития вторых опухолей.

В исследовании Pui и соавт. (2003) проведен длительный анализ выживаемости и частоты вторых опухолей у 856 пациентов с ОЛЛ, получивших лечение в St. Jude Children's Research Hospital в период с 1962 по 1992 г. Пациенты были разделены на две группы: получавшие краниальное или краниоспинальное облучение (597 человек) и не получавшие его (259 человек). Через 20 лет после достижения 10-летней безрецидивной выживаемости кумулятивный риск вторых опухолей составил 20,9% в группе пациентов, перенесших лучевую терапию, в то время как в группе пациентов, не получавших лучевой терапии, – 0,95%. Большинство вторых новообразований были доброкачественными или имели низкую степень злокачественности [15].

В другом исследовании авторы проанализировали данные 361 пациента из когорты Childhood Cancer Survivor Study, получавших заместительную терапию рекомбинантным гормоном роста (ГР) для коррекции подтвержденного дефицита гормона роста и задержки линейного роста, обусловленных повреждением гипоталамо-гипофизарной области после лечения ОЛЛ в детском возрасте. Целью исследования было оценить риск рецидива заболевания и развития ВЗН у этих пациентов. Результаты показали, что относительный риск (ОР) развития ВЗН у пациентов, получавших ГР, составил 3,21 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,88–5,46; $p < 0,0001$), что указывает на значительное повышение риска по сравнению с пациентами,

не получавшими ГР. Все случаи ВЗО в группе ГР были солидными опухолями, включая менингиомы, остеосаркомы и глиомы. Важно отметить, что в исследовании не было зафиксировано случаев вторых лейкозов [22, 26].

Развитие вторичного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) также представляет собой серьезное осложнение в отдаленные сроки после терапии первого онкогематологического заболевания. Высокие кумулятивные дозы алкилирующих агентов, таких как мелфалан (суммарная доза ≥ 1300 мг) и циклофосфамид (>20 г), а также эпиподофиллотоксинов, в частности этопозид (>2000 мг/м²), ассоциированы с повышенным риском развития вторичного острого ОМЛ [20, 21]. В крупном популяционном исследовании, проведенном в Швеции, было установлено, что пациенты с множественной миеломой, получавшие высокие кумулятивные дозы мелфалана (алкилирующего агента), имели существенно более высокий риск развития вторичного ОМЛ и миелодиспластического синдрома (МДС). В частности, медианная кумулятивная доза мелфалана у пациентов, у которых развились ОМЛ/МДС, составила 988 мг (IQR: 644–1640 мг), тогда как у контрольной группы – 578 мг (IQR: 360–967 мг). Разница была статистически значимой ($p < 0,001$), а отношение шансов (ОШ) составило 2,8 (95% ДИ 1,7–5,2), что указывает на почти трехкратное увеличение риска развития ОМЛ/МДС при более высоких дозах мелфалана [23]. В исследовании, проведенном в рамках Société Française d'Oncologie Pédiatrique, установлено, что кумулятивная доза эпиподофиллотоксинов напрямую связана с увеличением риска развития вторичного ОМЛ. Пациенты, получившие более 6 г/м² этопозид, имели риск вторичного ОМЛ, повышенный в 197 раз по сравнению с пациентами, получившими меньшие дозы или не получавшими этот препарат. Кроме того, риск развития вторичного лейкоза был в 7 раз выше у пациентов, получивших суммарную курсовую дозу этопозид от 1,2 до 6 г/м² [27]. Современные протоколы лечения стремятся минимизировать использование этих агентов, чтобы снизить вероятность развития вторичных лейкозов.

Дополнительным фактором риска развития ВЗН является применение высоких доз 6-меркаптопурина на поддерживающем этапе терапии ОЛЛ. Некоторые исследования указывают на повышенный риск ВЗН у пациентов, получавших 75 мг/м²/сут 6-меркаптопурина по сравнению с дозой 50 мг/м²/сут [19]. Однако важно отметить, что данные о дозозависимом риске ВЗН при применении 6-меркаптопурина ограничены и требуют дальнейших исследований для более точного определения оптимальных доз и длительности терапии, минимизирующих риск развития вторых опухолей.

Роль генетических факторов, таких как дефицит тиопурин-S-метилтрансферазы (ТРМТ), в развитии ВЗН остается предметом обсуждения, однако предполагается, что генетические факторы пациента могут влиять на индивидуальную чувствительность к терапии и, соответственно, на риск развития вторых новообразований [19].

Несмотря на значительные успехи в лечении ОЛЛ, пациенты данной группы остаются подверженными риску развития ВЗН, что требует длительного наблюдения и проведения соответствующих скрининговых мероприятий для раннего выявления и лечения этих осложнений.

Патология со стороны опорно-двигательной системы

Дети, перенесшие ОЛЛ, находятся в группе повышенного риска развития остеопении и остеопороза уже в раннем возрасте. Эти состояния могут возникать как на момент постановки диагноза, так и в процессе лечения и в течение многих лет после его завершения. Основными факторами, способствующими снижению минеральной плотности костной ткани, являются воздействие специфической терапии, особенно глюкокортикостероидов, а также снижение физической активности и нарушения питания, связанные с длительностью лечения.

Остеонекроз – это дегенеративное заболевание костной ткани, возникающее вследствие нарушения кровоснабжения, что приводит к ее структурному разрушению. Снижение минеральной плотности кости может проявляться мышечными болями, нарушением походки, патологическими переломами, деформациями позвоночника и нарушением темпов роста.

В исследовании DCOG-ALL9, включавшем 694 пациента, частота симптоматического остеонекроза составила 6,1%. Основными факторами риска были возраст старше 10 лет и женский пол. У большинства пациентов поражались суставы нижних конечностей (тазобедренный, коленный, голеностопный), а в 89% случаев наблюдалось поражение двух и более суставов. Через 4,9 года после постановки диагноза остеонекроза у 60% пациентов сохранялись симптомы боли и ограничения подвижности сустава, при этом у 20% из них отмечались стойкие нарушения физического функционирования и снижение качества жизни в отдаленном периоде наблюдения [28].

В ретроспективном анализе 1409 детей с ОЛЛ (группа высокого риска), лечившихся по протоколу CCG-1882, остеонекроз был диагностирован у 111 пациентов. Риск развития остеонекроза оказался значительно выше у детей старше 10 лет (14,2% против 0,9%; $p < 0,0001$), особенно у девочек 10–15 лет (19,2%) и мальчиков 16–20 лет (20,7%). В 94% случаев поражались суставы нижних конечностей, причем 74% пациентов имели поражение нескольких суставов. Симптомы боли и/или ограничения движения сохранялись длительно у 84% больных, при этом 24% уже перенесли ортопедические операции, а 15% считались кандидатами на эндопротезирование [29].

Остеонекроз у детей с ОЛЛ является многофакторным осложнением, в развитии которого основную роль играют глюкокортикоиды и L-аспарагиназа [24]. В некоторых исследованиях дексаметазон (при использовании вместо преднизолона) показал более высокие риски развития остеонекроза, особенно у подростков [29, 31, 32]. В рандомизированное исследование ALL97, проведенное Британским медицинским исследовательским советом (MRC), были включены 1603 пациента в возрасте от 1 до 18 лет с впервые диагностированным ОЛЛ. На этапе индукции терапии все пациенты получали дексаметазон, после чего были рандомизированы для получения либо дексаметазона в дозе 6,5 мг/м², либо преднизолона на последующих этапах лечения (консолидация и поддерживающая терапия). Результаты показали, что 5-летняя безрецидивная выживаемость была значительно выше в группе дексаметазона (84,2%) по сравнению

с группой преднизолона (75,6%; $p=0,01$). Кроме того, риск изолированных рецидивов в центральной нервной системе был в два раза ниже при применении дексаметазона ($p=0,0007$) [31]. Авторы констатировали, что, несмотря на увеличение токсичности, дексаметазон следует рассматривать как стандартный компонент терапии ОЛЛ у детей, поскольку его применение приводит к значительному снижению риска рецидива, включая изолированные рецидивы в центральной нервной системе, и улучшению показателей безрецидивной выживаемости во всех группах риска.

В систематическом обзоре, включающем метаанализ 22 клинических исследований, были оценены частота остеонекроза и связанные с ним факторы риска у детей с ОЛЛ [33]. Частота остеонекроза варьировала от 1,6 до 17,6% в зависимости от используемых терапевтических протоколов и методов диагностики. Высокая частота остеонекроза отмечена в исследованиях Children's Cancer Group (до 17,6%) и Dana-Farber Cancer Institute (до 15%). В работе описаны метаболические факторы, такие как гиперлипидемия и гипоальбуминемия, увеличивающие фракцию свободного дексаметазона и тем самым вызывающие сосудистые нарушения в кости [33]. Генетические детерминанты риска включают полиморфизмы в *SERPINE 1 (PAI-1)*, *ACP1* и *CYP3A5*, ассоциированные с развитием остеонекроза. Авторы призывают к разработке новых форм дексаметазона для уменьшения костных осложнений без потери противоопухолевого эффекта. Одним из перспективных направлений является разработка препаратов селективных агонистов глюкокортикоидного рецептора, уже известных более избирательным механизмом действия [30].

В исследовании te Winkel и соавт. (2008) была проведена ретроспективная оценка параметров свертывания крови у 161 ребенка с ОЛЛ, из которых у 24 обнаружили симптоматический остеонекроз. Анализ показал, что после четырех недель лечения дексаметазоном уровни антитромбина III и протеина S были значительно ниже у пациентов с остеонекрозом по сравнению с теми, у кого остеонекроз не был выявлен. После введения L-аспарагиназы наблюдалось дальнейшее снижение уровней естественных антикоагулянтов, особенно выраженное у пациентов с остеонекрозом. Это указывает на то, что снижение уровня естественных антикоагулянтов после терапии дексаметазоном и L-аспарагиназой может способствовать развитию гиперкоагуляционного состояния, повышающего риск остеонекроза у детей с ОЛЛ [34].

В исследовании Bernbeck и соавт. (2003) была проведена оценка связи полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и развития асептического остеонекроза у детей с ОЛЛ, получавших глюкокортикоидную терапию. Результаты исследования показали, что наличие определенных полиморфизмов в гене *MTHFR* может быть связано с повышенным риском развития остеонекроза у детей, получающих глюкокортикоиды в рамках терапии ОЛЛ [35]. Это указывает на потенциальную роль генетических факторов в патогенезе остеонекроза и подчеркивает необходимость дальнейших исследований для подтверждения этих данных и разработки стратегий индивидуализированной терапии.

В отечественном исследовании, проведенном в Федеральном детском реабилитационном центре «Кораблик», проанализированы функциональные нарушения у 52 детей,

завершивших лечение онкогематологических заболеваний, преимущественно ОЛЛ [51]. Наименьшее число пациентов (7,9%) имели легкие функциональные нарушения, в основном связанные с мышечной системой; у двух из них отмечались нарушения походки, существовавшие до постановки онкологического диагноза. Умеренные функциональные нарушения наблюдались у 83,2% детей, включая снижение толерантности к физической нагрузке, уменьшение выносливости мышечных групп, снижение мышечной силы конечностей и туловища, а также нарушения походки. Эти расстройства связываются с длительной госпитализацией, особенностями лечения, включая применение высоких доз глюкокортикостероидов (например, дексаметазона), L-аспарагиназы и других компонентов интенсивной химиотерапии, а также с продолжительным пребыванием в лежачем положении во время терапии. Тяжелые функциональные нарушения выявлены в 8,9% случаев, включая снижение подвижности суставов, мышечной силы нижней половины тела, нарушения вестибулярной функции и походки; такие изменения зафиксированы у ребенка со спастическим церебральным параличом и у ребенка, перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексной реабилитации, включающей физические и психологические методы, а также индивидуальный подход и междисциплинарное взаимодействие специалистов для профилактики и коррекции выявленных нарушений.

Неврологические осложнения

Глюкокортикоиды, несмотря на их важную роль в лечении ОЛЛ, способны вызывать клинически значимые неврологические симптомы, особенно у детей младшего возраста.

Токсичность глюкокортикостероидов (ГКС) опосредована рецепторами через ингибирование производства цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), а также повышение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, и изменение экспрессии онкогенов, таких как *Rb*, *p53* и *E2F*, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1 и индукции апоптоза преимущественно в лимфоидных клетках [36, 37]. Кроме того сообщалось, что ГКС регулируют активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы через механизм отрицательной обратной связи. При длительном приеме экзогенных ГКС происходит подавление секреции адренокортикотропного гормона гипофизом, что приводит к снижению выработки эндогенных гормонов коры надпочечников и приводит к атрофии надпочечников. Это состояние известно как вторичная надпочечниковая недостаточность, что сопровождается психоневрологическими симптомами. На клеточном уровне ГКС также влияют на нейроны гиппокампа, изменяя длину дендритов, количество дендритных шипиков и объем глии. Это приводит к снижению плотности синапсов и объема гиппокампа, что может быть связано с когнитивными нарушениями, в том числе депрессивными состояниями. Глюкокортикостероиды, особенно дексаметазон, способны модулировать активность нейромедиаторных систем, включая серотонинергическую и дофаминергическую. Изменения в этих системах могут

проявляться в виде нарушений настроения, тревожности, раздражительности и других неврологических симптомов [38, 39]. Международный консорциум Ponte di Legno провел исследование, охватывающее период с 2000 по 2017 г., в котором участвовали 1813 пациентов, получавших лечение по передовым протоколам ОЛЛ. У 5,2% из них были зафиксированы тяжелые нейропсихиатрические симптомы, связанные с приемом ГКС, такие как психоз (52%), возбуждение (44%) и агрессия (31%). Наиболее часто эти симптомы возникали во время индукционной и интенсификационной фаз терапии, когда применялись высокие дозы дексаметазона (6 мг/м²/сут). Фармакологическое вмешательство, преимущественно с использованием антипсихотиков и бензодиазепинов, потребовалось 87% пациентов, а 38% из них были переведены в учреждения, где оказывалась необходимая специализированная высококвалифицированная медицинская помощь. Рецидив симптомов наблюдался у 29% пациентов [40]. Исследование, проведенное в рамках протокола Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01, показало, что дети младше 6 лет более подвержены нейроповеденческим побочным эффектам во время активного лечения ГКС по сравнению с детьми старшего возраста. У детей младшего возраста наблюдалось значительное ухудшение эмоционального фона, настроения и поведения во время приема ГКС, тогда как у детей старше 6 лет такие изменения отмечались реже. Эти эффекты были временными и возвращались к исходному уровню после прекращения терапии ГКС. Тип используемого ГКС (преднизолон или дексаметазон) не оказывал значительного влияния на выраженность нейроповеденческих нарушений [41].

