

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
Регистрационный номер ПИ
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration number
PI №FS77-78212, March 27, 2020

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
с 13.10.2021 включен в новую редакцию Перечня российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.
Порядковый номер журнала в Перечне — 1785

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation
Commission, the journal «Oncology bulletin of the Volga Region»
from 10.13.2021 is included in the new edition of the List of Russian
peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results
of dissertations for the degree of doctor and candidate
of sciences should be published.
The serial number of the journal in the List is 1785

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncopfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, Республика Татарстан, г. Казань, Сибирский тракт, 29

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, Республика Татарстан, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ, РЕДАКЦИЯ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Щапова, 26, оф. 219 «Д», а/я 142
тел. +7 (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается
только с разрешения редакции. При использовании материалов
ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов
может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет
ответственности за достоверность рекламной информации.
Журнал распространяется среди широкого круга практикующих
врачей на специализированных выставках, тематических
мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических
учреждениях путем адресной доставки и подписки.

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

FOUNDERS

Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Association of cancer institutions of the Volga Federal district»
e-mail: oncopfo@mail.ru

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029,
Republic of Tatarstan, Russian Federation

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

PUBLISHER, EDITORIAL OFFICE:

Medical publishing house LLC Praktika
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142, Kazan, 420012?
Republic of Tatarstan, Russian Federation
Tel. +7 (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru

Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with
permission of the publisher. Reference to the journal required to use
materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial
opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising
information. Journal is distributed among doctors on specialized
exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and
subscription.

ISSN 2078-1466

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Казань, Россия)

Каганов Олег Игоревич — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный врач ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 Самара, Россия)

Ларюков Андрей Викторович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Казань, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, заместитель директора по региональному здравоохранению, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

Алиев Джамиль Азиз оглы — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Казань, Россия)

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Казань, Россия)

Беляев Алексей Михайлович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член-корреспондент Академии Наук РТ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Казань, Россия)

Георгий Чернев — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

Вертянкин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

Ганцев Шамиль Ханафиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и клинической морфологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Казань, Россия)

Гордеев Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, доцент кафедры последипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Казань, Россия)

Измайлов Адель Альбертович — заслуженный врач Республики Башкортостан и Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры урологии и онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ГАУЗ РКВД МЗ РБ (Уфа, Россия)

Имянитов Евгений Наумович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Санкт-Петербург, Россия)

Исмагилов Артур Халитович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пластической хирургии, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4205-6507 (Казань, Россия)

Джузеппе Морджиа — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

Франческо Маротта — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Самара, Россия)

Лазарев Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества, ORCID ID: 0000-0003-1080-5294 (Барнаул, Россия)

Манихас Георгий Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Казань, Россия)

Петров Семен Венедиктович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Поляков Сергей Львович — доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» МЗ Республики Беларусь (аг. Лесной, Республика Беларусь)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор хирургической клиники №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

Терентьев Игорь Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Трушин Максим Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоли головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2136-2548 (Казань, Россия)

Чанг-Фон Фанг — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

Чернышев Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоли головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Казань, Россия)

Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0009-0006-0623-7051 (Нижний Новгород, Россия)

Чичеватов Дмитрий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID ID: 0000-0001-6436-3386 (Пенза, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматирович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакифович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культур ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Шехтман Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель

Куликов Виктор Дмитриевич (Ульяновск)

Мейлах Борис Львович (Саратов)

Гамаюнов Сергей Викторович (Нижний Новгород)

Измайлов Аделъ Альбертович (Уфа)

Кудяков Лев Александрович (Оренбург)

Бакин Сергей Анатольевич (Киров)

Акишина Зинаида Васильевна (Пермь)

Веснушкин Георгий Михайлович (Саранск)

Орлова Светлана Александровна (Чебоксары)

Каганов Олег Игоревич (Самара)

Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)

Столяров Антон Анатольевич (Пенза)

Заварзин Виктор Геннадьевич (Ижевск)

Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rustem Sh. Khasanov — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru; ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Kazan, Russia)

Oleg I. Kaganov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of Samara State Medical University, deputy Chief Physician for Scientific Work of Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Samara, Russia)

Andrey V. Laryukov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Kazan, Russia)

Luiza G. Karpenko — executive secretary, PhD (Medicine), Deputy Director for Regional Healthcare, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Kazan, Russia)

Aleksey V. Pushkov — Head of the Editorial Office, doctor of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

Dzhamil A. Aliev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

Zinaida A. Afanasyeva — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Kazan, Russia)

Foat Sh. Akhmetzyanov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Kazan, Russia)

Aleksey M. Belyaev — Corresponding Member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Boichuk — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology of Kazan State Medical University, Professor of the Department of Radiotherapy and Radiology named after acad. A.S. Pavlov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, corresponding member of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, Russia)

Georgiy Chernev — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

Sergey V. Vertyankin — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Saratov, Russia)

Shamil Kh. Gantsev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology and Clinical Morphology of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2047-963X (Ufa, Russia)

Ilgiz G. Gataullin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Kazan, Russia)

Sergey S. Gordeev — D. Sc. (Medicine), leading researcher, Associate Professor of the Department of Postgraduate Education of Doctors of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Kazan, Russia)

Adel A. Izmailov — Honoured Doctor of the Republic of Bashkortostan and Russian Federation, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Urology and Oncology, Chief physician of State Autonomous Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Уфа, Россия)

Evgeniy N. Imyanitov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

Artur Kh. Ismagilov — D. Sc. (Medicine), Head of the Department of Plastic Surgery, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0003-4205-6507 (Kazan, Russia)

Giuseppe Morgia — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

Francesco Marotta — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

Sergey V. Kanayev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Moscow, Russia)

Oleg I. Kit — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society, ORCID ID: 0000-0003-1080-5294 (Barnaul, Russia)

Georgiy M. Manikhas — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Anton A. Moroshek — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Kazan, Russia)

Semen V. Petrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Sergey L. Polyakov — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the N.N. Aleksandrov National Cancer Center (Lesnoy, Minsk District, Republic of Belarus)

Vladimir P. Potanin — Doct. of Sci. (Med.), Professor (Kazan, Russia)

Ivan S. Raginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgeniy I. Sigal — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of Surgical Clinic №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Moscow, Russia)

Igor G. Terentyev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Maksim V. Trushin — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2136-2548 (Kazan, Russia)

Chang-Fon Fang — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

Vladimir A. Chernyshev — PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Kazan, Russia)

Aleksandr A. Chernyavskiy — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University, ORCID ID: 0009-0006-0623-7051 (Nizhny Novgorod, Russia)

Dmitriy A. Chichevatov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University, ORCID ID: 0000-0001-6436-3386 (Penza, Russia)

Evgeniy L. Choyzonov — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRMC of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Tomsk, Russia)

Marat G. Sharafutdinov — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Aleksandr G. Shekhtman — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman

Viktor D. Kulikov (Ulyanovsk)

Boris L. Meylakh (Saratov)

Sergey V. Gamayunov (Nizhny Novgorod)

Adel A. Izmailov (Ufa)

Lev A. Kudryakov (Orenburg)

Sergey A. Bakin (Kirov)

Zinaida V. Akishina (Perm)

Georgiy M. Vesnushkin (Saransk)

Svetlana A. Orlova (Cheboksary)

Oleg I. Kaganov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Anton A. Stolyarov (Penza)

Viktor G. Zavarzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Новые технологии в онкологии

*А.М. Сигал, Н.З. Саттарова, М.Г. Гордиев, И.С. Тектелева,
А.Ф. Гильметдинов В.В. Ручкин, Е.Ю. Мингалимова,
Д.Р. Замалютдинов, А.К. Лувев, А.И. Халимов,
Л.И. Хаертдинов, И.Д. Халимов, Б.М. Зиганшин,
К.Ю. Трофимов, Э.Р. Салахутдинов, Б.Ф. Мостюков*
**Молекулярно-генетический портрет аденокарциномы
легкого: региональный опыт определения мутаций
методом NGS в Республике Татарстан.....9**

А.Х. Исмагилов, В.Е. Карасев, Д.М. Вьюшков
**Влияние проведения реконструктивно-пластических
операций на уровень стресса и частоту метастазиро-
вания у больных раком молочной железы.....19**

Р.Р. Гатъятов, Н.А. Шаназаров, С.В. Зинченко
**Применение свободного плеврально-жирового лоскута
в профилактике бронхоплевральных свищей
после анатомических резекций легкого по поводу
злокачественных новообразований.....32**

Клинические исследования и опыт в онкологии

М.В. Бурмистров, А.И. Кукушкин, А.Н. Рудык, Е.К. Кульбида
**Удаление доброкачественной невриномы шейного
отдела пищевода на фоне болезни Реклингхаузена
(клинический случай).....44**

*Д.В. Бурба, С.В. Петров, Д.А. Абдулхакова, Р.А. Абдулхаков,
Д.М. Рувинский, Е.К. Ларюкова, Ф.Ф. Губайдуллина, К.У. Гумарова*
**Клиническое наблюдение гастроинтестинальных
стромальных опухолей желудка.....48**

В.В. Калентьев, Д.А. Чичеватов, А.Е. Глухов
**Панкреатическая фистула после панкреатодуоденальной
резекции: систематический обзор литературы
и метаанализ.....57**

Обзор литературы

А.И. Ладур, М.В. Бурмистров, Е.К. Кульбида
**Сравнительный анализ использования бронхопласти-
ческих резекций легкого с сосудистым компонентом
в хирургическом лечении немелкоклеточного
рака легкого: обзор литературы65**

Content

New technologies in oncology

*A.M. Sigal, N.Z. Sattarova, M.G. Gordiev, I.S. Tekhteleva,
A.F. Gilmetdinov, V.V. Ruchkin, E.Yu. Mingalimova,
D.R. Zamalyutdinov, A.K. Luev, A.I. Khalimov, L.I. Khaertdinov,
I.D. Khalimov, B.M. Ziganshin, K.Yu. Trofimov, E.R. Salakhutdinov,
B.F. Mostyukov*
**Molecular genetic profile of lung adenocarcinoma:
a regional experience of mutation detection using NGS
method in the Republic of Tatarstan.....9**

A.Kh. Ismagilov, V.Ye. Karasev, D.M. Vyushkov
**Effects of reconstructive surgery on stress and metastasis
rates in breast cancer patients.....19**

R.R. Gat'jatov, N.A. Shakhnazarov, S.V. Zinchenko
**Free pleural-fat flap in the prevention of bronchopleural
fistulas after anatomical lung resections for malignant
neoplasms.....32**

Clinical research and experience in oncology

M.V. Burmistrov, A.I. Kukushkin, A.N. Rudyk, E.K. Kulbida
**Removal of benign neurinoma of the cervical esophagus
against the background of Recklinghausen's disease
(clinical case).....44**

*D.V. Burba, S.V. Petrov, D.A. Abdulkhakova, R.A. Abdulkhakov,
D.M. Ruvinskiy, E.K. Laryukova, F.F. Gubaidullina, K.U. Gumarova*
**Clinical observation of gastrointestinal stromal tumors
of the stomach.....48**

V.V. Kalentjev, D.A. Chichevatov, A.E. Glukhov
**Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy
(whipple procedure): a systematic review
and meta-analysis.....57**

Literature review

A.I. Ladur, M.V. Burmistrov, E.K. Kulbida
**Comparative analysis of using bronchoplastic lung
resections with a vascular component in the surgical
treatment of non-small cell lung cancer:
a literature review.....65**