В исследовании Halberg и соавт. (1992) была проведена оценка влияния доз профилактического краниального облучения на поздние когнитивные функции у детей, получавших лечение по поводу ОЛЛ. В исследовании приняли участие три группы: 19 детей, получивших краниальное облучение в суммарной очаговой дозе 24 Гр, 16 детей – 18 Гр и 12 детей с опухолью Вильмса без облучения (контрольная группа). Все пациенты прошли химиотерапию и находились вне терапии не менее 70 мес. Когнитивные функции оценивались с использованием стандартизированных психологических тестов: шкалы интеллекта Векслера для детей (WISC-R) для измерения общего, вербального и невербального IQ, а также тестов Wide Range Achievement Test для оценки навыков чтения, правописания и арифметики [42]. Результаты исследования показали, что дети, получившие краниальное облучение в дозе 24 Гр, имели более низкие показатели IQ и академической успеваемости по сравнению с детьми, получившими 18 Гр или не подвергшимися облучению. Среднее снижение IQ составляло около 12 баллов в группе 24 Гр по сравнению с группой 18 Гр. Кроме того, у 7 из 19 детей в группе 24 Гр были зафиксированы значения IQ ниже 90, в то время как в группе 18 Гр таких детей было 2 из 16, а в контрольной группе – 2 из 12. Большинство детей с пониженным IQ получили облучение в возрасте до 5 лет, что указывает на повышенную уязвимость когнитивных функций у младших детей при воздействии высоких доз радиации. Соответственно, снижение дозы краниального облучения с 24 Гр до 18 Гр позволило уменьшить нейротоксичность до допустимого уровня [42].

В исследовании Muriel A. C. и соавт., опубликованном в журнале *Pediatric Blood & Cancer* в 2021 г., были выявлены факторы риска развития аффективных расстройств, индуцированных ГКС, у детей с ОЛЛ. Целью работы было определить предрасполагающие факторы, способствующие возникновению эмоциональных и поведенческих нарушений на фоне терапии ГКС. Особое внимание уделялось оценке нейropsychических симптомов, таких как раздражительность, тревожность, депрессия и нарушения сна, возникающих во время терапии ГКС. Результаты показали, что младший возраст пациентов является значимым фактором риска развития поведенческих расстройств, тогда как подростки чаще сталкиваются с проблемами сна. Кроме того, было отмечено, что тип и доза ГКС не оказывают существенного влияния на развитие аффективных расстройств.

В норвежском когортном исследовании основное внимание было уделено оценке нейropsychологических функций у 112 взрослых, перенесших ОЛЛ в возрасте до 16 лет. Период наблюдения составил от 22 до 27 лет. Результаты сравнивались с аналогичными показателями у 100 здоровых сверстников без онкологического анамнеза. В рамках исследования оценивались такие когнитивные параметры, как скорость обработки информации, вербальное обучение и память. Также был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов для установления полученных доз цитостатических препаратов. Несмотря на то что общий уровень интеллекта в основной группе статистически не отличался от контрольной, у пациентов, перенесших ОЛЛ, были зафиксированы значимые нарушения в ряде нейropsychических показателей. Так, 22% участников имели сниженные показатели скорости обработки информации, у 34% были выявлены дефициты памяти, а у 16% – нарушения в вербальном обучении [50]. Эти данные свидетельствуют о том, что продолжительная ремиссия после ОЛЛ не исключает возможности возникновения отдаленных нейropsychических последствий. Примечательно, что исследователи не выявили значимой связи между нейрокогнитивными нарушениями и дозой химиотерапевтических препаратов, возрастом на момент диагностики или полом пациента. Это указывает на то, что, возможно, нейрокогнитивные расстройства являются следствием других факторов, таких как длительный стресс, гормональные изменения или влияние других медицинских процедур, а не только дозы химиопрепаратов. Полученные результаты подчеркивают важность более тщательного мониторинга нейрокогнитивного состояния таких пациентов в долгосрочной перспективе.

Для снижения риска и своевременного выявления неврологических осложнений рекомендуется регулярный нейropsychологический мониторинг пациентов, а также внедрение программ когнитивной реабилитации. Это позволяет улучшить адаптацию детей к обучению и социальной жизни после завершения лечения [47].

Эндокринные нарушения

Эндокринные осложнения являются частыми отдаленными последствиями лечения ОЛЛ в детском возрасте.

Лучевая терапия на область головы и шеи является известным фактором риска последующих нарушений работы щитовидной железы. Гипотиреоз является наиболее

распространенным незлокачественным поздним эффектом, связанным со щитовидной железой, который может проявиться как в клинической, так и в субклинической форме. Механизм развития гипотиреоза обусловлен повреждением ткани щитовидной железы в результате воздействия ионизирующего излучения, риск увеличивается при использовании внешней лучевой терапии с дозами, превышающими 26–30 Гр. Дополнительные факторы риска включают женский пол, малый объем щитовидной железы и предшествующие хирургические вмешательства на шее. Помимо гипотиреоза, облучение области головы и шеи может привести к развитию узловых образований в щитовидной железе и повышенному риску рака, особенно папиллярной карциномы, что актуально для пациентов, подвергшихся облучению в детском возрасте.

Облучение черепа при лечении ОЛЛ в детском возрасте оказывает значительное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, что приводит к различным отдаленным последствиям. К числу таких последствий относятся когнитивные расстройства, нарушения фертильности, гипотиреоз, гипокортицизм и другие эндокринные расстройства. Кроме того, возникает дефицит гормона роста, причем многие случаи остаются недиагностированными до достижения взрослого возраста. Дефицит гормона роста приводит к нарушению линейного роста и снижению конечного роста у пациентов. Особенно подвержены риску дети, перенесшие краниоспинальное облучение в раннем возрасте, поскольку оно оказывает дополнительное воздействие на ростовые зоны позвоночника.

В работе российских ученых проведена оценка частоты и особенностей дефицита гормона роста (ГР) у пациентов, перенесших химиолучевую терапию по поводу злокачественных новообразований центральной нервной системы (ЦНС) и ОЛЛ в детском возрасте. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, находящихся на диспансерном наблюдении после завершения противоопухолевого лечения. Из них 30 пациентов перенесли лечение по поводу опухолей ЦНС и 30 – по поводу ОЛЛ. Оценка функции соматотропной оси проводилась с использованием стимуляционных тестов с инсулином и клонифеном, а также определением уровня инсулиноподобного фактора роста-1. В результате дефицит ГР был выявлен у 40% пациентов, перенесших лечение по поводу опухолей ЦНС, и у 20% пациентов после терапии ОЛЛ. Установлено, что риск развития дефицита ГР выше при сочетании химиотерапии и лучевой терапии, особенно при облучении гипоталамо-гипофизарной области. Клинически дефицит ГР проявлялся замедлением темпов роста, снижением массы тела и нарушением пропорций тела. Так, дефицит гормона роста является частым отдаленным осложнением у пациентов, перенесших химиолучевую терапию по поводу злокачественных новообразований ЦНС и ОЛЛ. Раннее выявление и своевременное назначение заместительной терапии ГР могут способствовать улучшению физического развития и качества жизни таких пациентов [52].

Еще одним значимым нейроэндокринным отклонением, возникающим вследствие краниального облучения у детей с ОЛЛ, является повышенный риск избыточной массы тела и ожирения. Sklar и соавт. [44] показали, что пациенты,

получившие дозу краниального облучения 24 Гр, подвергались наибольшему риску развития избыточного веса в молодом возрасте и ожирения в последующем. Oeffinger и Sklar [45] установили, что пациенты, получившие дозу краниального облучения 24 Гр, особенно женщины, лечившиеся в возрасте до 4 лет, имеют значительно более высокий риск ожирения во взрослом возрасте по сравнению с их сверстниками. Учитывая эти риски, важно проводить регулярный мониторинг эндокринной функции у пациентов, перенесших ОЛЛ в детском возрасте, включая оценку уровня гормона роста и массы тела, для своевременного выявления и коррекции возможных нарушений.

Проведение лучевой терапии в процессе лечения ОЛЛ в детском возрасте может приводить к различным репродуктивным проблемам, включая нарушения фертильности. Исследователи изучили физиологическое воздействие ионизирующего излучения на репродуктивные органы (яичники и яички). В результате у мужчин дисфункция зародышевых клеток обычно возникает после облучения яичек, в то время как клетки Лейдига, по-видимому, устойчивы к воздействию ионизирующего излучения [46]. Для женщин было показано, что облучение позвоночника может вызвать дисфункцию яичников, но ни одна из женщин, перенесших в детстве ОЛЛ, представленных в этой небольшой группе, не требовала заместительной терапии половыми гормонами [48].

Примечательно, что в анализе, проведенном в рамках крупнейшего в США и Канаде исследования, было показано, что, несмотря на значительный прогресс в области репродуктивной эндокринологии для детей, перенесших ОЛЛ, многие пациенты остаются недостаточно информированными о своем фертильном статусе, половина из них помнит, что родители или медицинские работники упоминали о возможных репродуктивных проблемах, связанных с лечением ОЛЛ в детском возрасте [49].

Заключение

Несмотря на высокую пятилетнюю выживаемость при ОЛЛ, превышающую 90% в России, у данной группы пациентов сохраняются риски развития отдаленных осложнений, таких как вторичные злокачественные новообразования, кардиотоксичность, нейрокогнитивные нарушения, а также патологии опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы. Ключевыми факторами риска являются кумулятивные дозы химиопрепаратов, возраст на момент лечения, генетическая предрасположенность и сопутствующие заболевания. Понимание патогенетических механизмов развития этих осложнений позволяет лучше понять природу данных состояний и определить направления для их ранней диагностики, профилактики и коррекции.

Представленные данные зарубежных исследователей подчеркивают необходимость долгосрочного наблюдения и мультидисциплинарного подхода к реабилитации детей, перенесших ОЛЛ. Комплексные программы последующего наблюдения, включающие регулярный мониторинг репродуктивной функции, нейроэндокринного статуса, кардиоваскулярного и психоэмоционального здоровья, являются ключевыми для своевременного выявления и коррекции возможных нарушений. Особое внимание

следует уделить информированию пациентов и их семей о возможных репродуктивных рисках, связанных с лечением ОЛЛ, для обеспечения осознанного подхода к планированию семьи и сохранению репродуктивного здоровья в будущем.

Таким образом, интеграция современных научных данных в клиническую практику и активное участие мультидисциплинарной команды специалистов обеспечат оптимальное качество жизни и здоровье пациентов, перенесших ОЛЛ в детском возрасте.

Список литературы / References

1. Алексерова 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.
2. Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdyukov 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.). DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
3. Saleh T.A., Al-Rubaye A.S., Noori A.S., Ibrahim I.K. Assessment of anthracycline-induced long-term cardiotoxicity in patients with hematological malignancies. Iraqi Journal of Hematology. 2019; 8 (2): 63–68. DOI: 10.4103/ijh.ijh_4_19
4. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Гордизе Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Джулакин У.А., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.В., Марголин О.В., Марин 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.
5. 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., Dzhalakian U.L., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasil'nikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Mar'in D.S., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorob'ev A.I. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large T-cell lymphomas. Terapevticheskiy arkhiv. 2008; 80 (7): 33–37. (In Russ.).
6. 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.А. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. Гематология и трансфузиология. 2012; 57 (1): 3–9.
7. 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. Russian journal of hematology and transfusiology. 2012; 57 (1): 3–9. (In Russ.).
8. van der Pal H.J., van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. Arch Intern Med. 2010; 170 (14): 1247–1255. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.233
9. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. Современная онкология. 2016; 18 (1): 55–60.
10. 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.).
11. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2005; 23 (12): 2629–2636. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.015
12. 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.
13. 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.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
14. 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.
15. 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.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159
16. Tjeerdsma G., Meinardi M.T., van der Graaf W.T., et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. Heart. 1999; 81 (4): 419–423. DOI: 10.1136/hrt.81.4.419
17. Lipshultz S.E., Giantris A.L., Lipsitz S.R., et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. Journal of Clinical Oncology. 2002; 20 (6): 1677–1682. PMID: 11925514.
18. Leviit G.A., Dorup I., Sørensen K., Sullivan I. Does anthracycline administration by infusion in children affect late cardiotoxicity? British Journal of Haematology. 2004;124 (4): 463–468. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2003.04992.x
19. Tjeerdsma G., Meinardi M.T., van der Graaf W.T., et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. Heart. 1999;81 (4): 419–423. DOI: 10.1136/hrt.81.4.419
20. Shah C.P., Moreb J.S. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2019; 13: 175394471984343. DOI: 10.1177/1753944719843435
21. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2003; 349: 640–649. DOI: 10.1056/NEJMoa035091
22. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med. 1991; 325: 1330–1336. DOI: 10.1056/NEJM199111073251902
23. Sklar CA, Mertens AC, Milby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 3136–3141. DOI: 10.1210/jcem.87.7.8606
24. Marie-Cécile Le Deley et al. Risk of Secondary Leukemia After a Solid Tumor in Childhood According to the Dose of Epipodophyllotoxins and Anthracyclines: A Case-Control Study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. JCO 21: 1074–1081 (2003). DOI: 10.1200/JCO.2003.04.100
25. Schmiegelow K, Al-Modhawi I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nygaard R, Svendsen AL, Vetteranta K, Weinsilboum R. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. Blood. 2009 Jun 11; 113 (24): 6077–84. DOI: 10.1182/blood-2008-11-187880

20. Махачева Ф. А., Валиев Т. Т. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей. Онкогематология. 2020; 15 (4): 12–17.
21. Makhacheva F. A., Valiev T. T. Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children. Oncohematology. 2020; 15 (4): 12–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17>
22. Валиев Т. Т., Павлова Т. Ю., Ковригина А. М., Серебрякова И. Н. Острый миелоидный лейкоз как вторая опухоль у больного лимфомой Беркитта: обзор литературы и клиническое наблюдение. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021; 14 (2): 167–72.
23. Valiev T. T., Pavlova T. Yu., Kovrigina A. M., Serebryakova I. N. Acute myeloid leukemia as second tumor in a patient with Burkitt's lymphoma: literature review and a case report. Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2021; 14 (2): 167–72. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-167-172
24. Ergun-Longmire B., Mertens AC., Mitby P., Qin J., Heller G., Shi W., Yasui Y., Robison LL., Sklar CA. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Sep; 91 (9): 3494–8. DOI: 10.1210/jc.2006-0656
25. Fujii M., Ichikawa M., Iwatate K., Bakht M., Yamada M., Kuromi Y., Sato T., Sakuma J., Sato H., Kikuta A., Suzuki Y., Saito K. Secondary brain tumors after cranial radiation therapy: A single-institution study. Rep Pract Oncol Radiother. 2020 Mar-Apr; 25 (2): 245–249. DOI: 10.1016/j.rpor.2020.01.009.
26. Коркина Ю. С., Валиев Т. Т. L-аспаргиназа: новое об известном препарате. Педиатрическая фармакология. 2021; 18 (3): 227–232.
27. Korkina Yu. S., Valiev T. T. L-asparaginase: New about Well-Known Drug. Pediatric pharmacology. 2021; 18 (3): 227–232. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2282>
28. Joury NMY, Zrafi WS, Bolle S, Fresneau B, Alapeite C, Allodji RS, Berchery D, Haddy N, Kobayashi I, Labbé M, Pacquement H, Pluchart C, Schwartz B, Souillard V, Thomas-Teinturier C, Veres C, Vu-Bezin G, Diallo I, de Vathaire F. Risk Factors of Subsequent Central Nervous System Tumors after Childhood and Adolescent Cancers: Findings from the French Childhood Cancer Survivor Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2021 Jan; 30 (1): 133–141. DOI: 10.1158/1055-9965
29. Lee CY, Chen YW, Lee YY, Chang FC, Chen HH, Lin SC, Ho DM, Huang MC, Yen SH, Wong TT, Liang ML. Irradiation-Induced Secondary Tumors following Pediatric Central Nervous System Tumors: Experiences of a Single Institute in Taiwan (1975–2013). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Aug 1; 101 (5): 1243–1252. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.032
30. Le Deley M. C., Leblanc T., Shamsaldin A., Raquin M. A., Lacour B., Sommelet D., Chompret A., Cayuela J. M., Bayle C., Bernheim J., Jan A., Leeuw M., Marie C. A. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: A case-control study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Journal of Clinical Oncology. 2003; 21 (6): 1074–1081. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.100>
31. Mariël L, te Winkel R, Pieters W, Wim C. J. Hop, Hester A., de Groot-Kruseman, Maarten H. Lequin, Inge M. van der Sluis, Jos P. M. Bökkenink, Jan A. Leeuw, Marie C. A. Bruin, R. Maarten Egeler, Anjo J. P. Veerman, Mary M. van den Heuvel-Eibrink; A Prospective Study on Incidence, Risk Factors and Long-Term Outcome of Osteonecrosis in 694 Patients with Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2011; 118 (21): 3578. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V118.21.3578.3578>
32. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 2000 Sep 15; 18 (18): 3262–72. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.18.3262
33. Васова О. А., Жидкова Е. М., Лылова Е. С., Демко А. Н., Якубовская М. Г., Валиев Т. Т., Лесова Е. А. Селективные агонисты глюкокортикоидного рецептора как альтернатива глюкокортикоидам в терапии острого лимфобластного лейкоза: клинический ответ на глюкокортикоиды в сопоставлении с молекулярными эффектами in vitro. Онкогематология. 2025; 20 (2): 80–6.
34. Vasova O. A., Zhidkova E. M., Lylova E. S. et al. Selective glucocorticoid receptor agonists as an alternative to glucocorticoids in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: clinical response to glucocorticoids compared with molecular effects in vitro. Oncohematology – Oncohematology 2025; 20 (2): 80–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-80-86>
35. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO. Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. Br J Haematol. 2005 Jun; 129 (6): 734–45. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05059
36. Anja Möricke, Martin Zimmermann, Maria Grazia Valsecchi, Martin Stanulla, Andrea Biondi, Georg Mann, George Locatelli, Giovanni Cazzaniga, Felix Niggli, Maurizio Aricò, Claus R. Bartram, Andishe Attarbaschi, Daniela Silvestri, Rita Beier, Giuseppe Basso, Richard Rafei, Andreas E. Kulozik, Luca La Nigro, Bernhard Kremens, Jeanette Greiner, Rosanna Parasole, Jochen Harbott, Roberto Caruso, Arend von Stackelberg, Elena Barisone, Claudia Rössig, Valentino Contter, Martin Schrappe. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood 2016; 127 (17): 2101–2112. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-670729>
37. Marina Kunstreich, Sebastian Kummer, Hans-Juergen Laws, Arndt Borkhardt, Michaela Kühlen. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016; 101 (11): 1295–1305. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147595>
38. te Winkel ML, Appel IM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Impaired dexamethasone-related increase of anticoagulants is associated with the development of osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2008; 93 (10): 1570–1574.
39. Bembeck B, Mauz-Korholz C, Zatz RB, Gobel U. Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and glucocorticoid intake in children with ALL and aseptic osteonecrosis. Klin Padiatr. 2003; 215 (6): 327–331.
40. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. 2010; 11 (11): 1096–1106.
41. Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, Mangos GJ, Kelly JJ. Glucocorticoid-induced hypertension: from mouse to man. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2001; 28 (12): 993–996.
42. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. Mayo Clin Proc. 2014; 89 (6): 817–834.
43. Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. Arch Dis Child. 2005; 90 (5): 500–506.
44. Anastasopoulou S, Swann G, Andres-Jensen L, Attarbaschi A, Barzilai-Birenboim S, Erdelyi DJ, Escherich G, Hamadeh L, Harila A, Lopez-Lopez E, McGowan S, Möricke A, Puffi C, Sagi JC, Schmiegelow K, Ullrich NJ, van der Sluis IM, Wahid QU, Winick N, Sramkova L, Zalcberg Y, Zapotocka E, Bhojwani D, Halsey C, Ponte Di Legno Neurotoxicity Working Group. Severe steroid-related neuropsychiatric symptoms during paediatric acute lymphoblastic leukaemia therapy: An observational Ponte di Legno Toxicity Working Group Study. Br J Haematol. 2024 Oct; 205 (4): 1450–1459. DOI: 10.1111/bjh.19610
45. Mrakotsky CM, Silverman LB, Dahlberg SE, Alyman MC, Sands SA, Queally JT, Miller TP, Cranston A, Neuberg DS, Sallan SE, Waber DP. Neurobehavioral side effects of corticosteroids during active treatment for acute lymphoblastic leukemia in children are age-dependent: report from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00–01. Pediatr Blood Cancer. 2011 Sep; 57 (3): 492–8. DOI: 10.1002/pbc.23060
46. Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, Wara WM, Matthay KK, Ablin AR. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 22: 13–16. DOI: 10.1016/0360-3016(92)90976-o
47. Muriel AC, Burgers DE, Treyball AN, Vrooman LM, Adolf E, Samsel C. Risk factors for steroid-induced affective disorder in children with leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2021; 68 (5): e28847
48. Sklar CA, Mertens AC, Walter A. et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. Med Pediatr Oncol. 2000; 35: 91–95. DOI: 10.1002/1096-911x(200008)35:2<91::aid-mpo1>3.0.co
49. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2003; 21: 1359–1365. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.131
50. Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1990; 8: 1981–1987. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.12.1981
51. Кравченко Н. Е., Суетина О. А., Сачук О. В., Валиев Т. Т. Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков. Медицинский алфавит. 2023; 17: 26–31.
52. Kravchenko N. E., Suetina O. A., Sachuk O. V., Valiev T. T. Mental health disorders in oncohematological diseases in children and adolescents. Medical Alphabet. 2023; 17 (2): 26–31. (In Russ.).
53. Wallace WH, Shalet SM, Telford LJ, Morris-Jones PH. Ovarian function following the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Med Pediatr Oncol. 1993; 21: 333–339. DOI: 10.1002/mpo.2950210505
54. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. Psychooncology. 2004; 13: 689–690. DOI: 10.1002/pon.784
55. Kanellopoulos A., Andersson S., Zeller B., Tamnes C. K., Fjell A. M., Walhovd K. B., Westlye L. T., Fosså S. D., Ruud E. Neurocognitive Outcome in Very Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia After Treatment with Chemotherapy Only. Pediatr Blood Cancer 2016; 63: 133–138. <https://doi.org/10.1002/pbc.25690>
56. Клют А. С., Харбедия В. Х., Абрамян Д. Г., Перятинский А. В., Глазырина А. А., Петрайкина Е. Е. Анализ функциональных нарушений у детей, излеченных от онкогематологических заболеваний. MD-Onco. 2024; 4 (4): 129–135.
57. Klyut A. S., Kharbediya V. Kh., Abrahamyan D. G. et al. Analysis of functional disorders in oncohematological diseases survivors. MD-Onco 2024; 4 (4): 129–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-4-129-135>
58. Павлова М. Г., Целовальникова Т. Ю., Юдина А. Е., Голоунина О. О., Зиллов А. В., Мазеркина Н. А., Желудкова О. Г., Фадеев В. В. Дефицит гормона роста у лиц, перенесших химиолучевую терапию злокачественных опухолей головного мозга и острого лимфобластного лейкоза в детстве. Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (4): 484–495.
59. Pavlova M. G., Tselovalnikova T. Yu., Yudina A. E., Golounina O. O., Zilov A. V., Mazerkina N. A., Zheludkova O. G., Fadeev V. V. Growth hormone deficiency in childhood brain tumors and acute lymphoblastic leukemia survivors. Obesity and metabolism. 2021; 18 (4): 484–495. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/omel12786>

Статья поступила / Received: 23.05.2025
Получена после рецензирования / Revised: 03.10.2025
Принята в печать / Accepted: 06.10.2025

Сведения об авторах

Ситтигуллина Адиля Рафиловна, врач-ординатор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова¹. E-mail: rsittigullin@mail.ru. ORCID: 0009-0004-1587-2087
Харбедия Вахтанг Хвичевич, врач-детский онколог, зав. детским онкологическим реабилитационным отделением². E-mail: kharbediya1992@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7574-335X
Бельшева Татьяна Сергеевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ¹. E-mail: klinderma@bk.ru. ORCID: 0000-0001-5911-553X

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

² Федеральный детский реабилитационный центр «Кораблик» – структурное подразделение Российской детской клинической больницы – филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Подольск, Россия

Автор для переписки: Ситтигуллина Адиля Рафиловна. E-mail: rsittigullin@mail.ru

About authors

Sittigullina Adilya R. resident at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after academian of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov¹. ORCID: 0009-0004-1587-2087
Kharbediya Vahang Kh. pediatric oncologist, head of Pediatric Oncology Rehabilitation Dept². ORCID: 0000-0001-7574-335X
Belysheva Tatiana S. DM Sci (habil.), leading researcher at Outpatient Dept of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after academian of the Russian Academy of Medical Sciences L. A. Durnov¹. E-mail: klinderma@bk.ru. SPIN: 2645-4049. ORCID: 0000-0001-5911-553X

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
² Federal Children's Rehabilitation Center «Korablík» – structural division of the Russian Children's Clinical Hospital – branch of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Podolsk, Russia

Corresponding author: Sittigullina Adilya R. E-mail: rsittigullin@mail.ru

Для цитирования: Ситтигуллина А. Р., Харбедия В. Х., Бельшева Т. С. Отдаленные эффекты противоопухолевого лечения острого лимфобластного лейкоза. Медицинский алфавит. 2025; (26): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-41-48>

For citation: Sittigullina A. R., Kharbediya V. Kh., Belysheva T. S. Long-term effects of antitumor treatment of acute lymphoblastic leukemia. Medical alphabet. 2025; (26): 41–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-41-48>



Краткий обзор случаев метастазирования рака молочной железы в матку. Клинический случай

Г. Г. Хакимова^{1,2,3}, А. Н. Рахмонов¹, Ш. И. Эркинова¹, Ш. Г. Хакимова^{1,4}

¹ Кафедра онкологии, детской онкологии и паллиативной помощи Ташкентского государственного медицинского университета, Ташкент, Республика Узбекистан

² Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак молочной железы (РМЖ) может метастазировать во многие органы, но метастазы в матку встречаются редко. Метастазы РМЖ в матку могут появляться синхронно и метастазно, протекать бессимптомно или в виде аномального вагинального кровотечения. Лечение метастазов в матку обычно включает тотальную абдоминальную гистерэктомию с двусторонней сальпингоофорэктомией в сочетании с химиотерапией. Долгосрочный прогноз данного течения неясен, но исход преимущественно бывает неблагоприятным. В данной статье проведен анализ 60 пациенток, опубликованный в литературе за период с 2010 по июль 2024 г. по девяти переменным, включая: возраст; морфология рака молочной железы; лечение по раку молочной железы; распространение метастазов в матке; лечение; внетазовые отдаленные метастазы; выживаемость. В статье представлен клинический случай 53-летней пациентки, у которой обнаружили метастаз инвазивной протоковой карциномы молочной железы в тело матки. Пациентке выполнена циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками с последующим назначением гормонотерапии ингибиторами ароматазы (летразол).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, рак тела матки, метастазы в тело матки, инвазивная протоковая карцинома.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A brief overview of cases of breast cancer metastasis to the uterus. A clinical case

G. G. Khakimova^{1,2,3}, A. N. Rakhmonov¹, S. I. Erkinova¹, S. G. Khakimova^{1,4}

¹ Department of Oncology, Pediatric Oncology and Palliative Care of Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine at I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Breast cancer (BC) can metastasize to many organs, but metastases to the uterus are rare. Breast cancer metastases in the uterus can appear synchronously and metachronously, be asymptomatic or in the form of abnormal vaginal bleeding. Treatment of uterine metastases usually includes total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy in combination with chemotherapy. The long-term prognosis of this course is unclear, but the outcome is mostly unfavorable. This article analyzes 60 patients, published in the literature for the period from 2010 to July 2024, according to nine variables, including: age; morphology of breast cancer; treatment for breast cancer; spread of metastases in the uterus; treatment; out-of-phase distant metastases; survival. The article presents a clinical case of a 53-year-old patient who was diagnosed with metastasis of invasive ductal breast carcinoma into the uterine body. The patient underwent cytoreductive surgery to extirpate the uterus with appendages, followed by hormone therapy with aromatase inhibitors (letrozole).

KEYWORDS: breast cancer, cancer of the uterine body, metastases to the uterine body, invasive ductal carcinoma.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare that there are no conflicts.

Введение

Согласно статистическим данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2022 г. рак молочной железы занял второе место среди онкологических

заболеваний у обоих полов по количеству вновь выявленных случаев, составляя 11,6% (2,32 млн), уступая лишь раку легких (12,4%). В том же году от рака молочной железы скончались приблизительно 670 тыс. женщин [1].

Исследования показывают, что в 20–30% случаев это заболевание сопровождается развитием отдаленных метастазов, причем наиболее часто поражаются легкие, костная система, печень и головной мозг [2]. Однако метастазирование рака молочной железы в тело матки является значительно более редким явлением, встречающимся примерно в 3,8% случаев [3, 4].

Настоящая статья представляет собой систематический обзор зарегистрированных случаев метастазирования рака молочной железы в матку, сопровождаемый описанием собственного клинического наблюдения и детальным анализом морфологической картины опухоли.

Материалы и методы

Систематический поиск литературы осуществлялся с использованием электронных баз данных, включая PubMed, ResearchGate, Google Scholar, Semantic Scholar и Scopus. В качестве ключевых слов были выбраны «метастазы рака молочной железы», «метастазы в матку» и «метастазы в эндометрий». В исследование вошли только статьи, опубликованные на английском языке. С целью анализа актуальных данных временной диапазон поиска был ограничен периодом с 1999 по 2023 г.