<i>И.С. Куракина, С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов, О.В. Меньшенина</i> Гепатоцеллюлярный рак. Прогностические критерии хирургических методов лечения. Обзор литературы..... 76	<i>I.S. Kurakina, S.V. Sergiyko, S.A. Lukyanov, O.V. Menshenina</i> Hepatocellular cancer. Prognostic criteria of surgical treatment methods. Literature review..... 76
<i>Ф.Т. Носирова, С.Г. Умарова, Н.И. Базаров</i> Некоторые аспекты эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения рака яичников III стадии (обзор литературы)..... 91	<i>F.T. Nosirova, S.G. Umarova, N.I. Bazarov</i> Some aspects of epidemiology, clinics, diagnosis and treatment of ovarian cancer stage III (literature review)..... 91
<i>И.В. Асфандиярова, Л.М. Кутлияров, В.С. Щекин, А.О.Власова</i> Роль вакцин в лечении и профилактике рака мочевого пузыря: от БЦЖ до персонализированных стратегий (обзор литературы)..... 106	<i>I.V. Asfandiyarova, L.M. Kutliyarov, V.S. Shchekin, A.O. Vlasova</i> Role of vaccines in the treatment and prevention of bladder cancer: from bcg to personalized strategies (literature review)..... 106
<i>А.А. Исимбаева, С.В. Зинченко, Н.А. Шаназаров, Р.К. Кумисбекова, Б.Т. Жусупова, Б.А. Мусабеков</i> Современные подходы в лечении тройного негативного рака молочной железы..... 114	<i>A.A. Isimbaeva, S.V. Zinchenko, N.A. Shakhnazarov, R.K. Kumisbekova, B.T. Zhusupova, B.A. Musabekov</i> Modern approaches in the treatment of triple negative breast cancer..... 114
Историческая рубрика	Historical category
<i>Р.Ш. Хасанов, З.А. Афанасьева, И.Г. Гатауллин, Л.Г. Карпенко, Б.И. Гатауллин</i> К 80-летию кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии (казанского ГИДУВа)..... 121	<i>R.Sh. Khasanov, Z.A. Afanasyeva, I.G. Gataullin, L.G. Karpenko, B.I. Gataullin</i> On the 80th anniversary of the department of oncology, radiology and palliative medicine of Kazan state medical academy (Kazan GIDUV)..... 121
Правила оформления статей..... 128	Rules of formatting the articles..... 128



Уважаемые коллеги!

2025 год перешел экватор, в активе 15 лет работы журнала Поволжского онкологического вестника, и появилась тенденция — помимо онкологов-хирургов, химиотерапевтов, лучевых терапевтов-радиологов, все чаще стали обращаться за публикациями врачи-патоморфологи, врачи лабораторий молекулярной генетики. Больше становится статей, где соавторы не только из разных образовательных учреждений одного города или страны, но и из стран ближнего зарубежья — Казахстана, Таджикистана, Узбекистана. Это еще раз подчеркивает, что научные и практические проблемы очень близки, решение приходит в общих работах.

И все больше становится рецензий, где показывается другой взгляд на проблему, даются и/или подсказываются те или иные возможности обработки материала. И, как подтверждение, вашему вниманию представляем 3 номер 2025 года, где статьи прошли рецензирование, некоторые по 3–4 раза переписывались с учетом рекомендаций рецензентов, снимались с публикации как чуть недоработанные самими авторами, отправляясь на до- и переосмысление, и будут представлены в следующих номерах Вестника.

Завершается набор статей уже и в 1-й номер 2026 года.

До встречи на IV Поволжском онкологическом форуме в г. Пензе 8–10 октября!

Главный редактор
Р.Ш. Хасанов

© А.М. Сигал, Н.З. Саттарова М.Г. Гордиев, И.С. Тхтелева, А.Ф. Гильметдинов, В.В. Ручкин, Е.Ю. Мингалимова, Д.Р. Замалютдинов, А.К. Луев, А.И. Халимов, Л.И. Хаертдинов, И.Д. Халимов, Б.М. Зиганшин, К.Ю. Трофимов, Э.Р. Салахутдинов, Б.Ф. Мостюков, 2025
УДК • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-9-18

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО:
РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ
МЕТОДОМ NGS В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**

*А.М. Сигал^{1,2}, Н.З. Саттарова^{1,2}, М.Г. Гордиев³, И.С. Тхтелева¹, А.Ф. Гильметдинов^{1,4}, В.В. Ручкин¹,
Е.Ю. Мингалимова¹, Д.Р. Замалютдинов¹, А.К. Луев¹, А.И. Халимов¹, Л.И. Хаертдинов¹, И.Д. Халимов¹,
Б.М. Зиганшин¹, К.Ю. Трофимов¹, Э.Р. Салахутдинов^{1,2}, Б.Ф. Мостюков⁴*

1ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан
им. проф. М.З. Сигала», Казань
2ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань
3Центр лабораторных исследований, Москва
4Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Казань

**MOLECULAR GENETIC PROFILE OF LUNG ADENOCARCINOMA: A REGIONAL EXPERIENCE
OF MUTATION DETECTION USING NGS METHOD IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN**

*A.M. Sigal^{1,2}, N.Z. Sattarova^{1,2}, M.G. Gordiev³, I.S. Tekhteleva¹, A.F. Gilmetdinov¹, V.V. Ruchkin¹,
E.Yu. Mingalimova¹, D.R. Zamalyutdinov¹, A.K. Luev¹, A.I. Khalimov¹, L.I. Khaertdinov¹, I.D. Khalimov¹,
B.M. Ziganshin¹, K.Yu. Trofimov¹, E.R. Salakhutdinov^{1,2}, B.F. Mostyukov⁴*

¹Republic Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan
²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan
³Center for Laboratory Research, Moscow
⁴KSMA – Branch Campus of the FSBEIPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Сигал А.М. — к.м.н, доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», торакальный хирург, врач-онколог онкологического отделения № 1 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29, тел.: +7-917-292-93-93, e-mail: Sigal2@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5918-4225, SPIN-код: 6457-2742

Sigal A.M. — PhD (Medicine), Associate Professor of the Surgery Department, thoracic surgeon and oncologist at the Oncology Department No. 1 29 Sibirskiy Trakt, 420029 Kazan, Russian Federation, tel.: +7-917-292-93-93, e-mail: sigal2@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5918-4225, SPIN-code: 6457-2742

Цель исследования — определение спектра и частоты мутаций при немелкоклеточном раке легкого методом NGS в Республике Татарстан для оценки региональных молекулярно-генетических особенностей опухолей.

Материал и методы. В исследуемую группу вошли пациенты с подтвержденным диагнозом НМРЛ I–IV стадий с достаточным количеством опухолевого материала (биопсия или хирургический образец), которые дали информированное согласие. Исследование основано на проспективном анализе пациентов, проходивших молекулярно-генетическое тестирование NGS. В период с июня 2023 по март 2025 г. в исследование были включены в общей сложности 160 человек.

Результаты. Из 160 пациентов, включенных в исследование, у 141 были найдены те или иные мутации, 52 из которых имели ко-мутации. Определены следующие виды: EGFR (18, 19, 20, 21 экзоны), TP53, ALK, KRAS, MET, RET, Keap1, ERBB2, CHEK2, STK11, NRAS, BRCA, ROS1, BRAF, PIK3CA, NBN, NRG1, NF1. Наиболее часто встречались мутации EGFR (28,8%), TP53 (31,9%), KRAS (16,2%), ALK (9,4%), CHEK2 (6,9%). Полученные данные в большинстве случаев соответствуют литературным данным общероссийских и общемировых источников.

Выводы. Проведенное исследование молекулярно-генетического профиля НМРЛ в Республике Татарстан выявило определенную частоту мутаций. Частотные характеристики основных мутаций в большинстве своем аналогичны данным других российских регионов. Уникальной особенностью исследуемого региона является повышенная частота мутации EGFR, по сравнению с другими регионами России. Полученные данные обосновывают необходимость включения молекулярного тестирования в рутинную диагностику НМРЛ.

Ключевые слова: рак легкого, секвенирование нового поколения, NGS, регионарный опыт, мутации.

The purpose — to determine the spectrum and frequency of mutations within non-small cell lung cancer (NSCLC) using the next-generation sequencing (NGS) method in the Republic of Tatarstan.

Material and methods. The study group consisted of patients with a confirmed diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) of stages I–IV who had a sufficient amount of tumor tissue (biopsy or surgical sample) and gave informed consent. The study was based on a prospective analysis of patients who underwent next-generation sequencing (NGS) molecular genetic testing. Between June 2023 and March 2025, a total of 160 individuals were included in the study.

Results. Of the 160 patients included in the study, 141 had some type of mutation, and 52 had co-mutations. The following types of mutations were identified: EGFR (exons 18, 19, 20, and 21), TP53, ALK, KRAS, MET, RET, KEAP1, ERBB2, HER2, STK11, NRAS, BRCA, ROS1, BRAF, and PIK3CA. The most common types of mutations were EGFR (28.8%), TP53 (31.9%), KRAS (16.2%), ALK (9.4%), and CHEK2 (6.9%). The data obtained in this study is generally consistent with the literature data from the Russian and international sources.

Conclusions. The study of the molecular genetic profile of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Republic of Tatarstan revealed a certain frequency of mutations. The frequency characteristics of the main mutations are similar to those found in other Russian regions. A unique feature in this region is an increased frequency of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation compared to other parts of Russia. These findings support the need for including molecular testing as part of the routine diagnostic process for NSCLC.

Key words: lung cancer, new generation sequencing, NGS, regional experience, mutation.

Введение

Рак легкого представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль, происходящую из клеток слизистой оболочки бронхов, бронхиол и бронхиальных желез [1]. Согласно современной гистологической классификации выделяют два основных типа данной патологии: немелкоклеточный (НМРЛ) и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Немелкоклеточный рак, составляющий 80–85% всех случаев, включает несколько гистологических подтипов, среди которых наиболее распространены плоскоклеточный рак, развивающийся преимущественно в крупных бронхах, аденокарцинома, чаще локализуемая в периферических отделах легкого и характеризующаяся железистой дифференцировкой, а также крупноклеточный рак, отличающийся отсутствием четких признаков специфической дифференцировки [2]. Мелкоклеточный рак легкого представляет собой особо агрессивную форму заболевания, для которой характерны высокая пролиферативная активность, раннее и обширное метастазирование, а также начальная чувствительность к химио- и лучевой терапии [3].

Согласно данным международного проекта GLOBOCAN (2022), рак легкого сохраняет лидирующие позиции в структуре онко-

логической заболеваемости и смертности в мировом масштабе. В 2022 г. было зарегистрировано приблизительно 2,5 млн новых случаев данного заболевания, при этом количество летальных исходов достигло 1,8 млн, что свидетельствует о высокой агрессивности этой патологии [4].

В Российской Федерации рак легкого продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем онкологии, занимая первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований. В то же время по показателям заболеваемости он располагается на третьей позиции (среди обоих полов), уступая лишь злокачественным новообразованиям кожи и раку молочной железы.

Анализ региональных данных демонстрирует схожую эпидемиологическую картину. В частности, в Республике Татарстан уровень заболеваемости раком легкого практически соответствует среднероссийским значениям: 475,4 и 462,1 человек на 100 тыс. населения (Россия и Республика Татарстан соответственно) [5]. Однако в структуре онкологической патологии данного региона рак легкого занимает четвертое место, уступая колоректальному раку, злокачественным новообразованиям кожи и раку молочной железы. Это может быть связано с региональными особенностями распростра-

ненности факторов риска, а также с эффективностью скрининговых программ в отношении других локализаций опухолей.

Согласно данным эпидемиологического мониторинга, представленным в официальном издании «Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году», в течение указанного периода были зарегистрированы 51 097 случаев злокачественных новообразований легких. Анализ распределения пациентов по стадиям заболевания на момент диагностики выявил следующую структуру: локальная опухоль (I стадия) была диагностирована у 16,6% пациентов, II стадия — у 12,1%, у 27,9% пациентов заболевание было выявлено на III стадии. Наиболее тревожным является тот факт, что у 42,5% больных диагноз был установлен уже на IV стадии, сопровождающейся наличием отдаленных метастазов [6].

Полученные данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на момент первичной диагностики уже имеют распространенные формы заболевания с признаками регионарного или отдаленного метастатического поражения. Согласно результатам глобального эпидемиологического исследования, охватившего 71 страну, 5-летняя выживаемость пациентов всех стадий с НМРЛ в большинстве регионов не превышала 20% [7].