Клинический случай

Больная Г., 1971 г.р., в апреле 2019 г. самостоятельно обнаружила образование в левой молочной железе. По месту жительства 29.04.2019 выполнено ультразвуковое исследование молочных желез: на границе наружных квадрантов гипоехогенное образование размером 15×16 мм с нечеткими контурами и неоднородной эхоструктурой. Маммография от 30.04.2019 выявила образование размером 17×21 мм в верхненаружном квадранте с множественными кластерными микрокальцинатами, окруженное инфильтративными тяжами, распространяющимися к ретромаммарной зоне. По данным гистологического исследования выполненной биопсии образования молочной железы от 03.05.2019 установлен инфильтративный рак молочной железы. Иммуногистохимическое исследование № 455–67 от 19.05.2019: рецептор эстрогена – 80%, рецептор прогестерона – 80%, Ki-67% – 50%, HER2neu – отр. (люминальный В, HER2 отр.). Состояние после комбинированного лечения (неoadъювантная полихимиотерапия (НАПХТ) по схеме эпирубин + циклофосфан (ЕС). Частичный ответ. Хирургическое

лечение в объеме: радикальная мастэктомия слева с одномоментной реконструкцией по типу ТДЛ лоскутом от 19.06.2019, адъювантная гормонотерапия антиэстрогенами (тамоксифен), гонадотропин релизинг гормоны (Золадекс). В марте 2024 г. больная обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на обильные кровотечения из половых путей и неприятные ощущения в области малого таза. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с контрастированием от 07.05.2024. в полости матки, в области перешейки, распространяясь в цервикальный канал, определяется неправильной формы объемное образование размерами 2,7×1,3×5,0 см. Структура его неоднородная с небольшими геморрагическими включениями. Дополнительно, в теле матки справа, интрамурально определяется неправильной формы неоднородное солидное образование размерами 9,0×8,4×8,2 см. Пациентке проведено диагностическое выскабливание полости матки. Патоморфологическое заключение № 168188 – аденокарцинома, G2. Иммуногистохимическое исследование № 17370: рецептор эстрогена (РЭ) – 5%; рецептор прогестерона (РП) – 0%, Ki-67% – 40%, HER2neu – отр., BRCA – отр. Решением консилиума на основании ациклического обильного кровотечения по жизненным показаниям 21.05.2024 выполнена циторедуктивная операция в объеме экстирпации матки с придатками. Патоморфологическое заключение № 17178/24 от 24.06.2024: метастаз инвазивной карциномы молочной железы в тело матки. Поражение эндометрия, миометрия, периметрия, цервикального канала, правого яичника и правой маточной трубы. При гистологическом исследовании отмечается массивная инфильтрация ткани миометрия неопластическими клетками, которые организованы в пласты, проникающие в окружающую стромальную ткань. Опухолевые клетки демонстрируют высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, гиперхромные ядра с четко выраженными крупными ядрышками. Цитоплазма обильная и эозинофильная, контуры клеток слабо выражены. Периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация выраженная, в просветах сосудов отмечается интраваскулярная инвазия опухолевыми клетками. Строма вокруг опухолевых клеток с десмопластической реакцией (рис. 1).

Иммуногистохимическое исследование № 173703 от 11.06.2024: РЭ – 5%, РП – 0%, HER2neu – отр., Ki-67 – 40%, Pax8 – отр., mammoglobin – положительный (рис. 2).

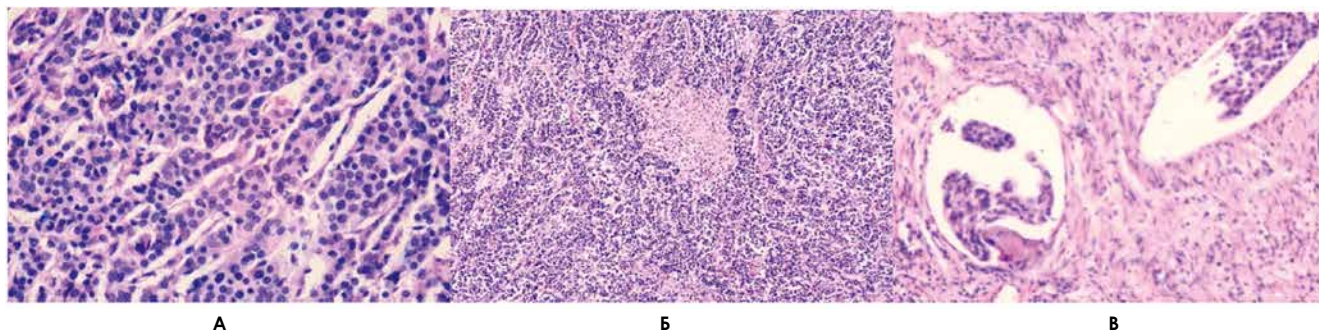


Рисунок 1. Микроскопическое описание метастаза инвазивной карциномы молочной железы в тело матки (гематксиллин + эозин). А – неопластические клетки с плохо очерченными контурами, имеющие заметные ядрышки и обильную цитоплазму (×400); Б – неоплазма с инфильтрацией ткани миометрия, отмечается очаг некроза опухоли (×200); В – опухолевые эмболы в кровеносных сосудах (×400)

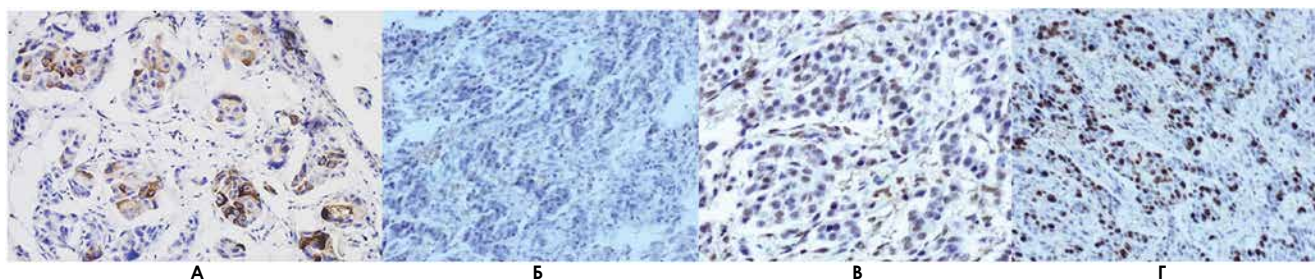


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование метастаза инвазивной карциномы молочной железы в тело матки. **А** – положительная мембранная экспрессия Mammaglobin (31A5) в опухолевых клетках (×200); **Б** – отрицательная экспрессия PAX8 (MRQ-50) (×200); **В** – положительная ядерная экспрессия anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) в опухолевых клетках (×200); **Г** – положительная ядерная экспрессия anti-Ki-67 (30–9) в опухолевых клетках (×200)

СК7 и Mammaglobin экспрессируются при карциноме молочной железы, наряду с отсутствием экспрессии PAX8 указывают на то, что опухоль не имеет характеристик, свойственных образованиям мюллеровой системы, что подтверждает метастатическое происхождение опухоли.

Пациентке назначена индукционная химиотерапия по схеме Паклитаксел + Карбоплатин АUC5 каждые 3 недели. Пациентке была назначена терапия Летрозолом (ингибитор ароматазы), которая продолжается по настоящее время (июнь 2025 г.). В настоящее время состояние пациентки расценивается как относительно удовлетворительное; функциональный статус соответствует 2 баллам по шкале ECOG.

Обсуждение

Начиная с обзора, проведенного Piura в 1999 г., и вплоть до июля 2024 г. нами был выполнен систематический поиск литературы в базах данных MEDLINE (доступ через PubMed) и Google Scholar. В качестве ключевых слов использовались «метастазы в матку», «метастазы в эндометрий» и «метастазы рака молочной железы в матку». В исследование включались исключительно случаи морфологически подтвержденного метастазирования рака молочной железы в матку. В ходе анализа были рассмотрены данные о 60 пациентках, большинство из которых описаны в форме клинических наблюдений, в то время как в восьми работах две пациентки рассматривались совместно [5–12] (табл.).

Таблица

Случаи метастазирования рака молочной железы в органы малого таза, описанные в литературе

Автор (ссылка)	Возраст	Гистология рака молочной железы	Лечение	Распространенность в малом тазу	Хирургическое лечение	Отдаленная распространенность	Общая выживаемость
Piura, 1999 [14]	58	Протоковый	T	Эндометрий, миометрий, шейка матки, влагалище	ЭМСП	Нет	9 мес ВБП
Horn, 2000 [15]	73	Протоковый	T	Эндометрий	ЭМСП	Нет	26 мес ВБП
Lambot, 2001 [9]	70	Протоковый	T	Полип эндометрия	ЭМСП	Нет	Неизвестно
Meydanli, 2002 [16]	51	Протоковый	T	Эндометрий, миометрий, фаллопиевы трубы	ЭМСП	Тазовые лимфатические узлы	Неизвестно
Houghton, 2003 [7]	62	Лобулярный	T	Полип эндометрия	ГП	Неизвестно	Неизвестно
Houghton, 2003 [7]	92	Лобулярный	T	Полип эндометрия	В	Неизвестно	Неизвестно
Alvarez, 2003 [17]	69	Лобулярный	T	Эндометрий	ГБ	Кости	Неизвестно
Famoriyo, 2004 [18]	78	Лобулярный	T	Эндометрий, шейка матки	ГБ	Неизвестно	Неизвестно
Acikalin, 2005 [19]	58	Протоковый	T	Полип эндометрия	ЭМСП	Нет	11 мес ВБП
Scopa, 2005 [10]	50	Лобулярный	T	Эндометрий, миометрий, шейка матки, яичники	ЭМСП	Нет	48 мес ОБ
Scopa, 2005 [10]	81	Лобулярный	Нет	Эндометрий, миометрий, шейка матки	ЭМСП	Нет	30 мес ОБ
Al-Brahim, 2005 [20]	53	Лобулярный	T	Полип эндометрия	В	Неизвестно	Не известно
Giordano, 2006 [9]	72	Лобулярный	Нет	Эндометрий, миометрий, яичники, шейка матки	ЭМСП	Нет	4 мес ВБП
Giordano, 2006 [9]	77	Лобулярный	Нет	Эндометрий	В	Неизвестно	2 мес ОБ
Erkanly, 2006 [21]	63	Лобулярный	A	Эндометрий, миометрий, шейка матки, яичники	ЭМСП	Тазовые лимфатические узлы	Неизвестно
Manipadam, 2008 [22]	70	Лобулярный	Нет	Полип эндометрия	ГП	Кости	Неизвестно
Aydin, 2008 [23]	60	Протоковый	T	Эндометрий	В	Кости, печень	2 мес ОБ
Aydin, 2008 [23]	38	Лобулярный	T, ГНРГ	Эндометрий, миометрий, шейка матки, влагалище, яичники	ЭМСП	Печень, брюшина	6 мес ОБ
Karvouni, 2009 [24]	51	Протоковый	Неизвестно	Эндометрий, шейка матки	В	Печень, кости	4 мес ОБ
Ustaalioglu, 2009 [25]	56	Лобулярный	A	Эндометрий, миометрий, шейка матки, яичники	ЭМСП	Неизвестно	Неизвестно

Продолжение таблицы

Hara, 2010 [26]	44	Лобулярный	A	Эндометрий	B	Костальная плевра	11 мес ОБ
D'Souza, 2010 [27]	44	Лобулярный	Нет	Эндометрий, шейка матки	B	Кости	Неизвестно
Hooker, 2011 [28]	83	Лобулярный	T	Полип эндометрия, вульва	ГП	Желудок, плевра, брюшина	12 мес ВБП
Komeda, 2012 [29]	59	Лобулярный	A	Эндометрий	B	Нет	13 мес ОБ
Ertas, 2012 [30]	54	Лобулярный	Нет	Эндометрий, миометрий	ЭмСП	Брюшина, лимфатические узлы	Неизвестно
Aksahin, 2013 [31]	45	Лобулярный	T	Эндометрий, яичник	ЭмСП	Нет	9 мес ВБП
Binstock, 2013 [32]	43	Протоковый	T	Эндометрий, миометрий, шейка матки, яичники	ЭмСП	Кости, печень, брюшина	5 мес ОБ
Huo, 2015 [33]	66	Протоковый	Нет	Эндометрий, миометрий	ЭмСП	Нет	Неизвестно
Toyoshima, 2015 [34]	62	Лобулярный	Нет	Эндометрий, миометрий	ЭмСП	Нет	Неизвестно
Bezpalco, 2015 [35]	47	Лобулярный	Нет	Эндометрий	B	Кости, желчный пузырь, брюшина	1 мес ОБ
Moey, 2016 [36]	49	Протоковый	T	Эндометрий, миометрий, брюшина	ЭмСП	Печень	Неизвестно
Martinez, 2016 [11]	40	Лобулярный	T	Полип эндометрия	ГБ	Кости, орбита	Неизвестно
Martinez, 2016 [11]	48	Лобулярный	T	Эндометрий, миометрий, яичник	ЭмСП	Нет	Неизвестно
Akhtar, 2017 [8]	42	Протоковый	Нет	Эндометрий, яичник	ЭмСП	Подмышечные лимфатические узлы	12 мес ВБП
Akhtar, 2017 [8]	62	Лобулярный	Нет	Эндометрий, шейка матки	B	Подмышечные лимфатические узлы	Неизвестно
Razia, 2017 [37]	58	Лобулярный	Нет	Полип, миома эндометрия, шейка матки	ЭмСП	Нет	24 мес ВБП
Trihia, 2017 [38]	82	Лобулярный	Нет	Эндометрий, миометрий, брюшина	ЭмСП	Неизвестно	Неизвестно
Hajal, 2017 [39]	65	Лобулярный	T	Эндометрий	B	Кости	Неизвестно
Chupryna, 2017 [40]	56	Лобулярный	Нет	Эндометрий, миометрий, шейка матки, яичники	ЭмСП	Нет	Неизвестно
Akinpeloye, 2017 [12]	47	Лобулярный	A	Эндометрий	B	Кости	2 мес ОБ
Akinpeloye, 2017 [12]	59	Лобулярный	Э	Эндометрий	B	Неизвестно	Неизвестно
Rahmani, 2018 [41]	51	Протоковый	Нет	Эндометрий	B	Кости	8 мес ВБП
Briki, 2018 [6]	50	Лобулярный	T	Эндометрий, миометрий	ЭмСП	Нет	Неизвестно
Briki, 2018 [6]	67	Протоковый	T	Эндометрий, миометрий	ЭмСП	Кости	Неизвестно
Berger, 2018 [42]	70	Лобулярный	ХТ	Эндометрий, миометрий, яичник	ЭмСП	Кости	9 мес ВБП
Markes, 2019 [43]	86	Лобулярный	Нет	Эндометрий	B	Неизвестно	Неизвестно
Gomes, 2020 [44]	69	Лобулярный	T	Эндометрий	B	Нет	Неизвестно
Arif, 2020 [45]	55	Лобулярный	Нет	Полип эндометрия	ЭмСП	Нет	12 мес ВБП
Choi, 2020 [5]	60	Лобулярный	Неизвестно	Эндометрий	B	Кости, печень	Неизвестно
Choi, 2020 [5]	47	Протоковый	Неизвестно	Эндометрий	B	Легкие, подмышечные лимфатические узлы, волосистая часть головы	Неизвестно
Farkas, 2020 [46]	47	Протоковый	T	Эндометрий, миометрий, шейка матки	ЭмСП	Кости, мозг	Неизвестно
Danolic, 2020 [47]	55	Лобулярный	A	Эндометрий	B	Кости	Неизвестно
Azhar, 2021 [48]	49	Протоковый	T	Эндометрий, миометрий	ЭмСП	Нет	6 мес ВБП
Awazu, 2021 [49]	66	Лобулярный	Нет	Эндометрий, миометрий, яичники, шейка матки	ЭмСП	Кости, брюшина	32 мес ВБП
Keong, 2022 году [50]	61	Лобулярный	T	Полип эндометрия	ГБ	Неизвестно	Неизвестно
Kong, 2022 [51]	64	Лобулярный	ХТ	Эндометрий, миометрий, яичники	ЭмСП	Кости, лимфатические узлы	18 мес ОБ
Gaspar, 2022 [52]	62	Протоковый	Нет	Эндометрий	ГП	Легкие, печень, кости, лимфатические узлы	Неизвестно
Landolfo, 2021 [53]	52	Протоковый	ХТ	Эндометрий	M	Нет	Неизвестно
Gruti, 2023 [54]	59	Лобулярный	T	Эндометрий		Кости	4 мес ОБ
Zhang L., 2024 [55]	64	Протоковый	ХТ	Шейка матки, влагалище		Пищевод, лимфатические узлы	Неизвестно

Примечание. T – тамоксифен; A – анастрозол; ГнРГ – гонадотропин-релизинг гормоны; A – летрозол; Э – экземестан; ХТ – химиотерапия; ЭмСП – экстирпация матки с придатками; ГП – гистероскопическая полипэктомия; ГБ – гистероскопическая биопсия; B – выскабливание; M – миомэктомия; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОБ – общая выживаемость.

Обзор имеющихся литературных данных свидетельствует о том, что метастатическое поражение шейки матки при раке молочной железы встречается крайне редко. Одной из возможных причин является анатомо-гистологическая особенность органа: небольшие размеры, выраженная фиброзная структура, относительно ограниченное кровоснабжение и развитая лимфатическая система, что, вероятно, делает шейку матки менее уязвимой для метастазирования.

Клинически у большинства пациенток с метастазами рака молочной железы в матку наблюдаются аномальные маточные кровотечения (АМК) и боли в нижней части живота. В связи с этим появление АМК у женщин с онкологическим анамнезом требует особого внимания со стороны врача для исключения метастатического поражения половых органов. Гинекологи, планирующие лапароскопическое вмешательство у таких пациенток, должны рассмотреть возможность лапаротомии с лимфатической диссекцией вместо лапароскопии, даже если опухоль предварительно расценивается как доброкачественная. Это связано с тем, что тактика лечения первичных и метастатических опухолей шейки матки существенно различается, что делает точную дифференциальную диагностику крайне важной.

Определяющую роль в дифференциации играет иммуногистохимическое исследование (ИГХ). Цитокератин 7 (СК7), относящийся к кератинам II типа, связан с неороговевающим эпителием. В некоторых случаях рака шейки матки наблюдается экспрессия СК7+/СК20+, тогда как иммунопрофиль СК7+/СК20– может быть характерен для опухолей молочной железы, шейки матки и эндометрия [13]. В данном клиническом случае выявлено окрашивание СК7+/СК20–.

При неизвестном первичном очаге опухоли дополнительные маркеры могут способствовать уточнению диагноза. В частности, экспрессия GATA3 (транскрипционного фактора), маммаглобина (лактоглобулина) и GCDP15 (жидкого белка гигантской кистозной болезни) является характерной для опухолей молочной железы. В данном случае иммуногистохимический анализ выявил экспрессию маммаглобина (индивидуальный +) и отсутствие экспрессии PAX8 (–), что позволило подтвердить окончательный диагноз.

Таким образом, пациентки, перенесшие рак молочной железы, нуждаются в регулярном гинекологическом наблюдении. Это обусловлено несколькими факторами. Во-первых, онкологические заболевания молочной железы, эндометрия и яичников имеют общий генетический фон, что увеличивает риск развития злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Во-вторых, терапия тамоксифеном, широко применяемая при лечении рака молочной железы, оказывает влияние на эстрогеновые рецепторы как в эндометрии, так и в гипоталамо-гипофизарной системе, что требует особого контроля у женщин как в пременопаузе, так и в постменопаузе. Эти данные подтверждают необходимость регулярных гинекологических осмотров.

Аномальные маточные кровотечения (АМК) являются наиболее распространенным симптомом, требующим немедленного обращения к гинекологу. В ходе анализа

установлено, что у 49 из 60 пациенток (81,7%) именно АМК были первым клиническим проявлением метастатического поражения эндометрия. Среди 11 бессимптомных женщин биопсия эндометрия была выполнена у 8 пациенток вследствие выявленного при рутинном трансвагинальном ультразвуковом исследовании (ТВУ) увеличения толщины эндометрия [11, 15, 19, 21, 31, 39, 51, 52]. У двух пациенток показанием послужили значительные размеры матки [31, 34], а в одном случае – усиленный сигнал матки, обнаруженный при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) [27].

В 10 из 60 случаев (16,7%) информация о наличии метастатического поражения за пределами малого таза отсутствовала. Однако у 32 из 50 пациенток, для которых были доступны данные (64%), метастазирование в матку носило синхронный характер и сопровождалось поражением одного или нескольких других органов.

Средняя ВБП при метастазировании рака молочной железы в эндометрий составила 13 нед. К сожалению, у 26 из 60 пациенток (43,3%) заболевание прогрессировало, приводя к летальному исходу. Важно отметить, что 32 из 60 пациенток (53,3%) в послеоперационном периоде получали антиэстрогенную терапию, в том числе тамоксифен. Доказано, что тамоксифен способен стимулировать развитие пролиферативных процессов в эндометрии, включая рост эндометриальных полипов [56].

Метастазы рака молочной железы, ограниченные эндометриальным полипом, были выявлены у 9 из 60 пациенток (15%), причем 7 из них принимали тамоксифен [7, 11, 17, 19, 20, 50]. Возможно, ангиогенетическое действие тамоксифена в эндометрии, а также усиленное кровоснабжение, связанное с ростом полипа, создают благоприятные условия для имплантации опухолевых клеток [57, 58]. Тем не менее метастатическое поражение эндометрия наблюдалось и у женщин с полипами, не связанными с приемом тамоксифена [59, 60].

В отличие от рака эндометрия, при котором опухолевые клетки первоначально поражают железистый эпителий, метастазы рака молочной железы в эндометрий чаще всего инфильтрируют строму. Мы надеемся, что представленный клинический случай и обзор литературы, посвященный метастазированию рака молочной железы в матку, послужат основой для совершенствования подходов к диагностике и улучшения показателей выживаемости данной группы пациенток.

Заключение

У пациенток с перенесенным раком молочной железы необходимо проведение регулярного гинекологического наблюдения, особенно при наличии аномальных маточных кровотечений. Диагностический алгоритм должен включать цитологическое исследование, кольпоскопию, а также патоморфологическую оценку биопсийного материала. При обнаружении аденокарциномы в гистологическом исследовании целесообразно выполнение иммуногистохимического анализа с целью исключения метастатического характера новообразования, как это было выявлено в описанном клиническом случае. Следует также отметить, что инвазивный дольковый

рак молочной железы характеризуется менее благоприятным прогнозом по сравнению с протоковым и имеет тенденцию к метастазированию в атипичные локализации, включая органы желудочно-кишечного тракта, серозные оболочки, яичники и органы малого таза, в том числе матку.

Список литературы / References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun; 74 (3): 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38572751.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021, May; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer.* 1982 Nov 15; 50 (10): 2163–9. DOI: 10.1002/1097-0142(198211)50:10<2163::aid-cnrcr2820501032>3.0.co;2-f. PMID: 7127256.
- Piura B, Yanai-Inbar I, Rabinovich A, Zalmanov S, Goldstein J. Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Mar; 83 (1): 57–61. DOI: 10.1016/s0301-2115 (98) 00268-1. PMID: 10221611.
- Choi S, Joo JW, Do SI, Kim HS. Endometrium-Limited Metastasis of Extragenital Malignancies: A Challenge in the Diagnosis of Endometrial Curettage Specimens. *Diagnostics (Basel).* 2020 Mar 10; 10 (3): 150. DOI: 10.3390/diagnostics10030150. PMID: 32164210; PMCID: PMC7151118.
- Briki R, Cherif O, Bannour B, Hidar S, Boughizane S, Khairi H. Uncommon metastases of invasive lobular breast cancer to the endometrium: a report of two cases and review of the literature. *Pan Afr Med J.* 2018 Aug 9; 30: 268. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.268.16208. PMID: 30637053; PMCID: PMC6317397.
- Garuti G, Sagrada PF, Mirra M, Marrazzo E, Migliaccio S, et al. Breast cancer metastasis to endometrium: Case report and up-date of literature. *J Gynecol Res Obstet.* 2023; 9 (1): 020–028. DOI: 10.17352/jgro.000121
- Akhtar A, Ratra A, Puckett Y, Sheikh AB, Ronaghan CA. Synchronous Uterine Metastases from Breast Cancer: Case Study and Literature Review. *Cureus.* 2017 Nov 13; 9 (11): e1840. DOI: 10.7759/cureus.1840. PMID: 29344435; PMCID: PMC5766353.
- Giordano G, Gnetti L, Ricci R, Merisio C, Melpignano M. Metastatic extragenital neoplasms to the uterus: a clinicopathologic study of four cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2006 Jan-Feb; 16 Suppl 1: 433–8. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00235.x. PMID: 16515640.
- Scopa CD, Aletra C, Lifschitz-Mercer B, Czernobilsky B. Metastases of breast carcinoma to the uterus. Report of two cases, one harboring a primary endometrioid carcinoma, with review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2005 Feb; 96 (2): 543–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.09.064. PMID: 15661249.
- Martinez MR, Marazuela MA, Vallejo MR, Bernabeu RA, Medina TP. Metastasis of lobular breast cancer to endometrial polyps with and without the presence of vaginal bleeding. *Int J Gynecol Obstet.* 2016 Jul; 134 (1): 101–2. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.01.005. Epub 2016 Mar 11. PMID: 27045079.
- Akinpeloye A, Satti M, Congdon D, Boike G. Breast Cancer Masquerades as an Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol Cases Rev.* 2017; 4: 103. doi.org/10.23937/2377-9004/1410103
- Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Ronnett BM. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006 Sep; 30 (9): 1130–9. DOI: 10.1097/01.pas.0000213281.43036.bb. PMID: 16931958.
- Piura B, Yanai-Inbar I, Rabinovich A, Zalmanov S, Goldstein J. Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Mar; 83 (1): 57–61. DOI: 10.1016/s0301-2115 (98) 00268-1. PMID: 10221611.
- Horn LC, Einkenkel J, Baier D. Endometrial metastasis from breast cancer in a patient receiving tamoxifen therapy. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50 (2): 136–8. DOI: 10.1159/000010299. PMID: 10965200.
- Meydanli MM, Karadag N, Ataoglu O, Kafkasli A. Uterine metastasis from infiltrating ductal carcinoma of breast in a patient receiving tamoxifen. *Breast.* 2002 Aug; 11 (4): 353–6. DOI: 10.1054/brst.2002.0447. PMID: 14965695.
- Alvarez C, Ortiz-Rey JA, Estévez F, de la Fuente A. Metastatic lobular breast carcinoma to an endometrial polyp diagnosed by hysteroscopic biopsy. *Obstet Gynecol.* 2003 Nov; 102 (5 Pt 2): 1149–51. PMID: 14607038.
- Famiryo A, Sawant S, Banfield PJ. Abnormal uterine bleeding as a presentation of metastatic breast disease in a patient with advanced breast cancer on tamoxifen therapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004 Nov; 270 (3): 192–3. DOI: 10.1007/s00404-003-0500-2. Epub 2004 Jan 20. PMID: 14735373.
- Acikalin MF, Oner U, Tekin B, Yavuz E, Cengiz O. Metastasis from breast carcinoma to a tamoxifen-related endometrial polyp. *Gynecol Oncol.* 2005 Jun; 97 (3): 946–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.03.019. PMID: 15896832.
- Al-Brahim N, Elavathil LJ. Metastatic breast lobular carcinoma to tamoxifen-associated endometrial polyp: case report and literature review. *Ann Diagn Pathol.* 2005 Jun; 9 (3): 166–8. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2005.03.003. PMID: 15944961.
- Erkanli S, Kayaselcuk F, Kusu E, Bolat F, Sakalli H, Haberal A. Lobular carcinoma of the breast metastatic to the uterus in a patient under adjuvant anastrozole therapy. *Breast.* 2006 Aug; 15 (4): 558–61. DOI: 10.1016/j.breast.2005.10.008. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16311034.
- Manipadom MT, Walter NM, Selvamani B. Lobular carcinoma metastasis to endometrial polyp unrelated to tamoxifen. Report of a case and review of the literature. *APMIS.* 2008 Jun; 116 (6): 538–40. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00940.x. PMID: 18754330.
- Aytekin A, Bilgetekin I, Ciltas A, Ogut B, Coskun U, Benekli M. Lobular breast cancer metastasis to uterus during adjuvant tamoxifen treatment: A case report and review of the literature. *J Cancer Res Ther.* 2018 Jul-Sep; 14 (5): 1135–1137. DOI: 10.4103/0973-1882.187235. PMID: 30197363.
- Karvouni E, Papakonstantinou K, Dimopoulou C, Kairi-Vassiliadou E, Hasiakos D, Gennatas CG, Kondi-Paphiti A. Abnormal uterine bleeding as a presentation of metastatic breast disease in a patient with advanced breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Feb; 279 (2): 199–201. DOI: 10.1007/s00404-008-0665-9. Epub 2008 May 10. PMID: 18470523.
- Ustaoglu BB, Bilici A, Seker M, Salman T, Gumus M, Barisk NO, Salepci T, Yaylaci M. Metastasis of lobular breast carcinoma to the uterus in a patient under anastrozole therapy. *Onkologie.* 2009 Jul; 32 (7): 424–6. DOI: 10.1159/000218367. Epub 2009 Jun 20. PMID: 19556822.
- Hara F, Kiyoto S, Takabatake D, Takashima S, Aogi K, Ohsumi S, Teramoto N, Nishimura R, Takashima S. Endometrial Metastasis from Breast Cancer during Adjuvant Endocrine Therapy. *Case Rep Oncol.* 2010 Apr 29; 3 (2): 137–141. DOI: 10.1159/000313921. PMID: 20740186; PMCID: PMC2919989.
- D'souza MM, Sharma R, Tripathi M, Saw SK, Anand A, Singh D, Mondal A. Cervical and uterine metastasis from carcinoma of breast diagnosed by PET/CT: an unusual presentation. *Clin Nucl Med.* 2010 Oct; 35 (10): 820–3. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181ef0b1b. PMID: 20838299.
- Hooker AB, Radder CM, van de Wiel B, Geenen MM. Metastasis from breast cancer to an endometrial polyp: treatment options and follow-up. Report of a case and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011; 32 (2): 228–30. PMID: 21614926.
- Komeda S, Furukawa N, Kasai T, Washida A, Kobayashi H. Uterine metastasis of lobular breast cancer during adjuvant letrozole therapy. *Gynecol Case Reports.* 2012; 33: 100–101. DOI: 10.3109/01443615.2012.721407.
- Ertas IE, Sayhan S, Karagoz G, Yildirim Y. Signet-ring cell carcinoma of the breast with uterine metastasis treated with extensive cytoreductive surgery: a case report and brief review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Jun; 38 (6): 948–52. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01807.x. Epub 2012 Apr 9. PMID: 22486859.
- Aksahin A, Colak D, Gureli M, Aykas F, Mutlu H. Endometrial metastases in breast cancer: a rare event. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Jun; 287 (6): 1273–5. DOI: 10.1007/s00404-012-2651-5. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23197253.
- Binstock A, Smith AL, Olawaiye AB. Recurrent breast carcinoma presenting as postmenopausal vaginal bleeding: A case report. *Gynecol Oncol Rep.* 2013 Jun 24; 10: 38–40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.003. PMID: 26096920; PMCID: PMC458745.
- Huo Z, Gao Y, Zuo W, Zheng G, Kong R. Metastases of basal-like breast invasive ductal carcinoma to the endometrium: A case report and review of the literature. *Thorac Cancer.* 2015 Jul; 6 (4): 548–52. DOI: 10.1111/1759-7714.12195. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26273414; PMCID: PMC4511337.
- Toyoshima M, Iwahashi H, Shima T, Hayasaka A, Kudo T, Makino H, Igeta S, Matsuura R, Ishigaki N, Akagi K, Sakurada J, Suzuki H, Yoshinaga K. Solitary uterine metastasis of invasive lobular carcinoma after adjuvant endocrine therapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2015 Feb 14; 9: 47. DOI: 10.1186/s13256-014-0511-6. PMID: 25881005; PMCID: PMC4351848.
- Bezpaloka K, Mohamed MA, Mercer L, McCann M, Elghawry K, Wilson K. Concomitant endometrial and gallbladder metastasis in advanced multiple metastatic invasive lobular carcinoma of the breast: A rare case report. *Int J Surg Case Rep.* 2015; 14: 141–5. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.07.036. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26275738; PMCID: PMC4573862.
- Moey MY, Hassan OA, Papageorgiou CN, Schnepf SL, Hoff JT. The potential role of HER2 upregulation in metastatic breast cancer to the uterus: a case report. *Clin Case Rep.* 2016 Aug 23; 4 (10): 928–934. DOI: 10.1002/ccr3.602. PMID: 27761241; PMCID: PMC5054465.
- Razia S, Nakayama K, Tsukao M, Nakamura K, Ishikawa M, Ishibashi T, Ishikawa N, Sanuki K, Yamashita H, Ono R, Hassain MM, Minamoto T, Kyo S. Metastasis of breast cancer to an endometrial polyp, the cervix and a leiomyoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2017 Oct; 14 (4): 4585–4592. DOI: 10.3892/ol.2017.6822. Epub 2017 Aug 24. PMID: 29085457; PMCID: PMC5649554.
- Trihita HJ, Gavresca T, Novkovic N, Vargias G. Lobular carcinoma metastasis to endometrial polyps 19 years after primary diagnosis: a report of an exceptional case. *J Clin Obstet Gynecol Infertil.* 2017; 1: 1019.
- Hajal E, Dabaji E, Kassem M, Snaifer E, Ghandour F. Endometrial metastasis from a breast carcinoma simulating a primary uterine malignancy. *J Adenocarcinoma.* 2017; 2: 1. DOI: 10.21767/2572-309x.100016
- Chupryna E, Ganovska A, Kirilova I, Kovachev S, Baytchev G. Endometrial and cervical metastases leading to the diagnosis of a primary breast cancer: a case report. *Int J Surg Med.* 2017; 3: 253–256. DOI: 10.5455/ijsm.endometrial-and-cervical-metastases-primary-breast-cancer
- Rahmani M, Nili F, Tabibian E. Endometrial Metastasis from Ductal Breast Carcinoma: A Case Report with Literature Review. *Am J Case Rep.* 2018 Apr 27; 19: 494–499. DOI: 10.12659/AJCR.907638. PMID: 29700276; PMCID: PMC5944400.
- Berger AA, Matrai CE, Cigler T, Frey MK. Palliative hysterectomy for vaginal bleeding from breast cancer metastatic to the uterus. *Ecanermedicalsociety.* 2018 Feb 14; 12: 811. DOI: 10.3332/ecancer.2018.811. PMID: 29515652; PMCID: PMC5834314.
- Franco-Márquez R, Torres-Gaytán AG, Narro-Martínez MA, Carrasco-Chapa A, Núñez BG, Boland-Rodríguez E. Metastasis of Breast Lobular Carcinoma to Endometrium Presenting as Recurrent Abnormal Uterine Bleeding: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Pathol.* 2019 Feb 24; 2019: 5357194. DOI: 10.1155/2019/5357194. PMID: 30918738; PMCID: PMC6409063.
- Gomez M, Whitting K, Naous R. Lobular breast carcinoma metastatic to the endometrium in a patient under tamoxifen therapy: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020 Feb 16; 8: 2050313X20907208. DOI: 10.1177/2050313X20907208. PMID: 32110411; PMCID: PMC7026837.
- Arif SH, Mohammed AA, Mohammed FR. Metastatic invasive lobular carcinoma of the breast to the endometrium presenting with abnormal uterine bleeding: Case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Feb 3; 51: 41–43. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.01.008. PMID: 32071717; PMCID: PMC7015833.
- Farkas A, Rigney D, Shenoy V, Nutter K. Breast cancer metastasis to endometrium. *Appl Radiol.* 2020; 49: 52–53.
- Danolic D, Marcelic L, Alvir I, Mamic I, Sunjar L, Rendic-Miocevic Z, Puljiz M. Rare case of invasive lobular breast cancer metastasis to the endometrium. *Lib Oncol.* 2020; 48: 116–118. DOI: 10.20471/LJO.2020.48.02-03
- Azhar M, Hamdani SAM, Ifkhar H, Ahmad W, Mushtaq S, Kalsoom Awan UE. An Unusual Occurrence of Uterine Metastases in a Case of Invasive Ductal Breast Carcinoma. *Cureus.* 2021 Nov 22; 13 (11): e19820. DOI: 10.7759/cureus.19820. PMID: 34963837; PMCID: PMC8695695.
- Awazu Y, Fukuda T, Imai K, Yamauchi M, Kasai M, Ichimura T, Yasui T, Sumi T. Uterine metastasis of lobular breast carcinoma under tamoxifen therapy: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2021 Dec; 15 (6): 266. DOI: 10.3892/mco.2021.2428. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34777802; PMCID: PMC8581738.
- Keong CP, Kong LS, Ali RM, Hussin H. Diagnostic pitfalls of metastatic lobular breast carcinoma to the endometrium in a patient on longstanding tamoxifen therapy. *Mal J Med Health Sci.* 2022; 18: 137–139. DOI: 10.47836/mjms18.21.23
- Kong D, Dong X, Qin P, Sun D, Zhang Z, Zhang Y, Hao F, Wang M. Asymptomatic uterine metastasis of breast cancer: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022 Oct 14; 101 (41): e31061. DOI: 10.1097/MD.00000000000031061. PMID: 36254025; PMCID: PMC9575808.
- Gaspard NG, De Marchi Triglia R, Laguna Benedetti-Pinto C, Yela DA. Case report: ductal breast cancer with endometrial metastases. *Reports in Gynecol Surg.* 2022; 5: 38–40. DOI: 0.36959/909/471
- Landolfo C, Musone M, Catinella V, Tralongo P, Pozzati F, Quagliozzi L, Bertoldo V, Muratore M, Paris I, and Testa A. A rare case of uterine metastasis from breast cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021; 58: 100–100. <https://doi.org/10.1002/ug.24048>
- Zhang Y, Wen Y, Huang M, An J. Cervical metastasis of breast cancer: A case report and literature review. *Medicine* 2024; 103: 32 (e39275). Received: 20 May 2024 / Received in final form: 17 July 2024 / Accepted: 23 July 2024 <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000039275>