Одним из ключевых факторов, объясняющих столь неблагоприятные показатели выживаемости, является поздняя диагностика заболевания. Значительная доля случаев рака легкого выявляется на продвинутых стадиях, когда возможности радикального лечения существенно ограничены, а прогноз остается неблагоприятным. Данная тенденция подчеркивает необходимость совершенствования методов скрининга и ранней диагностики.

В последнее десятилетие революционные изменения в лечении немелкоклеточного рака легких связаны с развитием таргетной

терапии, эффективность которой напрямую зависит от точного выявления специфических мутаций [8]. При этом существующие эпидемиологические данные о частоте различных молекулярных подтипов НМРЛ в России носят ограниченный характер [9–12], а для многих регионов, включая Республику Татарстан, подобные исследования вовсе отсутствуют, что подтверждается анализом литературных источников.

С развитием новых технологий, в частности внедрения в практику секвенирования нового поколения (NGS), появились перспективы для персонализированного подхода к диагностике и терапии рака легкого. Возможность выявлять приобретенные мутации оказалось значительным прорывом в онкологии, позволив улучшить диагностику, тактику лечения и прогнозирование, а также дало возможности для назначения таргетной терапии [13]. Существуют данные, что к моменту клинического проявления опухоли в ней происходит около 10–20 генетических мутаций [14].

NGS (Next-Generation Sequencing) — передовая технология и высокопроизводительный метод секвенирования ДНК и РНК, который позволяет определить последовательность нуклеотидов с высокой скоростью и точностью. В отличие от метода Сэнгера, который секвенирует одну последовательность за раз, NGS позволяет одновременно анализировать миллионы фрагментов ДНК [15]. Таким образом, NGS позволяет исследовать геном на уровне отдельных нуклеотидов, выявляя генетические мутации и биомаркеры, которые впоследствии могут стать мишенями таргетной терапии и иммунотерапии.

При аденокарциноме легкого наибольшее клиническое значение имеет активация онкогенов EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, HER2, C-MET, PI3K, MEK1 за счет мутаций и генов EML4-ALK, ROS1, RET за счет транслокаций. Мутации в этих генах рассматриваются как драйверные, запускающие механизм канцерогенеза [16]. Большинство мутаций в указанных генах являются взаимоисключающими [17].

Приблизительно у 20% пациентов, проживающих на территории Российской Федерации и страдающих от немелкоклеточного рака легкого, встречаются мутации гена EGFR [18]. Большинство мутаций домена EGFR приходится на 19 и 21 экзоны, на 18 и 20 экзоны — всего 3–5%. (9) NGS способно обнаружить сложные инсерции EGFR 20 экзона, которые не выявляет ПЦР [19].

В последние десятилетия применение высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) кардинально изменило понимание молекулярных основ немелкоклеточного рака легкого, позволив выявить десятки соматических мутаций, ассоциированных с канцерогенезом. Однако молекулярный ландшафт опухолей значительно варьирует в зависимости от географического региона, что диктует необходимость детального изучения локальных геномных особенностей для оптимизации диагностики и лечения. Например, EGFR-мутации чаще выявляются у азиатских пациентов [20], в то время как в западных странах преобладают KRAS-ассоциированные опухоли [21]. Особую актуальность такие исследования приобретают в отдельных регионах, где на частоту и спектр мутаций могут влиять определенные факторы: этнический состав населения, экологические особенности, распространенность курения.

В данном исследовании мы впервые проводим комплексный NGS-анализ образцов опухолевой ткани пациентов с раком легкого из Республики Татарстан. Использование панелей целевого секвенирования, включающие перечисленные выше гены, позволяет определить спектр и частоту встречаемости ключевых драйверных мутаций, выявить регион-специфичные геномные особенности, сравнить данные как с мировыми эпидемиологическими показателями, так и с российскими.

Материал и методы

В проспективное исследование были включены 160 пациентов, которые наблюда-

лись в Республиканском клиническом онкологическом диспансере им. проф. М.З. Сигала со злокачественными новообразованиями легких с июня 2023 по март 2025 г. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, НМРЛ (стадия IB–IV), достаточное для исследования количество опухолевого материала (биопсия / операционный материал), информированное согласие. Также были собраны следующие клиничко-патологические параметры для каждого пациента: пол, возраст на момент постановки диагноза, история курения, системное лечение и патологическая стадия TNM в соответствии с восьмой редакцией системы стадирования рака легких. Соотношение стадий составило: I — 53 (33,1%), II — 15 (9,4%), III — 33 (20,6%), IV — 59 (36,9%) (рис. 1). Однако в ходе наблюдения и лечения у 15 пациентов (из числа первоначально отнесенных к более ранним стадиям) заболевание прогрессировало с появлением отдаленных метастазов, что переводит эти случаи в категорию потенциальной IV стадии. Следовательно, фактическая распространенность IV стадии оказалась выше исходно диагностированной.

Гистологические образцы исследуемой группы пациентов были подготовлены, отправлены и проанализированы с помощью технологии NGS в ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы» с использованием панелей KAPA HyperPETE LC Fusion Panel и KAPA HyperChoice(Roche Diagnostic) на платформе Nextseq 2000 (Illumina), состоящие в совокупности из 56 генов: ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54, STK11, TP53, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIKCA, MET ex14, KIT, POLE, Keap1, PDGFRA, ESR1, EPCAN, IDH 1-2, ALK, AXL, BRAF, EGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, NRG1, NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFRA, PDGFRB, PPARG, RET, ROS1.

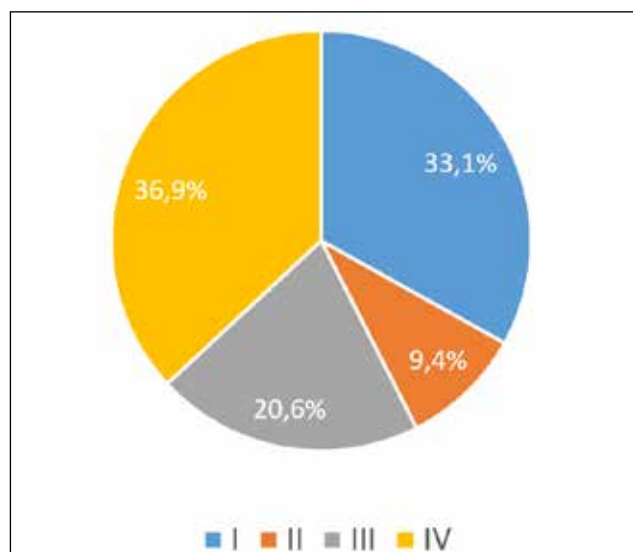


Рис. 1. Распределение пациентов по стадиям заболевания
Fig. 1. Distribution of patients by disease stages

Соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе составило 71:89 (44,4% мужчин и 55,6% женщин). Средний возраст пациентов — 63,7 года, медиана возраста — 67 лет. Диагноз НМРЛ подтвержден морфологически у всех больных, у всех пациентов гистологический подтип — аденокарцинома легкого.

Результаты

Всего выполнено тестирование 160 образцов. По результатам исследования мутации были обнаружены у 141 пациента (87,5%).

Из 52 мутаций, представленных в панели NGS, были идентифицированы 20 генов. Определены следующие мутации: EGFR (ex. 18, 19, 20, 21), TP53, ALK, KRAS, MET, RET, Keap1, ERBB2, CHEK2, STK11, NRAS, BRCA, ROS1, BRAF, PIK3CA, NBN, NRG1, NF1.

46 пациентов имели мутацию в гене EGFR (что составляет 28,8% исследуемых и 32,6% от числа обнаруженных мутаций).

Мутации в гене TP53 были обнаружены у 51 пациента — 31,9% исследуемых (36,2% от числа пациентов с обнаруженными мутациями). Порядка 41,3% случаев мутаций в гене EGFR и 57,7% случаев мутаций в гене KRAS сопровождалась сопутствующей мутацией

гена TP53. Изолированно данная мутация встречалась в 9 случаях (5,6% исследуемых).

В исследуемой группе мутации в гене KRAS были обнаружены у 26 пациентов — 16,2% исследуемых (18,4% от числа пациентов с обнаруженными мутациями); в гене ALK у 15 пациентов — 9,4% исследуемых (10,6% от числа пациентов с обнаруженными мутациями); в гене CHEK2 — у 11 пациентов (6,9% исследуемых, 7,8% от числа пациентов с обнаруженными мутациями).

Помимо основных драйверных мутаций, в ходе исследования были идентифицированы редкие генетические варианты, включая мутации MET, RET, KEAP1, ERBB2, CHEK2, STK11, NRAS, BRCA, ROS1, BRAF, PIK3CA, NBN, NRG1, NF1, которые встречались с частотой от 0,6 до 4,4% от числа всех исследуемых и от 0,7 до 5,0% от числа пациентов с обнаруженными мутациями.

52 пациента (32,5%), по нашим данным, имели ко-мутации (EGFR/TP53, EGFR/PIK3CA, EGFR/TP53/PIK3CA, EGFR (ex 20, 21)/BRCA1/CHEK2 и т. д.).

Обсуждение

Результаты исследования, рассматриваемые в едином контексте с общемировой и общероссийской литературой, подчеркивают региональные особенности частоты мутаций при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ).

Проведенный анализ молекулярно-генетического профиля пациентов с НМРЛ выявил мутацию в гене EGFR у 46 больных, что соответствует 28,8% от общего числа обследованных. Среди всех зарегистрированных генетических аномалий эта мутация заняла второе место по распространенности, составив 32,6% случаев, уступая мутации TP53 (36,2%).

Полученные результаты находят отражение в работах других российских исследователей. Так, в исследованиях, проведенных в Санкт-Петербурге, частота EGFR-позитивных случаев была определена на уровне 15,6% [22],

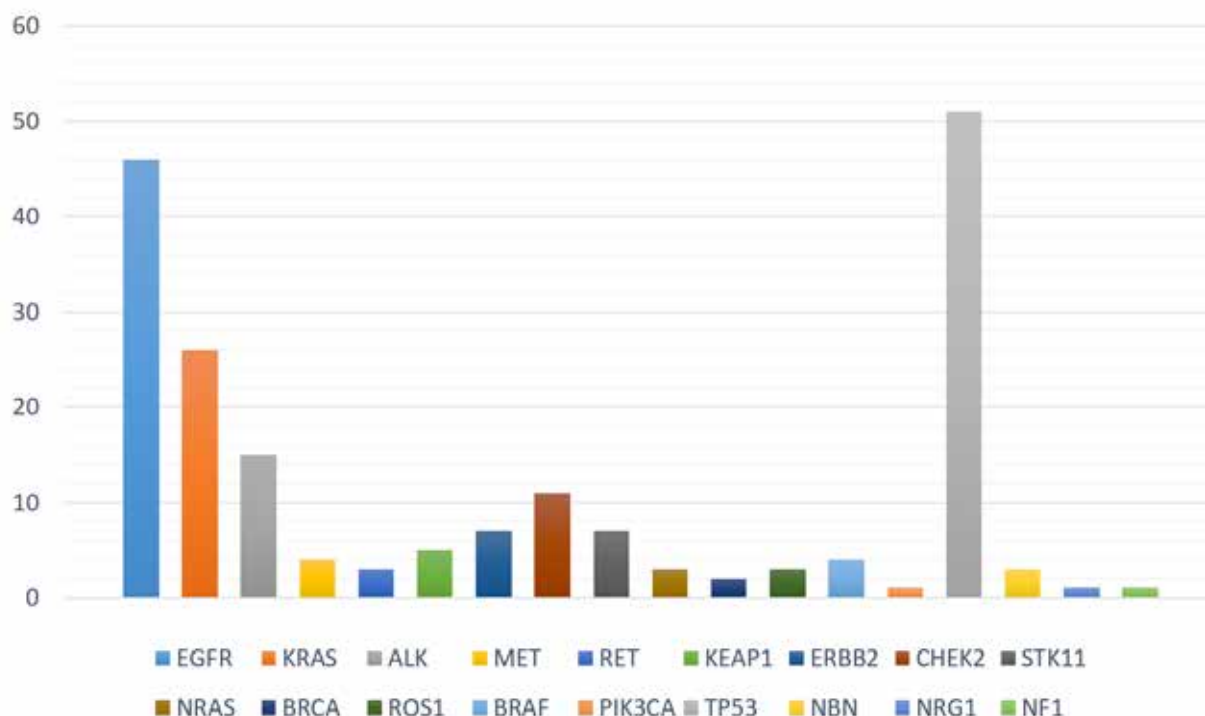


Рис. 2. Частота встречаемости мутаций у пациентов с НМРЛ
Fig. 2. Frequency of mutations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)

тогда как в Москве аналогичный показатель составил 16% [23]. В другом масштабном исследовании московской когорты пациентов с НМРЛ распространенность данной мутации достигла 15,8% [24], а в когорте пациентов Ханты-Мансийского автономного округа — Югры мутации EGFR были выявлены в 15,4% случаев [25]. Несмотря на незначительную вариабельность цифр, наблюдаемую в разных исследованиях, можно заключить, что EGFR-мутация остается одним из наиболее распространенных генетических событий при НМРЛ в российской популяции.