55. Endometriosis Initiative Group. A Call for New Theories on the Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2024 May; 31 (5): 371–377. DOI: 10.1016/j.jmig.2024.02.004. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38365066.
56. Hague S, Manek S, Oehler MK, MacKenzie IZ, Bicknell R, Rees MC. Tamoxifen induction of angiogenic factor expression in endometrium. *Br J Cancer*. 2002 Mar 4; 86 (5): 761–7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600157. PMID: 11875740; PMCID: PMC2375303.
57. Helgestam M, Andersson H, Stavreus-Evers A, Brittebo E, Olovsson M. Tamoxifen modulates cell migration and expression of angiogenesis-related genes in human endometrial endothelial cells. *Am J Pathol*. 2012 Jun; 180 (6): 2527–35. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.02.026. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22531128.
58. Arif SH, Mohammed AA, Mohammed FR. Metastatic invasive lobular carcinoma of the breast to the endometrium presenting with abnormal uterine bleeding: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Feb 3; 51: 41–43. DOI: 10.1016/j.amsu.2020.01.008. PMID: 32071717; PMCID: PMC7015833.
59. Manipadam MT, Walter NM, Selvamani B. Lobular carcinoma metastasis to endometrial polyp unrelated to tamoxifen. Report of a case and review of the literature. *APMIS*. 2008 Jun; 116 (6): 538–40. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00940.x. PMID: 18754330.

Статья поступила / Received: 21.04.2025
Получена после рецензирования / Revised: 08.10.2025
Принята в печать / Accepted: 10.10.2025

Сведения об авторах

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии¹, зав. отделением химиотерапии², ассистент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии³. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429
Рахмонов Акбар Нодирович, студент педиатрического дела¹. E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com. ORCID: 0009-0001-9532-0626
Эркинова Ширин Искандаровна, студентка лечебного дела¹. E-mail: sirinerkinova@gmail.com. ORCID: 0009-0001-7904-6989
Хакимова Шахноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии¹, стажер отделения реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи⁴. E-mail: shahnoz_khakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

About authors

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Children's Oncology¹, head of the Chemotherapy Dept², Assistant of the Dept of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery³. E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429
Rakhmonov Akbar N., student of paediatrics¹. E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com. ORCID: 0009-0001-9532-0626
Erkinova Shirin I., medical student¹. E-mail: sirinerkinova@gmail.com. ORCID: 0009-0001-7904-6989
Khakimova Shakhnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Paediatric Oncology¹, trainee of the Dept of Reconstructive Plastic Surgery of Breast and Skin⁴. E-mail: shahnoz_khakimova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9491-0413

- ¹ Кафедра онкологии, детской онкологии и палиативной помощи Ташкентского государственного медицинского университета, Ташкент, Республика Узбекистан
² Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкент, Республика Узбекистан
³ Кафедра онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

- ¹ Department of Oncology, Pediatric Oncology and Palliative Care of Tashkent State Medical University Tashkent, Republic of Uzbekistan
² Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan
³ Department of Oncology, Radiotherapy and Reconstructive Surgery of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia
⁴ P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

Автор для переписки: Рахмонов Акбар Нодирович.
E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com

Corresponding author: Rakhmonov Akbar N. E-mail: akbarrahmonov0112@gmail.com

Для цитирования: Хакимова Г.Г., Рахмонов А.Н., Эркинова Ш.И., Хакимова Ш.Г. Краткий обзор случаев метастазирования рака молочной железы в матку. Клинический случай. Медицинский алфавит. 2025; (26): 49–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-49-55>

For citation: Khakimova G.G., Rakhmonov A.N., Erkinova Sh.I., Khakimova Sh.G. A brief overview of cases of breast cancer metastasis to the uterus. A clinical case. Medical alphabet. 2025; (26): 49–55. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-49-55>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-26-55-60

Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии у пациентов с BRCA1/2-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы

Э.В. Янгирова¹, Е.И. Коваленко¹, Я.А. Жуликов¹, В.А. Федько¹, А.К. Новиков¹, Т.А. Титова¹, А.М. Строганова¹, Т.С. Лисица¹, Е.В. Артамонова^{1,2,3}

- 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 (Пироговский университет), Москва, Россия
³ ФДО ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. BRCA-статус представляет интерес как предиктивный маркер и при проведении неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Целью проведения НАХТ при тройном негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) является достижение полной патоморфологической регрессии (pCR), что ассоциируется с достоверным увеличением бессобытийной, общей выживаемости и влияет на дальнейшую тактику лечения. Отсутствие выраженного патоморфологического ответа после проведенной НАХТ требует назначения постнеоадьювантной терапии. Несмотря на большое число исследований, оптимальный режим НАХТ для пациентов с BRCA мутацией и ТНРМЖ до сих пор не определен.

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ ТНРМЖ (4ddAC, затем 12 PCb) у носителей мутации BRCA1/2 по частоте pCR и системе RCB и определение предиктивных факторов эффективности данного режима.
Материалы и методы. В данное проспективное исследование были включены 103 пациентки с gBRCA1,2-ассоциированным ТНРМЖ II–III стадий, получавшие дозо-уплотненные платиносодержащие режимы НАХТ с января 2018 по декабрь 2024 года. 41,7% пациенток имели III стадию заболевания, 26,2% – поражение лимфоузлов уровня N2–3.

Результаты. Частота pCR составила 63,1 % (n=65), прогрессирование заболевания наблюдалось у 7,8 % (n=8). При операбельном раке частота pCR составила 63,5%, при местнораспространенном неоперабельном – 62,5%. Наиболее частой герминальной мутацией в генах BRCA1/2 являлась мутация BRCA1 c.5266dup – 53,4 % (n=55). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 30 % (n=31), частые – 70 %, выявленные с помощью ПЦР. У больных с частыми мутациями частота pCR составила 70,8 %, а при редких мутациях – 45,2 %. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая нейтропения III–IV степени – у 34 (33 %). Редукция дозы выполнялась только в связи с развитием нежелательных явлений II–III степени. Единственным фактором, ассоциированным с достоверным увеличением частоты pCR, было наличие частых герминальных мутаций в генах BRCA1/2 (p=0,027).

Выводы. Дозоинтенсивная НАХТ с включением антрациклинов, таксанов и препаратов платины позволяет достичь высокой частоты pCR у больных BRCA1/2-ассоциированным ТНПМЖ II–III стадий, особенно при частых мутациях. Наличие остаточной опухоли после проведения полного объема НАХТ является показанием для назначения адъювантной таргетной терапии олапарибом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неоадъювантная химиотерапия, тройной негативный рак молочной железы, BRCA1/2, дозоуплотненные режимы химиотерапии, препараты платины, полный патоморфологический регресс.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of dose-dense platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with BRCA1/2-associated operable and locally advanced triple-negative breast cancer

E. V. Yangirova¹, E. I. Kovalenko¹, Ya. A. Zhulikov¹, V. A. Fedko¹, A. K. Novikov¹, T. A. Titova¹, A. M. Stroganova¹, T. S. Lisitsa¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹ N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. BRCA status is of interest as a predictive marker in the context of neoadjuvant chemotherapy (NACT). The goal of NACT in triple-negative breast cancer (TNBC) is to achieve a pathologic complete response (pCR), which is associated with a significant improvement in event-free and overall survival, and it influences further treatment strategy. The absence of a pronounced pathological response after NACT requires the administration of post-neoadjuvant therapy. Despite numerous studies, the optimal NACT regimen for this group of patients has not yet been determined.

Objective. To evaluate the efficacy and tolerability of dose-dense platinum-based NACT (4 ddAC followed by 12 PCb) in patients with BRCA1/2-mutated TNBC in terms of pCR rate and Residual Cancer Burden (RCB) score, and to identify predictive factors of treatment efficacy.

Materials and Methods. This prospective study included 103 patients with gBRCA1/2-associated stage II–III TNBC who received dose-dense platinum-based NACT between January 2018 and December 2024. Among them, 41.7 % had stage III disease and 26.2 % had lymph node involvement at levels N2–3.