Дополняя представленные данные, следует отметить, что сходные эпидемиологические показатели наблюдаются не только в отечественных, но и в зарубежных популяциях. По данным крупнейшего метаанализа Melosky et al. (2022), включающего 57 исследований (59 707 пациентов с НМРЛ), были получены следующие данные о частоте мутаций EGFR и их подтипов в разных регионах мира: Азия — 49,1% (95% ДИ: 46,5–

51,7), Европа — 12,8% (95% ДИ: 10,3–15,9), Северная Америка — 19,0–27,0% (на основе 5 исследований), Центральная Америка (Мексика) — 41,8%, Новая Зеландия — 21,8%, глобальные исследования (многорегиональные) — 11,9% (95% ДИ: 6,7–20,5) [20].

Подобная вариабельность может быть обусловлена целым рядом факторов, включая генетические особенности этнических групп, различия в методах отбора пациентов, экологические и социально-экономические условия, а также региональные различия в диагностических подходах. Все это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение молекулярно-эпидемиологических особенностей EGFR-мутаций в разных популяциях.

В ходе проведенного исследования у 51 пациента (31,9% от исследуемой когорты) была выявлена мутация в гене TP53, играющем ключевую роль в канцерогенезе. Особый интерес представляет характер распределения данной мутации: в 82,4% случаев она встре-

чалась в сочетании с той или иной мутацией, тогда как изолированная форма наблюдалась в 9 случаях (5,6% исследуемой когорты). Порядка 41,3% случаев мутаций в гене EGFR и 57,7% случаев мутаций в гене KRAS сопровождалась сопутствующей мутацией гена TP53. Это может свидетельствовать о потенциальной взаимосвязи молекулярных нарушений в патогенезе НМРЛ, что требует дальнейшего изучения.

Согласно данным исследования, проведенного в Москве, было установлено, что до 21% случаев мутаций в гене EGFR и 31% случаев мутаций в гене KRAS сопровождалась сопутствующей мутацией гена TP53 [24]. Данные международного Консорциума по изучению мутаций при раке легкого превышают эти показатели — мутации TP53 выявлены в 14 из 35 (40%) опухолей с EGFR мутацией и в 22 из 44 (50%) опухолей с мутацией по KRAS [26]. Особый клинический интерес представляют случаи изолированных мутаций TP53. По данным американского исследования, из 844 случаев аденокарцином были обнаружены 14 изолированных мутаций TP53 (1,7%) [27].

Что касается мутаций в гене KRAS, то в этом исследовании они были обнаружены у 26 пациентов (16,2% случаев). Данный показатель согласуется с общероссийскими эпидемиологическими данными, где частота KRAS-мутаций составляет по разным источникам 17,1% [28], 17,9% (24) и 18,4% (23), что подтверждает воспроизводимость результатов в схожих популяционных группах. По данным исследования в ХМАО — Югре, доля пациентов с KRAS мутацией составила 13,5%, что несколько ниже среднероссийских показателей [25]. Это различие может объясняться особенностями отбора пациентов и не превышает ожидаемой межпопуляционной вариабельности. Однако при сравнении с международными данными выявляются существенные межрегиональные различия. Так, в США частота KRAS-мутаций достигает 27,5% [29], тогда как в Китае — всего 9,8% [30]. Таким обра-

зом, полученные нами результаты (16,2%) в 1,7 раза превышают показатели китайской популяции, но в 1,7 раза уступают данным по американской когорте.

Также были выявлены ALK-транслокации у 15 пациентов (9,4% исследуемой популяции), что существенно превышает показатели, представленные в других отечественных работах. Особенно выражено это расхождение с данными московских исследователей, где частота ALK-позитивных случаев составила лишь 2,2% [24], что более чем в 4 раза меньше полученных нами результатов. Аналогичная тенденция прослеживается при сравнении с результатами других российских центров: 4,6% [23] и 5,1% [31], что также в 2 и 1,8 раз ниже наших показателей. Международные данные демонстрируют аналогичную вариабельность: в странах Восточной Азии частота около 5,6% [32], в Северной Америке — около 2–7% [33].

В нашем исследовании частота мутаций CHEK2 составила 6,9% (11 пациентов), что существенно превышает данные El Zaitouni S. et al., где при генетическом профилировании НМРЛ этот показатель достигал лишь 1,4% [34]. Такое расхождение может быть связано с различными особенностями методов и исследуемой популяции, что требует дальнейшего изучения.

Ряд регионов Российской Федерации уже опубликовали данные о молекулярно-генетическом портрете НМРЛ, что позволяет провести сравнительный анализ геномных особенностей данного заболевания в различных популяциях. Исследовательские центры из Москвы [24], Санкт-Петербурга [22], Тамбовской области [13], Ханты-Мансийского автономного округа — Югры [25] представили данные о молекулярно-генетическом портрете НМРЛ, демонстрируя региональные особенности мутационного ландшафта.

Наблюдаемые различия в данных по сравнению с другими регионами могут быть обусловлены особенностями выборки пациен-

тов. В нашем исследовании доля пациентов с I–II стадиями заболевания составила 42,5%, тогда как в других работах этот показатель не превышал 4% [24] или достигал 80% [23]. Кроме того, в нашей когорте пациентов преобладал женский пол (44,4% мужчин и 55,6% женщин), что также могло повлиять на результаты.

Оценивая полученные нами результаты, 52 пациента (32,5% исследуемых) имели ко-мутации (EGFR/TP53, EGFR/PIK3CA, EGFR/TP53/PIK3CA, EGFR (ex 20, 21)/BRCA1/CHEK2 и т. д.). Таким образом, пациентов с ко-мутациями следует рассматривать как отдельную подгруппу с персонализированным подходом к подбору терапии.

Первые фундаментальные работы, посвященные применению NGS-технологий в молекулярно-генетической диагностике немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), появились в мировой литературе лишь в 2011 г. [35]. Авторы подчеркивали, что на начальном этапе внедрение метода требовало специализированных экспертных знаний. Исследования, проведенные Cronin M. и Ross J.S. в Сингапуре, продемонстрировали значительные преимущества NGS перед традиционным секвенированием по Сэнгеру, включая высокую пропускную способность, возможность параллельного анализа множества генов и повышенную чувствительность при выявлении редких мутаций [36]. Первые попытки внедрения NGS в рутинную диагностику НМРЛ в России относятся к 2014–2016 гг., когда ведущие федеральные центры (например, НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Блохина, НМИЦ радиологии) начали пилотные проекты по секвенированию опухолевых образцов.

Полученные нами данные о спектре и частоте мутаций могут стать основой для создания регионального регистра молекулярно-генетических характеристик рака легкого и послужить моделью для аналогичных исследований в других субъектах Российской Федерации.

Заключение

Молекулярно-генетический портрет НМРЛ в Республике Татарстан — ключевой инструмент современной онкологии, впервые представленный в данном проспективном исследовании. Проведенный анализ молекулярно-генетического профиля демонстрирует определенную частоту мутаций при немелкоклеточном раке легкого. Частотные характеристики основных мутаций оказались сопоставимы данным других российских регионов. Уникальной особенностью исследуемого региона является повышенная частота мутации EGFR, по сравнению с другими регионами России. Полученные данные обосновывают необходимость включения молекулярного тестирования в рутинную диагностику НМРЛ.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Калугина А.А., Ситдикова Д.И., Стяжкина С.Н. Злокачественные новообразования легких в клинической практике // Вестник науки. — 2024. — Т. 12, № 81. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-legkih-v-klinicheskoy-praktike>
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Version 3.2025. 2025. Accessed May 1, 2025. — URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
3. Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Бодня В.Н., Ширяев Р.П. Мелкоклеточный рак легкого // Медицинский вестник Юга России. — 2017. — № 4. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/melkokletochnyy-rak-lyogkogo>

4. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2024. — V. 74 (3). — P. 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834
5. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна [и др.]. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — илл. — 276 с. ISBN 978-5-85502-298-8
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 г. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — илл. — 262 с.
7. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries // *Lancet.* — 2018. — V. 391 (10125). — P. 1023–1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
8. Skoulidis F., Heymach J.V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy // *Nat. Rev. Cancer.* — 2019. — V. 19. — P. 495–509. DOI: 10.1038/s41568-019-0179-8
9. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Гагарин И.М., Чуев Ю.В., Мочальникова В.В., Коломейцева А.А., Горбунова В.А. Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легких // *Молекулярная медицина.* — 2013. — № 6. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mutatsii-egfr-i-kras-vazhnye-dlya-targetnoy-terapii-nemelkokletochnogo-raka-legkih> (дата обращения: 20.04.2025).
10. Торопова Н.Е., Закамова Е.В., Тетерина Ю.Ю., Козлов С.В., Тимофеева Н.В., Морощкина Г.П. и др. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники // *Известия Самарского научного центра РАН.* — 2015. — № 2-3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-issledovaniya-v-praktike-onkologicheskoy-kliniki> (дата обращения: 20.04.2025).
11. Преображенская Е.В., Романько А.А., Мартынов А.С., Митюшкина Н.В., Тюрин В.И., Бизин И.В. Анализ ALK-транслокаций в серии 4991 EGFR/MET-негативных опухолей немелкоклеточного рака легкого // *Вопросы онкологии.* — 2022. — № S3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-alk-translokatsiy-v-serii-4991-egfr-met-negativnyh-opuholey-nemelkokletochnogo-raka-legkogo> (дата обращения: 20.04.2025).
12. Тюрин В.И., Преображенская Е.В., Митюшкина Н.В., Романько А.А., Анускина А.А., Мулкиджан Р.С. и др. Распространенность RET-транслокаций при немелкоклеточном раке легкого // *Вопросы онкологии.* — 2023. — № 35. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-ret-translokatsiy-pri-nemelkokletochnom-rake-legkogo> (дата обращения: 20.04.2025).
13. Огнерубов Н.А., Сычев В.Д., Козлова Н.А., Чанг В.Л. Молекулярно-генетический портрет немелкоклеточного рака легких в Тамбовской области: региональный опыт // *Современная онкология.* — 2020. — № 3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiy-portret-nemelkokletochnogo-raka-legkih-v-tambovskoy-oblasti-regionalnyy-opyt> (дата обращения: 20.04.2025).
14. Онкология: учебник / Под ред. Ш. Х. Ганцева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 704 с. DOI: 10.33029/9704-7469-3-ONC-2023-1-704
15. Новикова Е.И., Снигирева Г.П. Секвенирование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии // *Вестник РНЦПР.* — 2016. — № 1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sekvenirovanie-novogo-pokoleniya-ngs-primenenie-dlya-molekulyarno-geneticheskikh-issledovaniy-v-onkologii> (дата обращения: 20.04.2025).
16. Мазуренко Н.Н., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-генетические маркеры немелкоклеточного рака легкого // *Молекулярная медицина.* — 2014. — № 4. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskie-markery-nemelkokletochnogo-raka-legkogo> (дата обращения: 20.04.2025).
17. Kris M., Johnson B., Kwiatkowski D., Iafrate A., Wistuba I., Aronson S. et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — V. 29. CRA7506-CRA7506. DOI: 10.1200/jco.2011.29.18_suppl.cra7506
18. Figueroa A., Gholi S.S., Jayant G., Wadgaonkar R., Gubran A., Kuperberg S.J. Improving diagnostic capabilities in lung cancer through next-generation sequencing: a narrative review // *J. Thorac. Dis.* — 2025. — V. 17 (1). — P. 476–486. DOI: 10.21037/jtd-24-488
19. Hou J., Li H., Ma S. et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives // *Biomark. Res.* — 2022. — V. 10. — P. 21. DOI: 10.1186/s40364-022-00372-6
20. Melosky B., Kambartel K., Häntschel M., Bennetts M., Nickens D.J., Brinkmann J. et al. Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *Mol. Diagn. Ther.* — 2022. — V. 26 (1). — P. 7–18. DOI: 10.1007/s40291-021-00563-1
21. Wankhede D., Bontoux C., Grover S., Hofman P. Prognostic role of KRAS G12C mutation in non-small

- cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis // *Diagnostics (Basel)*. — 2023. — V. 13 (19). — P. 3043. DOI: 10.3390/diagnostics13193043
22. Михеев Д.В., Чернякова А.П., Митюшкина Н.В. и др. Распространенность редких мутаций в гене EGFR при немелкоклеточном раке легкого // *Вопросы онкологии*. — 2024. — Т. 70, № 6. — С. 1115–1121. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1115-1121.
23. Казаков А.М., Лактионов К.К., Саранцева К.А. Генетический профиль пациентов с немелкоклеточным раком легкого I–IIIА стадий // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2023. — Т. 22, № 1. — С. 42–48. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-42-48
24. Лактионов К.К., Гордиев М.Г., Саранцева К.А., Демидова И.А., Строгонова А.М., Филипенко М.Л. и др. Геномные характеристики российских пациентов с немелкоклеточным раком легкого: результаты тестирования методом секвенирования нового поколения // *Медицинский Совет*. — 2024. — № 21. — С. 104–112. DOI: 10.21518/ms2024-541
25. Мордовский А.А., Аксарин А.А., Парсаданян А.М. и др. Гистологические тенденции и молекулярно-генетические особенности немелкоклеточного рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре // *Сибирский онкологический журнал*. — 2024. — Т. 23, № 3. — С. 115–123. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-3-115-123.
26. Aisner D.L., Sholl L.M., Berry L.D., Rossi M.R., Chen H., Fujimoto J. et al. LCMC2 investigators. The impact of smoking and tp53 mutations in lung adenocarcinoma patients with targetable mutations—the lung cancer mutation consortium (LCMC2) // *Clin. Cancer Res.* — 2018. — V. 24 (5). — P. 1038–1047. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2289
27. Mendoza R.P., Chen-Yost H.I., Wanjari P., Wang P., Symes E., Johnson D.N. et al. Lung adenocarcinomas with isolated TP53 mutation: A comprehensive clinical, cytopathologic and molecular characterization // *Cancer Med.* — 2024. — V. 13 (1). — P. e6873. DOI: 10.1002/cam4.6873
28. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Нелюбина Л.А. и др. KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого: новые стратегии терапии // *Сибирский онкологический журнал*. — 2024. — Т. 23, № 2. — С. 72–81. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-72-81
29. Judd J., Abdel Karim N., Khan H. et al. Characterization of KRAS mutation subtypes in non-small cell lung cancer // *Mol. Cancer Ther.* — 2021. — V. 20 (12). — P. 2577–2584. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0201
30. Liu S.Y., Sun H., Zhou J.Y. et al. Clinical characteristics and prognostic value of the KRAS G12C mutation in Chinese non-small cell lung cancer patients // *Biomark. Res.* — 2020. — V. 8. — P. 22. DOI: 10.1186/s40364-020-00199-z
31. Огнерубов Н.А. Перестройка гена ALK при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) // *Материалы научно-практических конференций в рамках 10-го российского конгресса лабораторной медицины 2024 г.: сборник тезисов, Москва, 02–04 октября 2024 г.* — М.: Общество с ограниченной ответственностью «Издательско-полиграфическое объединение «У Никитских ворот», 2024. — С. 87.
32. Su Y., Long X., Song Y., Chen P., Li S., Yang H. et al. Distribution of .ALK fusion variants and correlation with clinical outcomes in Chinese patients with non-small cell lung cancer treated with crizotinib // *Target Oncol.* — 2019. — V. 14 (2). — P. 159–168. DOI: 10.1007/s11523-019-00631-x
33. Chen M.F., Chaft J.E. Early-stage anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive lung cancer: a narrative review // *Transl. Lung. Cancer Res.* — 2023. — V. 12 (2). — P. 337–345. DOI: 10.21037/tlcr-22-631
34. El Zaitouni S., Laraqui A., Ghaouti M., Benzekri A., Kettani F., Boustany Y. et al. Genetic profiling of non-small cell lung cancer in Moroccan patients by targeted next-generation sequencing // *Technol. Cancer Res. Treat.* — 2024. — V. 23. 15330338241288907. DOI: 10.1177/15330338241288907
35. Cronin M., Ross J.S. Comprehensive next-generation cancer genome sequencing in the era of targeted therapy and personalized oncology // *Biomark. Med.* — 2011. — V. 5 (3). — P. 293–305. DOI: 10.2217/bmm.11.37
36. Lai G.G.Y., Cheng X.M., Ang Y.L. et al. Molecular testing in non-small cell lung cancer: A consensus recommendation // *Ann. Acad. Med., Singapore*. — 2023. — V. 52 (7). — P. 364–373. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2022473

© А.Х. Исмагилов, В.Е. Карасев, Д.М. Вьюшков, 2025
УДК 616-006.699 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-19-32

ВЛИЯНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА УРОВЕНЬ СТРЕССА И ЧАСТОТУ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Х. Исмагилов¹, В.Е. Карасев^{2,3}, Д.М. Вьюшков³

¹Казанская государственная медицинская академия МЗ РФ, Казань

²Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, Омск

³Клинический онкологический диспансер, Омск

EFFECTS OF RECONSTRUCTIVE SURGERY ON STRESS AND METASTASIS RATES IN BREAST CANCER PATIENTS

A.Kh. Ismagilov¹, V.Ye. Karasev^{2,3}, D.M. Vyushkov³

¹Kazan State Medical Academy, Kazan

²Omsk State Medical University, Omsk

³Clinical Oncology Dispensary, Omsk

Карасев В.Е. — к.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей молочной железы и мягких тканей
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: kobra919@yandex.ru

Karasev V.E. — PhD (Medicine), Head of the Surgical Department of Breast Tumors and Soft Tissue
12 Lenin St., 644099 Omsk, Russian Federation, e-mail: kobra919@yandex.ru

Реферат. Целью нашего исследования явилась оценка влияния реконструктивно-пластических операций на психоэмоциональное состояние, уровень стресса и частоту метастазирования одностороннего рака молочной железы различных биологических подтипов.

Материал и методы. Проанализирована частота метастазирования у 577 молодых пациенток, прошедших оперативное лечение по поводу одностороннего рака молочной железы стадий I–IIIA: 43,5% случаев в объеме мастэктомии по Маддену, 34,8% — мастэктомии и одномоментной двухэтапной реконструкции, 21,7% — мастэктомии и отсроченной двухэтапной реконструкции.

Результаты. Метастазирование чаще развивается у пациенток с очень высоким либо крайне низким уровнем кортизола в крови и ванилилминдальной кислоты в моче ($G = 0,24$, $p = 0,041$). После одномоментной реконструкции молочной железы за 5 лет наблюдения отдаленные метастазы выявлены в 12,4% случаев, после отсроченной — в 12%, в то время как у пациенток, перенесших только радикальную мастэктомию без реконструкции, метастазы выявлены в 16,3% случаев.

Выводы. Изучение в динамике уровня гормонов стресса может позволить выделить группу риска по метастазированию среди пролеченных пациенток с онкопатологией молочной железы. Проведение реконструктивно-пластических операций силиконовыми имплантатами не увеличивает риск метастазирования опухоли молочной железы и может рекомендоваться в клинической практике, в том числе и как средство психологической помощи пациенткам, направленное на уменьшение тревоги и депрессии, уровня стресса и прогрессирования болезни.

Ключевые слова: биологический тип опухоли, метастазы, рак молочной железы, реконструктивно-пластические операции, стресс.

Abstract. The study objective was to evaluate the impact of reconstructive plastic surgery on the psycho-emotional state, stress level and metastasis rate of unilateral breast cancer of various biological subtypes.

Material and methods. The incidence of metastasis was studied in 577 young patients who underwent surgical treatment for unilateral breast cancer of stages I–IIIA: 43.5% of cases — mastectomy by Madden, 34.8% — mastectomy and immediate two-stage reconstruction, 21.7% — mastectomy and delayed two-stage reconstruction.

Results. Metastasis is more common in patients with very high or extremely low levels of cortisol in the blood and vanillylmandic acid in the urine ($G = 0.24$, $p = 0.041$). Over 5 years of follow-up, distant metastases were detected in 12.4% of cases after

immediate reconstruction of the breast, after delayed reconstruction — in 12%, while in patients who underwent only radical mastectomy without reconstruction, metastases were detected in 16.3% of cases.

Conclusions. Studying the dynamics of the stress hormones may help to distinguish the risk group for metastasis among treated patients with breast cancer. Reconstructive plastic surgery with silicone implants does not increase the risk of breast tumor metastasis and can be recommended in clinical practice, including as a means of psychological assistance to patients aimed at reducing anxiety and depression, stress levels and disease progression.

Key words: biological type of tumor, metastases, breast cancer, reconstructive plastic surgery, stress.

Введение

По данным за 2023 г., рак молочной железы является ведущей онкологической патологией у женского населения, составляя 22,5% в общей структуре злокачественных новообразований. Удельный вес его в возрастной группе 30–59 лет достигает 18%, занимая лидирующую позицию, а в возрастной группе 0–29 лет — 5,5%, занимая четвертое место. В 2023 г. выявлено 82 499 новых случаев заболеваемости, что на 7,8% выше по сравнению с 2022 г., на 18,3% выше по сравнению с 2021 г. и является самым высоким за последние 10 лет, темп прироста составляет 2,04%, что, однако, может быть связано с улучшением диагностики в рамках диспансеризации. В структуре смертности у женщин трудоспособного возраста 30–49 лет рак молочной железы занимает первое место, составляя 23% [1].

Основной причиной неблагоприятных исходов у пациенток с онкозаболеванием молочной железы является прогрессирование заболевания, наблюдающееся у 20–40 женщин из 100 пролеченных и проявляющееся метастазированием, в том числе в первые 12 месяцев после установки диагноза [2, 3]. Возраст пациентки, наследственная отягощенность, гистологический тип опухоли, дисгормональные нарушения, стадия заболевания, вредные привычки, экологические факторы, применяемые методы лечения могут влиять на риск развития метастазов и прогноз выживаемости [4]. Чаще всего зонами метастазирования являются кости, легкие, печень, головной мозг, что влияет не только на продолжительность, но и на качество жизни. Патогенез развития метастазов

до сих пор до конца не ясен, однако глубокое понимание процессов, протекающих на молекулярном и клеточном уровнях, имеет важное значение для подбора индивидуальной схемы терапии рака [5].

Персонализированный подход к лечению онкопатологии молочной железы подразумевает оценку клинической картины, биологического подтипа и распространенности опухоли, коморбитной патологии, необходимости лучевой и/или неоадъювантной терапии, возможности проведения реконструктивно-пластических операций, желания пациентки.