Results. The overall pCR rate was 63.1 % (n=65), while disease progression was observed in 7.8 % (n=8). In operable cases, the pCR rate was 63.5 %, and in locally advanced inoperable cases, it was 62.5 %. The most common germline mutation in BRCA1/2 genes was BRCA1 c.5266dup, found in 53.4 % (n=55) of cases. Rare mutations detected by NGS accounted for 30 % (n=31), while common mutations identified by PCR comprised 70 %. Among patients with common mutations, the pCR rate was 70.8 %, compared to 45.2 % in those with rare mutations. The most frequent type of toxicity was hematologic: grade III–IV neutropenia occurred in 33 % (n=34). Dose reduction was performed only in cases of grade II–III adverse events. The only factor significantly associated with higher pCR rate was the presence of common germline BRCA1/2 mutations (p=0.027).

Conclusions. Dose-dense NACT including anthracyclines, taxanes, and platinum agents achieves a high rate of pCR in patients with gBRCA1/2-associated stage II–III TNBC, particularly in those with common mutations. The presence of residual tumor after the full course of NACT indicates the need for personalized adjuvant targeted therapy with olaparib.

KEYWORDS: neoadjuvant chemotherapy, triple-negative breast cancer, BRCA1/2, dose-dense chemotherapy regimens, platinum agents, pathological complete response.

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием во всем мире и основной причиной смерти от рака у женщин. В Российской Федерации в 2022 г. зафиксировано более 70 тыс. новых случаев рака молочной железы, общее число умерших составило >20 тыс. человек [1]. В 5–10 % случаев РМЖ является наследственным и характеризуется наличием мутаций в таких генах, как *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51*, *BLM*, *CHEK2*, *NBS1*, и др. [2]. Наиболее известные из них – мутации *BRCA1* и 2, частота встречаемости которых составляет 1:800–1:1000 случаев в популяции и зависит от географической локализации и этнической группы. *BRCA1*-мутации чаще диагностируются у больных молодого возраста с отягощенной наследственностью и в 80 % ассоциированы с тройным негативным подтипом (ТН). Для славянской группы характерными мутациями являются *BRCA1* c.5266dup, c.4035del, c.66_67del, c.3700_3704del, c.3755_3758del, c.181T>G, c.1961del, воз-

никновение которых приводит к развитию РМЖ. Герминальные мутации в гене *BRCA2* встречаются реже, в 3 % случаев, и встречаются чаще при люминальном подтипе [3]. По разным данным, ТНПМЖ в 15–17 % случаев ассоциирован с наличием герминальной мутации *BRCA1* и *BRCA2* [4].

В первую очередь *BRCA*-статус представляет интерес как предиктивный маркер при проведении неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). Целью проведения НАХТ при ТНПМЖ является достижение полной патоморфологической регрессии (pCR), что связано с благоприятным прогнозом. В ряде клинических исследований показано, что наличие герминальных мутаций *BRCA1* ассоциировано с высокой частотой pCR. Вследствие дефицита гомологичной рекомбинации опухолевые клетки становятся более чувствительными к препаратам, повреждающим ДНК, в частности, к алкилирующим агентам и препаратам платины [5–7]. Однако данные мировых клинических исследований противоречивы,

и для клинической практики оптимальный режим НАХТ в этой группе пациентов до сих пор не определен. Так, в исследованиях Т. Byrski *et al.* и TBCRC было показано, что включение препаратов платины в схему НАХТ у больных с клинически значимыми мутациями в генах *BRCA1* и *2* увеличивает частоту полных патоморфологических ответов до 61 % [14, 15]. Однако эти результаты отличаются от данных исследований GeparSixto и BrighTNess [8, 9], поданализы которых показали, что у пациентов с *BRCA* мутацией добавление платины не улучшало показатели pCR (66 % в группе платины против 65 % без платины). Кроме того, отсутствие выраженного патоморфологического ответа после проведенной НАХТ *BRCA*-ассоциированного РМЖ требует назначения постнеоадьювантной таргетной терапии олапарибом. Обновленный анализ рандомизированного клинического исследования III фазы OlympiA показал, что адьювантная терапия олапарибом в течение 1 года значимо повышает показатели выживаемости пациентов: так, iDFS достигла 82,7 против 75,4 % в контрольной группе, а ОВ – 89,8 против 86,4 % соответственно; лечение обладает благоприятным профилем безопасности и не снижает качество жизни [16–19]. В соответствии с рекомендациями РУССКО, олапариб в постнеоадьюванте назначается при RCB II и III. Таким образом, определение наиболее эффективных стратегий неоадьювантной терапии *BRCA1/2*-ассоциированного ТНРМЖ является крайне актуальной задачей как в научном, так и в практическом отношении.

Целью данного исследования является изучение эффективности и переносимости дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ ТНРМЖ (4ddAC, затем 12 PCb) у носителей мутации *BRCA1/2* и определение предиктивных факторов эффективности данного режима.

Материалы и методы

Пациенты

В данное проспективное исследование были включены пациентки с операбельным или местнораспространенным *gBRCA1,2*-ассоциированным ТНРМЖ, получавшие НАХТ в отделении химиотерапии № 1 НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина с января 2018 по декабрь 2024 г. Всего в исследование включены 103 пациентки со II–III стадиями РМЖ.

Процедуры исследования

У всех пациенток был гистологически подтвержденный с помощью core-биопсии первичной опухоли или регионарных лимфоузлов диагноз инвазивного РМЖ. Отрицательная экспрессия РЭ и РП была определена как менее 1 % позитивных ядер опухолевых клеток. Отрицательная экспрессия HER2 определялась как 0 или 1+ по данным иммуногистохимического исследования или 2+ при отсутствии амплификации гена HER2 по данным FISH (Fluorescence In situ Hybridization). Всем пациентам перед началом лечения, после первого блока НАХТ и после завершения химиотерапии выполняли маммографию (ММГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) регионарных лимфоузлов, магнитно-резонансную томографию (МРТ) молочных желез по показаниям, комплексное обследование для исключения наличия отдаленных метастазов,

ЭКГ, эхокардиографию. До начала лечения выполнялась пункция всех увеличенных регионарных лимфоузлов, клиническая стадия N+ во всех случаях была подтверждена цитологически. Для определения наиболее часто встречаемых в славянской популяции мутаций в генах *BRCA1* (*c.5266dup*, *c.4035del*, *c.66_67del*, *c.3700_3704del*, *c.3755_3758del*, *c.181T>G*, *c.1961del*), *BRCA2* (*c.5946del*) всем пациенткам выполняли полимеразную цепную реакцию (ПЦР). При отрицательном результате ПЦР вторым этапом всем пациенткам проводилось NGS-тестирование.

Пациенткам назначалась НАХТ по схеме ddAC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосамид 600 мг/м² каждые 2 нед) с поддержкой препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) – филграстим по 5 мкг/кг подкожно с 2-го по 6-й день цикла или эмпэгфилграстим 7,5 мг подкожно однократно через более 24 ч после окончания введения химиопрепаратов – 4 цикла; затем 12 еженедельных введений паклитаксел 80 мг/м² + карбоплатин AUC2. У всех пациенток перед проведением каждого цикла химиотерапии показатели должны были быть не менее: в общем анализе крови нейтрофилы $\geq 1,0 \times 10^9$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ и в биохимическом анализе крови печеночные ферменты менее 2,5 нормы; фракция выброса левого желудочка $\geq 55\%$. Патоморфологический ответ в операционном материале оценивался по системе Residual Cancer Burden (RCB). При отсутствии pCR (RCB0) назначалась постнеоадьювантная терапия или капецитабином по 2500 мг/м² в сутки 1–14-й дни, каждые 3 нед – восемь циклов, или олапарибом (только при RCB II–III) по 300 мг внутрь 2 раза в день ежедневно, цикл 28 дней в течение года. Токсичность НАХТ оценивалась по критериям NCI CTCAE4–5.

Для определения предиктивных маркеров достижения RCB0 (pCR), БСВ и ОВ проведен однофакторный регрессионный анализ Кокса с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ) и использованием точного критерия Фишера, результаты считались достоверными при $p \leq 0,05$. Все подсчеты выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 20.0.

Бессобытийная выживаемость рассчитывалась от даты начала первого курса НАХТ до даты прогрессирования, рецидива, развития вторичной злокачественной опухоли, смерти либо даты последнего контакта с пациенткой. Общая выживаемость рассчитывалась от даты начала первого курса НАХТ до даты последнего контакта или смерти. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана – Мейера.

Результаты

Всего в исследование включены 103 пациентки, их характеристика представлена в *таблице 1*. Большая часть – 60 (58,3 %) пациенток – имели II ст. заболевания, 43 (41,7 %) – III ст. Местнораспространенный неоперабельный процесс (cT4 при любом N или cN2–N3 при любом T) выявлен в 40 (38,8 %) случаях, а поражение лимфоузлов уровня N2–3 – в 27 (26,2 %). Наиболее частой герминальной мутацией в генах *BRCA1/2* явилась мутация *BRCA1 c.5266dup* – 53,4 % (n=55). Редкие мутации, выявленные с помощью NGS, составили 30 % (n=31) всех случаев герминальных мутаций *BRCA1/2* (*рис. 1*). В 70 % мутации были частые, выявленные с помощью ПЦР.

Таблица 1
Характеристики пациентов

BRCA 1/2 ТНРМЖ		
Характеристика	Количество=103	Процент
Возраст		
<50	87	84,49
>=50	16	15,51
Распространенность		
оп	63	61,17
мр	40	38,83
Стадии		
IIA	37	35,92
IIB	23	22,33
IIIA	10	9,71
IIIB	22	21,36
IIIC	11	10,68
сТ		
T1–3	76	73,79
T4	27	26,21
сN		
N0–1	76	73,79
N2–3	27	26,21
Мутация		
BRCA1	62	60,19
BRCA2	3	2,91
Частая	72	69,90
Редкая	31	30,10

Весь объем запланированной НАХТ завершили 86 (83,5%) из 103 пациенток. Хирургическое лечение после завершения НАХТ было выполнено во всех 103 случаях.

Органосохранная операция выполнена в 1 (0,97%) случае, мастэктомия – в 102 (99,02%). Эффективность дозоуплотненной НАХТ в популяции *gBRCAmut* ТНРМЖ по данным патоморфологического исследования операционного материала оценена у всех пациенток.

Полный патоморфологический ответ (ypT0/TisN0, RCB 0) достигнут в 65 (63,1%) наблюдениях. При операбельном раке (включая стадию T3N1) частота pCR составила 63,5% (40/63), при местнораспространенном неоперабельном – 62,5% (25/40).

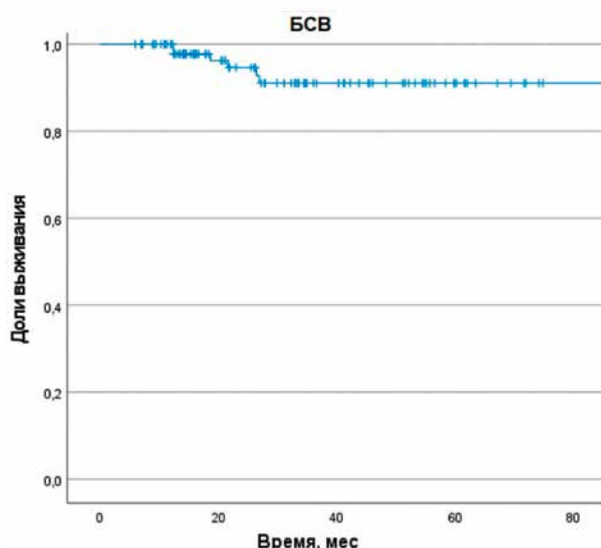


Рисунок 2. Кривая Каплана – Майера БСВ больных, получавших интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии

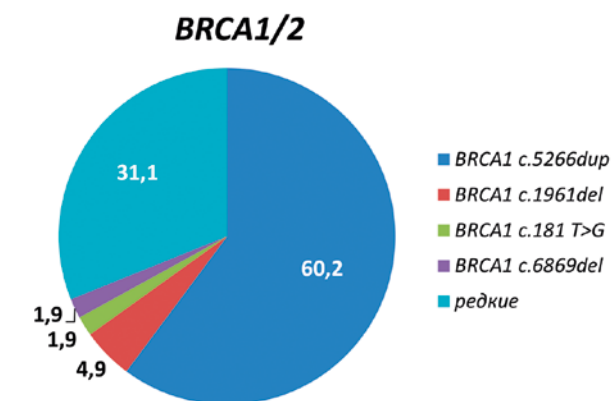


Рисунок 1. Частота различных мутаций в генах BRCA1/2, n=103 (от всего числа BRCA1/2 mut, %)

У больных с частыми мутациями в генах *BRCA1* и 2, выявленными методом ПЦР, частота pCR после проведенной НАХТ была выше и составила 70,8% (51/72), а при редких мутациях, выявленных методом NGS, – 45,2% (14/31) (табл. 3).

При проведении однофакторного анализа единственным значимым предиктором достижения RCB 0 стало наличие частых герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* (HR=2,86; 95% ДИ 1,19–6,93, p=0,027). Не выявлено значимого влияния возраста, распространенности и стадии на частоту достижения pCR (табл. 3).

В феврале 2025 г. на момент сбора данных об отдаленных результатах медиана наблюдения составила 27,8 мес (95% ДИ 5,91–74,81), у 8 из 103 (7,8%) пациенток зарегистрировано прогрессирование заболевания: у 7 из 103 (6,8%) – в виде отдаленных метастазов и у 1 из 103 (0,9%) – в виде локорегионального рецидива после мастэктомии. Из 8 пациенток с прогрессированием заболевания вторая злокачественная опухоль в виде рака яичников развилась у 1 из 103 (0,9%), у 6 пациенток выявлены метастазы в ЦНС. 98 из 103 (95,1%) больных живы на момент сбора данных. Показатели 3- и 5-летней выживаемости составили 92 и 89%. Медиана для БСВ и ОВ не достигнута. Кривые БРВ и ОВ представлены на рисунках 2 и 3.

Переносимость дозоуплотненной НАХТ в популяции *gBRCAmut* ТН РМЖ оценена у всех пациенток.

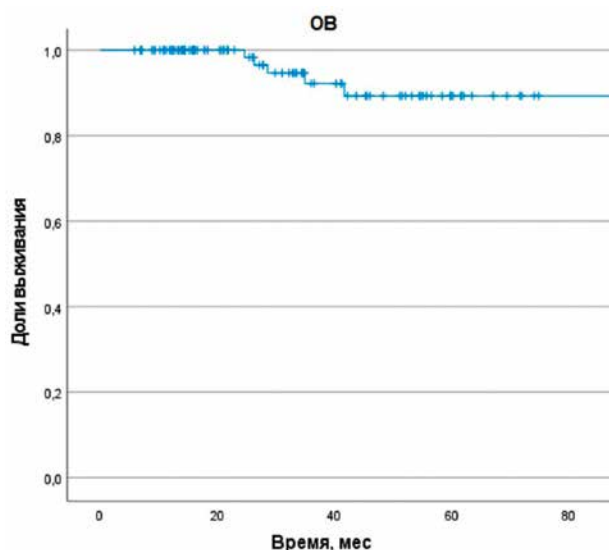


Рисунок 3. Кривая Каплана – Майера ОВ больных, получавших интенсифицированный режим неoadъювантной химиотерапии

Терапия ddAC была преждевременно отменена у одной пациентки (0,97%) в связи с нейтропенией III ст. и плохой переносимостью КСФ. В целом на этапе ddAC наиболее частым видом токсичности была гематологическая: нейтропения I–II ст. отмечена у 12 (11,6%) пациенток, III–IV ст. – у 31 (30%), фебрильная нейтропения – у 1 (0,97%) пациентки. Из негематологических видов токсичности превалировала тошнота I–II ст. (53,3%, 55/103), рвота I–II ст. (13,5%, 14/103) и астения I–II ст. (52,4%, 54/103). Кардиотоксичность после четырех курсов отмечена у 2 (1,94%) пациенток, гепатотоксичность I–II ст. у 8 (7,7%).