В большинстве случаев метастатический рак имеет неблагоприятный прогноз, является неизлечимым, требует проведения системной цитостатической терапии, что обуславливает необходимость поиска предикторов для профилактики и своевременного выявления агрессивного течения заболевания [6].

Одним из таких предикторов может явиться стресс, который чрезвычайно распространен, как неизбежный аспект современной жизни. Хронический стресс оказывает значительное влияние на течение таких процессов внутри опухоли и ее микроокружения, как метаболизм, репарация ДНК, ангиогенез, гипоксия, отложение внеклеточного матрикса. Изменения в механизмах функционирования, вызванные стрессом, являются результатом активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы в сочетании с эпигенетическими модификациями. Кроме того, хронический стресс снижает эффективность противораковых методов лечения [7–9].

В 2019 г. уже 95% граждан России, по данным исследовательского холдинга Ромир, испытывали стресс, большинство из них были в возрасте 26–45 лет. В 2020 г. мировой индекс стресса достиг своего максимума по сравнению со всеми предшествующими изученными годами — 32 [9]. По результатам опроса Gallup, проведенного в 2021 г., 41% взрослых людей в 122 странах испытывают сильный стресс [10]. В Российской Федерации в период с 2012 по 2017 г. среди граждан 25–64 лет при обследовании определялся высокий уровень психоэмоционального стресса у 7 из 10 опрошенных, а у женщин во всех возрастных группах диагностировалась более высокая его частота [11]. Наиболее часто женщины отмечают стрессоры, относящиеся к профессиональной, эмоционально-личностной и хозяйственно-бытовой сферам. Повседневный хронический стресс оказывает более значительное влияние на психическое здоровье человека и его взаимоотношения с другими людьми, чем сильные стрессовые события [12]. Среди проявлений стресса 48% респондентов выделили тревожность и беспокойство, 47% — усталость (47%), 41% — нарушения сна. По данным социологического исследования ВЦИОМ, в 2022 г. наличие стресса отмечали 57% россиян. Несмотря на различающиеся цифры, уровень стресса остается очень высоким и связан прежде всего с информационной перегруженностью, экономическими проблемами, нестабильной политической обстановкой, техногенными катастрофами, климатическими условиями, взаимоотношениями в семье и на работе, проблемами в общении, отсутствием полноценного отдыха, болезнями и другими факторами [13, 14]. В целом, клинически значимая тревога встречается у 5–7% людей в общей популяции, у пациентов в общей медицинской практике — примерно в четверти случаев, в то время как расстройства тревожно-депрессивного спектра — почти у половины опрошенных [15].

Появление на этом фоне онкологического заболевания усугубляет стресс. Центр стресса локализуется в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, представляющего собой скопление ядер и их связей и выполняющего функцию регулятора реакции организма на триггер путем нейроэндокринного и вегетативного ответа. В свою очередь, на активность паравентрикулярного ядра влияют цитокины и хемокины, участвующие в реакции воспаления, кортизол и медиаторы иммунного ответа. Если стрессовая ситуация остается выраженной в течение длительного времени, то уровень кортизола также остается значительным, что приводит к десенситизации рецепторов к кортизолу и развитию физических и психических нарушений, чаще всего к эмоциональному выгоранию и депрессии. Выраженность и длительность стресса являются ключевыми факторами, опосредующими уровень кортизола, что объясняет разные уровни кортизола у пациентов в стрессовых ситуациях [16].

Таким образом, выявление взаимосвязи уровня стресса и метастазирования рака молочной железы представляет большой практический интерес.

Цель исследования — оценить влияние реконструктивно-пластических операций на психоэмоциональное состояние, уровень стресса и частоту метастазирования одностороннего рака молочной железы различных биологических подтипов.

Материал и методы

Нами изучена частота метастазирования у 577 молодых пациенток (до 40 лет), прошедших оперативное лечение по поводу одностороннего рака молочной железы стадий I–IIIA в 2013–2020 гг. на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический онкологический диспансер» (главный врач — Д.А. Маркелов) и Многопрофильного центра современной медицины «Евромед» (главный врач —

С.А. Шуголь). Форма информационного согласия была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ (протокол № 58 от 14.11.2013) и подписана всеми пациентками.

Всем женщинам на этапе установления диагноза была выполнена трепан-биопсия, проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования материала с окрашиванием на рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR) и эпидермального фактора роста человека 2 (HER2). Люминальный рак подтип А выявили в 61,2% случаев, трижды негативный — в 15%, HER2-позитивный (люминальный, ER+ PR+) — в 10,4%, HER2-позитивный (нелюминальный, ER+ PR-) — в 7,3%, люминальный подтип В (HER2-) — в 6,1% случаев.

Компоненты комплексного лечения подбирались индивидуально с учетом биологического подтипа опухоли и стадии процесса. Всем пациенткам проведено хирургическое лечение в объеме мастэктомии по Маддену, кроме того, 34,8% женщинам проведена одномоментная двухэтапная реконструкция, 21,7% — отсроченная двухэтапная реконструкция. Хирургическое лечение по показаниям сочеталось с предоперационной, послеоперационной лучевой терапией, химиотерапией, эндокринотерапией.

Пациентки, вошедшие в данное исследование, находились под наблюдением не менее 5 лет. При каждом посещении обращали внимание на наличие жалоб со стороны других органов и систем, проводили инструментальное обследование органов грудной клетки (МСКТ) и брюшной полости (УЗИ), по показаниям — позвоночника и суставов, головного мозга (МРТ).

Для оценки выраженности стресса использовали результаты анкетирования по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) и определение уровня кортизола в сыворотке крови и ванилилминдальной кислоты в моче с помощью автоматического анализатора Architect 2000 (Abbott, США), Immulite 2000 (Siemens, Германия).

Все полученные данные были занесены в программу Microsoft Excel. Для сравнения частоты метастазирования в зависимости от вида операции и биологического подтипа опухоли применяли Хи-квадрат (χ^2) и двусторонний критерий Фишера, а также корреляционный анализ в программе Statistica 10.0. Для сравнения уровня кортизола и ванилилминдальной кислоты, тревоги и депрессии использовали t-критерий Стьюдента, данные проверены на вид распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка и представлены как среднее и стандартное отклонение. Уровень статистической значимости принимали за 0,05.

Результаты

За 5 лет наблюдения метастазы выявлены у 81 пациентки, то есть в 14% случаев от общего числа наблюдений.

При учете биологического подтипа опухоли установлено, что прогрессирование злокачественного заболевания у пациенток с трижды негативным типом рака молочной железы отмечалось в 28,7% случаев, с HER2-позитивным (люминальным) типом — в 23,3%, с HER2-позитивным (нелюминальным) типом — в 19,0%, с люминальным подтипом В — в 17,1%, с люминальным подтипом А — в 7,9%.

У пациенток, перенесших радикальную мастэктомию без реконструкции, метастазы выявлены в 41 случаях, что составило 16,3% от всех прооперированных данным методом.

У пациенток, перенесших мастэктомию с одномоментной реконструкцией, метастазирование выявлено в 25 случаях, или у 12,4% прооперированных пациенток, что на 23,9% ($p = 0,24$) реже по сравнению с группой пациенток, которым выполнена только мастэктомия.

У пациенток, перенесших мастэктомию с отсроченной реконструкцией, метастазирование выявлено в 15 случаях, или у 12% прооперированных пациенток, что на 26,4% ($p = 0,27$) реже по сравнению с группой пациенток, которым выполнена только мастэкто-

мия, и на 3,2% ($p = 0,91$) реже по сравнению с пациентками, которым выполнена мастэктомия с одномоментной реконструкцией.

Распределение случаев метастазирования по подгруппам в зависимости от объема хирургического лечения и биологического подтипа представлено в табл. 1. В целом, не выявлено статистически значимых различий между подгруппами, то есть проведение реконструктивных операций не увеличивает риск развития отдаленных метастазов.

Установлено, что подавляющее большинство метастазов развилось у женщин со IIБ и IIIА стадией рака — 32 и 28 случаев соответственно, что составляет 39,5 и 34,6% от общего числа метастазов, в четырех случаях (4,9%) обнаружены метастазы у пациенток с I стадией, в 17 (21%) — у пациенток с IIА стадией. Установлена корреляционная связь сильной степени между стадией рака молочной железы и метастатическим поражением ($G = 0,77$, $p = 0,02$).

С учетом данных лабораторных анализов показано, что метастазы чаще формируются у пациенток с очень высоким либо крайне низким уровнем кортизола в крови, что подтверждается наличием корреляционной связи ($G = 0,24$, $p = 0,041$). Так, исходный уровень кортизола до оперативного лечения в среднем составлял $695,9 \pm 38,0$ нмоль/л и у всех пациенток был выше нормы. На уровень кортизола влияла стадия опухолевого процесса ($G = 0,23$, $p = 0,038$): у женщин с IIIА стадией он был на 8,03% выше, чем у пациенток с I стадией ($p = 0,08$), на 5,4% — с IIА ($p = 0,31$), на 1,03% по сравнению с IIБ ($p = 0,95$). Через год после операции уровень кортизола у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию, снизился на 81%, у пациенток, перенесших мастэктомию и одномоментную реконструкцию, — на 39,3%, у пациенток, перенесших мастэктомию и отсроченную реконструкцию, — на 35,9%. Наиболее высокий уровень кортизола опре-

Таблица 1. Частота развития отдаленных метастазов рака молочной железы на протяжении 5 лет после хирургического лечения в подгруппах

Table 1. Incidence of distant breast cancer metastases over 5 years after surgery by subgroup

Биологический тип	Мастэктомия				Одномоментная реконструкция				р	Отсроченная реконструкция				р
Стадия РМЖ	I	IIA	IIB	IIIA	I	IIA	IIB	IIIA		I	IIA	IIB	IIIA	
Люминальный, подтип А	1	1	3	7	0	1	3	6		0	0	3	3	
	Всего 12 (8,5%)				Всего 10 (7,5%)				0,82	Всего 6 (7,7%)				0,99
Люминальный, подтип В	0	0	1	2	0	0	0	1		0	0	1	–	
	Всего 3 (21,4%)				Всего 2 (16,7)				0,76	Всего 1 (11,15)				0,94
HER2-позитивный (люминальный) ER+PR+	0	1	4	2	0	1	2	1		1	1	1	–	
	Всего 7 (25%)				Всего 4 (21,1%)				0,75	Всего 3 (23,1%)				0,89
HER2-позитивный (нелюминальный) ER-PR-	0	1	2	2	0	0	1	1		0	0	1	–	
	Всего 5 (21,7%)				Всего 2 (16,7%)				0,72	Всего 1 (14,3%)				0,63
Трижды негативный	2	5	5	2	0	3	3	1		0	3	1	–	
	Всего 14 (31,1%)				Всего 7 (28%)				0,76	Всего 4 (23,5%)				0,56

делялся в крови пациенток трижды негативным и HER2-позитивным (люминальным) ER + PR+ типами рака (табл. 2).

Через 5 лет наблюдения уровень кортизола в крови снизился на 83,7% ($p = 0,0001$) от дооперационного уровня у пациенток, перенесших только радикальную мастэктомию, на 53,4% ($p = 0,001$) — у пациенток с одномоментной маммопластикой, на 54,6% ($p = 0,001$) — у пациенток с отсроченной маммопластикой. Таким образом, к концу периода наблюдения наименьший уровень кортизола выявлялся у пациенток, перенесших только мастэктомию: он был на 63,0% ниже ($p = 0,0001$), чем у пациенток с одномоментной реконструкцией, на 62,9% ниже ($p = 0,0001$), чем у пациенток с отсроченной реконструкцией. Это указывает на то, что у женщин, перенесших оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии без реконструктивно-пластических вмешательств, сохраняющийся стресс приводит к нарушению механизмов адаптации. У женщин, которым была проведена реконструкция молочных желез, в течение первого года после операции происходила нормализация уровня кортизола, а затем он практически не ме-

нялся. Наблюдение за уровнем ванилилминдальной кислоты в моче выявило сходную динамику. Ее исходный показатель составлял $6,9 \pm 2,0$. Через год у пациенток, перенесших мастэктомию, он снизился на 79,4%, у пациенток, перенесших мастэктомию и одномоментную реконструкцию, — на 23,8%, у пациенток, перенесших мастэктомию и отсроченную реконструкцию, — на 22,6%. Наиболее высокие значения регистрировались у пациенток с трижды негативным и HER2-позитивным (люминальным) ER+ PR+ типами рака (табл. 3). К концу периода наблюдения уровень ванилилминдальной кислоты в целом снизился у пациенток, перенесших мастэктомию, на 82,9% ($p = 0,0001$), у пациенток, перенесших мастэктомию и одномоментную реконструкцию, — на 40,9% ($p = 0,002$), у пациенток, перенесших мастэктомию и отсроченную реконструкцию, — на 39,0% ($p = 0,002$) по сравнению с дооперационным уровнем.

Высокий уровень стресса отражается и в результатах Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Исходно у пациенток со злокачественной опухолью молочной железы уровни депрессии и тревоги характеризовались

Таблица 2. Уровень кортизола (нмоль/л) в крови до и через 1 год после операции ($M \pm \sigma$)
Table 2. Blood cortisol (nmol/l) levels before and 1 year after surgery

Форма РМЖ	До операции	Мастэктомия	p	Одномоментная реконструкция	p	Отсроченная реконструкция	p
Люминальный, подтип А	$686,6 \pm 32,4$	$131,1 \pm 40,2$	0,0001	$312,3 \pm 31,5$	0,001	$325,0 \pm 33,6$	0,02
Люминальный, подтип В	$698,7 \pm 40,5$	$145,9 \pm 34,8$	0,0001	$396,5 \pm 38,6$	0,002	$421,3 \pm 35,6$	0,03
HER2-позитивный (люминальный) ER + PR+	$710,8 \pm 36,9$	$128,5 \pm 35,9$	0,00001	$587,5 \pm 46,7$	0,003	$604,6 \pm 48,2$	0,065
HER2-позитивный (нелюминальный) ER- PR-	$679,5 \pm 42,8$	$139,9 \pm 42,7$	0,0001	$402,5 \pm 37,2$	0,003	$230,5 \pm 36,3$	0,001
Трижды негативный	$703,8 \pm 37,5$	$115,8 \pm 28,5$	0,00001	$617,4 \pm 43,6$	0,055	$650,3 \pm 39,8$	0,071

Примечание: указано значение p при сравнении с дооперационным уровнем, t-критерий Стьюдента.

Таблица 3. Уровень ванилилминдальной кислоты (мг/сут) в моче в зависимости от вида хирургического вмешательства до и через 1 год после операции ($M \pm \sigma$)

Table 3. Level of vanillylmandalic acid (mg/day) in urine depending on the type of surgery before and 1 year after surgery

Форма РМЖ	До операции	Мастэктомия	p	Одномоментная реконструкция	p	Отсроченная реконструкция	p
Люминальный, подтип А	$6,8 \pm 1,5$	$1,5 \pm 0,6$	0,00001	$4,5 \pm 1,2$	0,07	$4,4 \pm 1,1$	0,06
Люминальный, подтип В	$6,7 \pm 2,1$	$1,6 \pm 0,9$	0,00001	$4,8 \pm 1,5$	0,08	$4,9 \pm 1,2$	0,13
HER2-позитивный (люминальный) ER + PR+	$7,0 \pm 1,1$	$1,3 \pm 0,5$	0,00001	$5,8 \pm 1,9$	0,36	$5,9 \pm 1,8$	0,44
HER2-позитивный (нелюминальный) ER- PR-	$6,9 \pm 1,4$	$1,4 \pm 0,8$	0,00001	$5,0 \pm 1,4$	0,28	$5,1 \pm 1,4$	0,25
Трижды негативный	$7,1 \pm 2,0$	$1,3 \pm 0,6$	0,00001	$6,2 \pm 1,9$	0,42	$6,4 \pm 1,7$	0,57
Примечание: указано значение p при сравнении с дооперационным уровнем, t-критерий Стьюдента.							

как клинически выраженные и статистически значимо не отличались в подгруппах. В течение первого года происходило выраженное снижение уровня тревоги и депрессии у пациенток, которым проведены реконструктивно-пластические операции (табл. 4 и 5).

В целом, за пять лет наблюдения уровень тревоги и депрессии снизился у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию, на 13,5% ($p = 0,73$) и 23,5% ($p = 0,031$), у пациенток, перенесших одномоментную реконструкцию, — на 51,2% ($p = 0,0002$) и 72,1% ($p = 0,00001$), у пациенток, перенесших мастэктомию и отсроченную реконструкцию, — на 64,1% ($p = 0,0001$) и 71,1% ($p = 0,00001$) соответственно.

Таким образом, наибольший уровень тревоги и депрессии сохранялся у пациенток, перенесших только радикальную мастэктомию: соответственно в 4 раза ($p = 0,0011$) в 3,1 раза ($p = 0,00011$) относительно пациенток, перенесших мастэктомию и одномоментную реконструкцию, в 3,9 раза ($p = 0,002$) в 2,8 раза ($p = 0,00021$) относительно пациенток, перенесших мастэктомию и отсроченную реконструкцию. Установлена

корреляционная связь между видом хирургического вмешательства и уровнем тревоги ($G = 0,81$, $p = 0,002$) и депрессии ($G = 0,67$, $p = 0,0029$), что указывает на благоприятное влияние реконструкция молочной железы на психоэмоциональное состояние женщин. Показатели Госпитальной шкалы не зависели от биологического типа рака, однако были несколько выше у пациенток с IIB и IIIA стадиями.

Обращает на себя внимание корреляционная связь между высоким уровнем тревоги ($G = 0,32$, $p = 0,037$) и депрессии ($G = 0,27$, $p = 0,039$) и метастазированием злокачественной опухоли. Уровень тревоги у пациенток с выявленными отдаленными метастазами был выше на 26,4% ($p = 0,0001$) по сравнению с пациентками без прогрессирования рака, а уровень депрессии – выше на 22,7% ($p = 0,0001$).

Обсуждение

Современная маммология — динамично развивающаяся область медицины, широко охватывающая население диагностическим скринингом и внедряющая новые методы

Таблица 4. Уровень тревоги (баллы) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в зависимости от вида хирургического вмешательства до и через 1 год после операции ($M \pm \sigma$)

Table 4. Anxiety level (scores) on the Hospital Anxiety and Depression Scale by type of surgery before and 1 year after surgery ($M \pm \sigma$)

Форма РМЖ	До операции	Мастэктомия	p	Одномоментная реконструкция	p	Отсроченная реконструкция	p
Люминальный, подтип А	12,7 ± 1,3	17,0 ± 2,1	0,01	4,0 ± 0,9	0,001	5,5 ± 1,2	0,002
Люминальный, подтип В	13,8 ± 1,9	17,2 ± 1,7	0,056	4,3 ± 1,1	0,001	5,2 ± 0,8	0,003
HER2-позитивный (люминальный) ER + PR+	14,5 ± 2,2	17,8 ± 2,4	0,063	7,6 ± 2,7	0,012	8,0 ± 2,5	0,037
HER2-позитивный (нелюминальный) ER- PR-	13,0 ± 2,0	16,6 ± 1,9	0,059	4,7 ± 1,8	0,001	5,1 ± 1,1	0,001
Трижды негативный	15,3 ± 3,1	18,2 ± 2,5	0,12	8,1 ± 2,4	0,048	9,2 ± 2,3	0,049
Примечание: указано значение p при сравнении с дооперационным уровнем, t-критерий Стьюдента.							

Таблица 5. Уровень депрессии (баллы) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в зависимости от вида хирургического вмешательства до и через 1 год после операции ($M \pm \sigma$)

Table 5. Depression rate (scores) on the Hospital Anxiety and Depression Scale by type of surgery before and 1 year after surgery ($M \pm \sigma$)

Форма РМЖ	До операции	Мастэктомия	p	Одномоментная реконструкция	p	Отсроченная реконструкция	p
Люминальный, подтип А	17,7 ± 1,5	17,0 ± 2,0	0,91	8,0 ± 1,3	0,001	8,6 ± 1,3	0,001
Люминальный, подтип В	17,3 ± 1,7	16,9 ± 2,3	0,88	7,7 ± 1,6	0,001	7,5 ± 0,9	0,001
HER2-позитивный (люминальный) ER + PR+	17,5 ± 2,0	17,8 ± 2,7	0,99	9,1 ± 2,2	0,002	9,3 ± 1,9	0,002
HER2-позитивный (нелюминальный) ER- PR-	17,0 ± 1,3	16,2 ± 1,8	0,82	8,2 ± 1,9	0,001	8,0 ± 1,5	0,001
Трижды негативный	17,5 ± 2,6	17,9 ± 3,1	0,98	9,4 ± 2,1	0,002	9,7 ± 2,7	0,003
Примечание: указано значение p при сравнении с дооперационным уровнем, t-критерий Стьюдента.							

лечения. Однако, несмотря на это, смертность от злокачественных новообразований молочных желез остается на высоком уровне. Основной причиной смерти пациенток молодого возраста является прогресси-

рование заболевания, механизмы которого до сих пор не изучены [17–19]. Эффективных методов лечения отдаленных метастазов не существует, в связи с чем важным является поиск предикторов агрессивного течения

заболевания, что и стало целью нашего исследования.

В литературе обсуждается ряд факторов, играющих роль в прогрессировании рака молочной железы. Так, биологический подтип опухоли обуславливает основу для выбора таргетной терапии и также влияет на исход заболевания. Так, повышенная экспрессия HER2 выявляется примерно у 15% женщин с онкопатологией молочной железы и предрасполагает к более агрессивному клиническому течению и неблагоприятному прогнозу [4]. При выявлении метастазов продолжительность жизни у пациенток с люминальным раком типа А составляет в среднем 2,2 года, а у пациенток с люминальным раком подтипа В — 1,6 лет, с HER2 положительным раком — 0,7 лет, с тройным негативным раком — 0,5 лет. По сравнению с другими подтипами именно тройной негативный наиболее склонен к отдаленному метастазированию. Самая высокая частота выявления метастазов отмечается между вторым и третьим годами после установления диагноза, а к пятому году несколько снижается [5]. Данные литературы согласуются с нашими результатами: наибольшая частота метастазирования установлена у пациенток с трижды негативным и с HER2-позитивным (люминальным) типами рака (28,7 и 23,3% соответственно), наименьшая — у пациенток с люминальным раком подтипа А (7,9%).

В литературе широко обсуждается взаимосвязь между хроническим стрессом и прогрессированием онкологической патологии. Хронический психосоциальный стресс способствует снижению выживаемости у пациентов с раком молочной железы, легких, головы и шеи, гепатобилиарного, лимфоидного или гемопоэтического рака [7]. Результаты нашего исследования также указывают, что помимо биологического подтипа опухоли на онкологическую безопасность влияет психоэмоциональное состояние женщин.

Верификация злокачественного новообразования с возможным летальным исходом, хирургическое лечение, сопряженное с

утратой молочной железы, необходимость в химио- и лучевой терапии с большим количеством побочных эффектов, отсутствие гарантии полного выздоровления, страх рецидива формируют у пациенток выраженный стресс, эмоциональные и поведенческие реакции на который могут обуславливать выраженность боли, отрицательно влиять на качество жизни, препятствовать или способствовать лечению [9, 20, 21].

Успехи в раннем выявлении и лечении рака молочной железы увеличили не только общую выживаемость пациенток, но частоту нозогенных психических расстройств, которые сопровождаются астенией, хронической слабовыраженной болью, тревогой и депрессией, что требует дополнительной медикаментозной коррекции [21]. По данным анкетирования HADS в нашем исследовании, все пациентки до операции и после радикальной мастэктомии имели клинически выраженную тревогу и депрессию.