Терапия паклитакселом и карбоплатином была досрочно прекращена у 16 (15,5%) пациенток (паклитаксел – у 16 (15,5%) пациенток и карбоплатин – у 16 пациенток (15,5%)) в связи с развившейся токсичностью: панцитопения – 3 (18,7%) пациентки, тромбоцитопения II ст. – 3 (18,7%), нейтропения IV ст. – 3 (18,7%), анемия II ст. – 1 (6,25%), полинейропатия II ст. – 2 (12,5%), диарея II ст. – 1 (6,25%). Еще две (1,9%) пациентки категорически отказались от продолжения таксано-платинового этапа после 2-го и 3-го циклов соответственно. В целом на этапе 12PCb нейтропения I–II ст. регистрировалась у 21 (20,3%) пациентки, III–IV ст. – у 34 (33%), тромбоцитопения II ст. – у 4 (3,8%), III ст. – у 4 (3,8%), анемия I–II ст. – у 39 (37,8%). Из негематологических нежелательных явлений значимым видом токсичности была полинейропатия I–II ст. у 27 (26,2%) пациенток, III ст. – у 9 (8,7%), гепатотоксичность I–II степени – у 11 (10,7%) пациентов, III степени – у 16 (15,5%), артралгия отмечалась у 16 (15,5%) пациенток. Среди редких видов токсичности были ладонно-подошвенный синдром и бессонница (табл. 2).

Обсуждение

Проведенный нами анализ является наиболее крупным исследованием по изучению эффективности НАХТ по схеме 4 ddAC 12 PC у пациентов с наследственным *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным ТНPMЖ. Исследование включало 103 пациентки с герминальными мутациями *BRCA1/2* в сравнении с 47–50 пациентами в других исследованиях [8, 9, 13]. Наиболее часто выявляемой мутацией была *BRCA1 c. 5266dup* – 53,4% (n=55) от всех случаев. Проведение NGS дополнительно выявило 30,1% (n=31) мутаций в генах *BRCA1/2*, что позволило индивидуализировать план лечения. Ввиду высокого риска развития ипсил- и контралатеральных опухолей молочных желез у носителей мутаций по сравнению с пациентками из общей популяции (39 и 7% соответственно, $p < 0,001$) у таких пациентов необходимо рассматривать выполнение риск-редуцирующих вмешательств [3]. Также выявление *BRCA*-мутации в настоящее время открывает возможности для планирования пост-неоадьювантной терапии, в частности, таргетным препаратом олапарибом, что улучшает не только безрецидивную, но и общую выживаемость [16–19]. Таким образом, учитывая высокую частоту редких мутаций *BRCA1/2* в российской популяции пациентов и потенциальную значимость этого маркера, следует выполнять NGS всем пациенткам с ТНPMЖ.

Результаты эффективности дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ, полученные в нашей работе (частота pCR составила 63,1%), сопоставимы с данными ранее опубликованных исследований, в которых применялась антрациклин-,

Таблица 2
Переносимость дозоуплотненных режимов НАХТ по схеме ddAC+PC

Нежелательные явления dd AC	I–II степень	III–IV степень
	Гематологические	
Нейтропения	12 (11,6%)	31 (30%)
Фебрильная нейтропения	1 (0,97%)	–
Негематологические		
Тошнота	55 (53,3%)	–
Рвота	14 (13,5%)	–
Астения	54 (52,4%)	–
Кардиотоксичность	2 (1,94%)	–
Гепатотоксичность	8 (7,7%)	–
Нежелательные явления PC	I–II степень	III–IV степень
	Гематологические	
Нейтропения	21 (20,3%)	34 (33%)
Тромбоцитопения	4 (3,8%)	4 (3,8%)
Анемия	39 (37,8%)	–
Негематологические		
Полинейропатия	27 (26,2%)	9 (8,7%)
Гепатотоксичность	11 (10,7%)	16 (15,5%)
Артралгия	16 (15,5%)	–
ЛПС	2 (1,9%)	–
Бессонница	1 (0,9%)	–

Таблица 3
Однофакторный анализ различных факторов влияния на частоту достижения pCR

Фактор	Количество	Процент	Хи-квадрат	df	P value
Возраст <50 лет	54/87	62,07			
Возраст ≥50 лет	11/16	68,75	0,098	1	0,754
Операбельный	40/63	63,49	–	–	–
Местнораспространенный	25/40	62,50	0,0	1	1,0
T 1–3	49/76	64,47	–	–	–
T 4	16/27	59,26	0,016	1	0,89
N 0–1	49/76	64,47	–	–	–
N 2–3	16/27	59,26	0,24	1	0,62
BRCA 1/2 частые	51/72	70,83	4,91	1	0,027
BRCA 1/2 редкие	14/31	45,16	–	–	–
T4N любое	16/27	59,26	–	–	–
T1–3 N2–3	9/13	69,23	0,007	1	0,934

таксан- и платиносодержащая терапия: 66% – в исследовании GeparSixto 2012, 57% – в подгрупповом анализе BrighTNess, 61% – TBCRC [8, 13]. В исследовании, проведенном ранее в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, частота pCR при дозоуплотненной платиносодержащей НАХТ у пациентов с ТНPMЖ в целом составила 53,3%, при операбельном – 58,6%, при местнораспространенном – 47,6% [11].

В нашем исследовании частота pCR при местнораспространенном неоперабельном gBRCAmut ТНPMЖ достигла 62,5% (25/40) и была абсолютно сопоставима с таковой при операбельных стадиях – 63,5% (40/63), в то время как в исследовании CALGB 40603 частота pCR при III ст. была ниже, чем при II (49,0 и 57,0% соответственно) [20]. Таким образом, наш анализ демонстрирует возможность достижения более высоких показателей pCR при *BRCA1/2*-ассоциированном РМЖ в сравнении со спорадическим, в том числе при местнораспространенном первично-неоперабельном процессе. К сожалению, несмотря на максимально интенсифицированную в нашем исследовании программу НАХТ, около трети

пациенток с *gBRCAmut* тройными негативными опухолями не достигают полных патоморфологических регрессий, в том числе и при менее распространенных первично-операбельных стадиях. Отсутствие pCR при ТНРМЖ значительно ухудшает прогноз в отношении как безрецидивной, так и общей выживаемости, однако назначение таргетной адъювантной терапии олапарибом может достоверно снизить или даже нивелировать негативное влияние этого фактора.

При частых мутациях в генах *BRCA1/2* частота pCR после проведенной НАХТ составила 70,8% (51/72), а при редких мутациях – 45,2% (14/31), что представляет интерес для дальнейшего изучения, включая оценку отдаленных результатов адъювантной таргетной терапии олапарибом.

Гематологическая токсичность, характерная для дозоуплотненных режимов химиотерапии, наблюдалась в интервале между курсами и разрешалась к очередному введению препаратов. Необходимо отметить, что в целом лечение было безопасным: токсичность IV ст. регистрировалась только в отношении нейтропении, а наши данные по переносимости не противоречат мировым [12].

Выводы

Дозоинтенсивная НАХТ с включением антрациклинов, таксанов и препаратов платины позволяет достичь высокой частоты полных патоморфологических регрессий у больных *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным ТНРМЖ, особенно при частых мутациях. Наличие остаточной опухоли после проведения полного объема современной НАХТ является показанием для назначения персонализированной адъювантной таргетной терапии олапарибом.

Список литературы / References

1. State of Oncology Care for the Population of Russia in 2023 / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «N.M.I.C. Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 262 p.: ill.

2. State of Oncology Care for the Population of Russia in 2023 / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «N.M.I.C. Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2024. 8 p.: ill.
3. Ignatova E.O. The effectiveness of neoadjuvant chemotherapy containing platinum drugs in patients with triple-negative breast cancer depending on the presence of *BRCA1* gene mutations: dissertation ... for the degree of Candidate of Medical Sciences: 14.01.12. Moscow, 2015. 135 p.
4. Winter C, et al. Supplementary Table S4. *Annals of Oncology*. 2016; 27 (8): 1532–1538.
5. von Minckwitz G., Blohmer J.U., Costa S.D., Denker C., Eidmann H., Eiermann W., Gerber B., Hanusch C., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Kümmel S., Paepke S., Schneeweiss A., Untch M., Zahm D.M., Mehta K., Lobl S. Response-Guided Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (29): 3623–3630.
6. Tung N.M., Robson M.E., Ventz S., Santa-Maria C.A., Nanda R., Marcom P.K. et al. TBCRC048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (36): 4274–4282.
7. Metzger-Filho O., Collier K., Asad S. et al. Matched cohort study of germline *BRCA* mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness. *npj Breast Cancer*. 2021; 7 (1): 142. DOI: 10.1038/s41523-021-00349-y
8. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Salat C., et al. A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). 2013 ASCO Annual Meeting, Abstract 1004. Presented June 3, 2012.
9. Metzger-Filho O., Collier K., Asad S. et al. Matched cohort study of germline *BRCA* mutation carriers with triple negative breast cancer in brightness. *NPJ Breast Cancer*. 2021; 7 (1): 142. DOI: 10.1038/s41523-021-00349-y
10. Artamonova E.V., Kovalenko E.I. Systemic treatment of breast cancer. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Re Media, 2021. 128 p.
11. Kovalenko E.I., Zhulikov Y.A., Artamonova E.V., Khoroshilov M.V., Petrovsky A.V., Denchik D.A., Druzhnina D.I., Vorotnikov I.K. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy for primarily operable and locally advanced inoperable triple-negative breast cancer: first results of a prospective single-center study. *Modern Problems of Science and Education*. 2023; 1: 11–17.
12. Fontaine C., Renard V., Van den Bulk H. et al. Weekly carboplatin plus neoadjuvant anthracycline-taxane-based regimen in early triple-negative breast cancer: A prospective phase II trial by the Breast Cancer Task Force of the Belgian Society of Medical Oncology (BSMO). *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019; 176 (3): 607–615. DOI: 10.1007/s10549-019-05259-z. PMID: 31069589.
13. Geyer C.E., Sikov W.M., Huober J. et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Annals of Oncology*. 2022; 33 (4): 384–394. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. PMID: 35093516.
14. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014; 147: 401–405.
15. Tung N., Arun B., Hacker M.R. et al. TBCRC031: Randomized Phase II Study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (14): 1539–1548. DOI: 10.1200/JCO.19.03292
16. Tutt A.N., Garber J.E., Kaufman B. et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384 (25): 2394–2405.
17. Tutt A.N.J., Garber J., Gelber R.D. et al. Prespecified Event-Driven Analysis of Overall Survival in the OlympiA Phase III Trial of Adjuvant Olaparib in Germline *BRCA1/2* Mutation Associated Breast Cancer. *ESMO Virtual Plenary. Abstract VPI-2022*. ESMO: Lugano, Switzerland, 2022.
18. Geyer Jr C.E., Garber J.E., Gelber R.D. et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2022; 33 (12): 1250–1268.
19. Lubennikova E.V., Artamonova E.V. Updated analysis of the OlympiA study: a chance for cure in early and locally advanced gBRCA-associated breast cancer. *Medical Alphabet*. 2023; 10 (1): 51–57. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-10-51-57
20. Sikov W., Berry D., Perou C. et al. Abstract S2-05: Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB40603 (Alliance). *Cancer Research*. 2016; 76 (Suppl. 4): S2e05.

Статья поступила / Received: 11.10.2025

Получена после рецензирования / Revised: 23.10.2025

Принята в печать / Accepted: 24.10.2025

Сведения об авторах

Янгирова Элина Венеровна, аспирантка отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0009-0007-2276-6604
Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Жуликов Ярослав Андреевич, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Федько Владимир Александрович, аспирант отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: Fedko.va@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3407-7810
Новиков Андрей Константинович, клинический ординатор кафедры последипломного образования врачей¹. ORCID: 0009-0000-9126-0630
Титова Татьяна Александровна, к.м.н., н.с. отделения химиотерапии № 1¹. E-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5039-6360
Строганова Анна Михайловна, к.м.н., зав. лаб. молекулярно-генетической диагностики отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0002-7297-5240
Лисица Татьяна Сергеевна, врач-лабораторный генетик лаб. молекулярно-генетической диагностики отд. морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹. ORCID: 0000-0002-6212-7627
Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением лекарственных методов лечения № 1¹, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

² ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

³ ФДО ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Автор для переписки: Янгирова Элина Венеровна.
E-mail: yangirova97elina@gmail.com

Для цитирования: Янгирова Э.В., Коваленко Е.И., Жуликов Я.А., Федько В.А., Новиков А.К., Титова Т.А., Строганова А.М., Лисица Т.С., Артамонова Е.В. Эффективность дозоуплотненной платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у пациенток с *BRCA1/2*-ассоциированным операбельным и местнораспространенным тройным негативным раком молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2025; (26): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-55-60>

About authors

Yangirova Elina V., clinical resident of the Dept of Postgraduate Education of Doctors¹. ORCID: 0009-0007-2276-6604
Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy № 1¹. ORCID: 0000-0003-4763-7992
Zhulikov Yaroslav A., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy № 1¹. ORCID: 0000-0002-4108-439X
Fedko Vladimir A., clinical resident of the Dept of Postgraduate Education of Doctors¹. ORCID: 0000-0002-3407-7810
Novikov Andrey K., clinical resident of the Dept of Postgraduate Education of Doctors¹. ORCID: 0009-0000-9126-0630
Titova Tatyana A., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy № 1¹. ORCID: 0000-0002-5039-6360
Stroganova Anna M., PhD Med, head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Dept of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors¹. ORCID: 0000-0002-7297-5240
Lisitsa Tatyana S., laboratory geneticist at the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics of the Dept of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors¹. ORCID: 0000-0002-6212-7627
Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy № 1¹, professor at Dept of Oncology², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. ORCID: 0000-0002-8936-3590

¹ National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

² Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Yangirova Elina V. E-mail: yangirova97elina@gmail.com

For citation: Yangirova E.V., Kovalenko E.I., Zhulikov Ya.A., Fedko V.A., Novikov A.K., Titova T.A., Stroganova A.M., Lisitsa T.S., Artamonova E.V. Efficacy of dose-dense platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with *BRCA1/2*-associated operable and locally advanced triple-negative breast cancer. *Medical alphabet*. 2025; (26): 55–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-26-55-60>