Депрессия усугубляет соматические симптомы, снижает общую работоспособность и качество жизни, приверженность к рекомендуемой терапии [22, 23]. Пациентки с онкопатологией молочной железы более склонны к проявлениям депрессии, а также тревоги, проблем со сном, сексуальной дисфункции, которые наиболее выражены в первые 2–4 года после постановки диагноза и могут сохраняться до 5–10 лет [23].

У 90% пациенток основной причиной развития депрессивных состояний является радикальная мастэктомия, представляющая собой не только значительный физический дефект, но и серьезную психологическую травму, связанную с потерей женской привлекательности и приводящую к десоциализации женщин. Каждая пятая пациентка отмечает ухудшение личностно-семейных отношений, каждая третья — снижение либидо [24, 25]. В нашем исследовании у пациенток с выявленными отдаленными метастазами уровень тревоги был выше на 26,4%, а уровень депрессии — на 22,7%.

Хронический стресс вызывает вначале активацию симпатической нервной системы, при длительном воздействии приводит к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и изменению секреции гормонов, а затем — к функциональному истощению участников стресс-реакции и развитию нозологических психических расстройств [26]. Наслоение психоэмоционального напряжения на дисгормональные нарушения, в частности на состояние гиперэстрогемии, или на другие факторы, предрасполагающие к онкопатологии молочной железы, ведет к увеличению риска метастазирования и смертности [27, 28].

В механизме влияния хронического стресса на организм можно выделить такие составляющие, как усиление воспаления, изменение микроокружения путем накопления фибронектина и нейтрофилов, снижения инфильтрации Т-клетками, нарушение обмена веществ и нормального циркадного ритма, стимуляция образования опухолевых иммуносупрессивных клеток и неклочных ловушек (NET) нейтрофильных клеток за счет высвобождения глюкокортикоидов, снижение цитотоксичности клеточного иммунитета, тем самым способствуя лимфатическому и гематогенному метастазированию [29].

Хронический стресс сопровождается секрецией гормонов стресса, среди которых ключевую роль играет кортизол [30, 31]. Измененный на протяжении длительного периода по отношению к норме уровень кортизола провоцирует индуцированные стрессом болезни [13–15]. Так, в нашем исследовании выявлено, что метастазы чаще формируются у пациенток с очень высоким либо крайне низким уровнем кортизола в крови и ванилилминдальной кислоты в моче ($G = 0,24$, $p = 0,041$). У пациентов с метастатическим раком, в том числе раком молочной железы, уровень гормонов стресса повышен по сравнению с возрастными здоровыми пациентами или пациентами без метастазов. Кроме того, у пациентов с про-

грессирующим раком молочной железы с нарушенными ритмами кортизола продолжительность жизни обычно меньше [29, 32]. Исследование, проведенное Obradović M.M.S. с соавт. показало, что повышение уровня гормонов стресса во время прогрессирования рака молочной железы приводит к активации рецептора глюкокортикоидов в отдаленных метастатических очагах [33]. Фактор транскрипции рецепторов глюкокортикоидов экспрессируется почти во всех типах клеток человеческого организма. При связывании лиганда-глюкокортикоида комплекс гормон-рецептор перемещается в ядро и затем воздействует на промотор гена-мишени, что приводит к модуляции транскрипции гена. Эти результаты свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды стимулируют пролиферацию метастатических клеток, активируя рецептор глюкокортикоидов [29, 34].

При нормальных условиях высвобождение глюкокортикоидов происходит циркадно; в условиях стресса их высвобождение увеличивается. При раке молочной железы активации рецептора глюкокортикоидов считается маркером плохого прогноза и терапевтической мишенью для трижды негативного подтипа рака молочной железы, предпринимаются усилия по разработке лучших антагонистов рецептора глюкокортикоидов с меньшим количеством побочных эффектов [29, 31, 34].

Большое внимание уделяется поиску методов, направленных на снижение уровня стресса у пациенток с онкопатологией молочной железы [30, 35, 36].

Одним из таких методов является проведение реконструктивно-пластических операций. Мы провели одномоментную двухэтапную реконструкцию имплантатами 34,8% и отсроченную двухэтапную реконструкцию 21,7% наших пациенток после радикальной мастэктомии. Выявлено, что через 5 лет наблюдения уровень тревоги и депрессии по Госпитальной шкале у пациенток после од-

номоментной реконструкции был ниже в 4,0 ($p = 0,0011$) и в 3,1 раза ($p = 0,00011$) соответственно, после отсроченной реконструкции — в 3,9 ($p = 0,002$) и 2,8 раз ($p = 0,00021$) соответственно по сравнению с пациентками после мастэктомии без реконструктивно-пластических операций, у которых сохранялся высокий уровень тревоги и депрессии, что демонстрирует благоприятное влияние реконструкции молочной железы на психоэмоциональное состояние женщин.

Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые указывают на высокий уровень тревоги и симптомы депрессии после перенесенного радикального хирургического лечения рака молочной железы в течение длительного времени [20, 24, 25]. Некоторые исследователи также отмечают, что страх и высокий уровень тревоги могут приводить к ухудшению прогноза у пациенток с онкопатологией молочной железы [37].

Клинические исследования показали, что уровень кортизола может быть ценным маркером для прогнозирования выживаемости пациентов с раком молочной железы. Allende S. с соавт. проанализировали уровни кортизола в образцах слюны (утром, днем и вечером) 93 пациенток с рецидивирующим раком молочной железы и пациенток с метастазами. Результаты показали, что уровни кортизола утром одинаковы у пациенток с раком и у женщин без рака. Однако во второй половине дня уровни кортизола были выше у онкологических больных [38]. Abercrombie H.C. с соавт. наблюдали у пациенток с метастатическим раком молочной железы уменьшение наклона суточной вариации кортизола по сравнению со здоровыми людьми. Они обнаружили, что при метастатическом поражении у пациенток с более высокой тяжестью были более высокие уровни кортизола [32].

В нашем исследовании после проведения реконструктивно-пластических операций отмечалась нормализация уровня кортизола

и ванилилминдальной кислоты, в то время как у пациенток без них уровень маркеров стресса был значительно ниже, что свидетельствовало об истощении симпато-адреналовой системы. Gosain R. с соавт. установили, что для пациентов с метастатическим раком свойственна более высокая концентрация кортизола по сравнению с пациентами без метастазов [35]. Таким образом, изучение в динамике уровня гормонов стресса может позволить выделить группу риска по метастазированию среди пролеченных пациенток с онкопатологией молочной железы. Значительное повышение или снижение уровня кортизола и ванилилминдальной кислоты может явиться предиктором прогрессирования заболевания.

Нормализация гормонов стресса и улучшение психоэмоционального состояния в послеоперационном периоде может положительно повлиять не только на качество жизни, но и на прогноз заболевания. Так, у пациенток после одномоментной реконструкции молочной железы за 5 лет наблюдения отдаленные метастазы выявлены в 12,4% случаев, после отсроченной — в 12%, в то время как у пациенток, перенесших только радикальную мастэктомию без реконструкции, метастазы выявлены в 16,3% случаев. Романенкова Н.С. с соавт. также не выявили различий в выживаемости пациенток после одномоментной (83,1%) и отсроченной (81,8%) реконструкций молочной железы [25].

Заключение

Полученные данные демонстрируют, что проведение реконструктивно-пластических операций силиконовыми имплантатами при грамотном отборе больных не увеличивает риск метастазирования опухоли молочной железы и может широко рекомендоваться в клинической практике, в том числе и как средство психологической помощи пациентам, направленное на уменьшение тревоги и депрессии, уровня стресса и прогрессирования болезни.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ (протокол № 58 от 14.11.2013). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М. — 2024. — 276 с.
2. Байчоров Э.А., Зикиряходжаев А.Д., Пржедецкий Ю.В., Сухотко А.С. Функционально-щадящие реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы. Обзор литературы // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики МЗ РФ. — 2020. — Т. 20, № 1. — С. 45–59.
3. Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В., Сухотко А.С., Сарибекян Э.К., Усов Ф.Н. и др. Препекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы // Res. Pract. Med. J. — 2020. — Т. 7, № 3. — С. 63–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-63-73
4. Ващенко Л.Н., Бакулина С.М., Черникова Е.Н., Тетерников А.В. Современные возможности лечения метастатического рака молочной железы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2018. — № 4. — С. 165–170.
5. Абильтяева А.А., Адылханов Т.А., Мысаев А.О. Молекулярный тип рака молочной железы, как прогностический фактор метастазирования. Обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. — 2016. — № 4. — С. 119–128.
6. Peart O. Metastatic breast cancer // Radiol. Technol. — 2017. — V. 88 (5). — P. 519–539.
7. Dai S., Mo Y., Wang Y., Xiang B., Liao Q., Zhou M. et al. Chronic stress promotes cancer development // Front. Oncol. — 2020. — P. 10. DOI: 10.3389/fonc.2020.01492
8. Lei Y., Liao F., Tian Y., Wang Y., Xia F., Wang J. Investigating the crosstalk between chronic stress and immune cells: implications for enhanced cancer therapy // Front. Neurosci. — 2023. V. 17. 1321176. DOI: 10.3389/fnins.2023.1321176
9. Оразымбет Н.Ж., Лескен Д.С., Байтурсинов Г.А., Баймуратова З.Р. Роль стресса в развитии рака // Sci. Time. — 2023. — Т. 9, № 116. — С. 44–48.
10. Wirth J., Miller J., L.P.C. Stress statistics and facts in 2025. — URL: <https://www.forbes.com/health/mind/stress-statistics/>
11. Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Куценко В.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Распространенность психоэмоционального стресса в Российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № S6. — С. 68–69.
12. Савенышева С.С. Стресс, повседневный стресс, копинг и функциональная работоспособность у женщин с разным семейным статусом // Интернет-журнал «Мир науки». — 2017. — Т. 5, № 6. — URL: <https://mir-nauki.com/PDF/16PSMN617.pdf>
13. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress // Brain Behav. — 2021. — V. 11 (2). e01960. DOI: 10.1002/brb3.1960
14. Торгашов М.Н., Мякотных В.С. Некоторые патогенетические механизмы развития стресс-индуцированной патологии // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2016. — № 2. — С. 64–74. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-64-74
15. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства // Медицинский совет. — 2022. — Т. 16, № 2. — С. 127–133. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-2-127-133
16. Васенина Е.Е., Ганькина О.А. Хронический стресс и астения // Лечебное дело. — 2023. — № 1. — С. 29–38. DOI: 10.24412/2071-5315-2023-12950
17. Cui B., Luo Y., Tian P., Peng F., Lu J., Yang Y. et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells // J. Clin. Invest. — 2019. — V. 129 (3). — P. 1030–1046. DOI: 10.1172/JCI121685
18. Schito L., Rey S. Hypoxic pathobiology of breast cancer metastasis // Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. — 2017. — V. 1868 (1). — P. 239–245. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.05.004
19. Yousefi M., Nosrati R., Salmaninejad A., Dehghani S., Shahryari A., Saberi A. Organ-specific metastasis of breast cancer: molecular and cellular mechanisms underlying lung metastasis // Cell. Oncol. (Dordr). — 2018. — V. 41 (2). — P. 123–140. DOI: 10.1007/s13402-018-0376-6
20. Ter Stege J.A., Oldenburg H.S.A., Woerdeman L.A.E., Witkamp A.J., Kieffer J.M., van Huizum M.A. et al. Decisional conflict in breast cancer patients considering immediate breast reconstruction // Breast. — 2021. — V. 55. — P. 91–97. DOI: 10.1016/j.breast.2020.12.001

21. Venetis M.K., MacGeorge E.L., Baptiste D.F., Mouton A., Friley L.B., Pastor R. et al. Social network, surgeon, and media influence on the decision to undergo contralateral prophylactic mastectomy // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2018. — V. 41 (6). — P. 519–525. DOI: 10.1097/COC.0000000000000321
22. Tang Y., Fu F., Gao H., Shen L., Chi I., Bai Z. Art therapy for anxiety, depression, and fatigue in females with breast cancer: A systematic review // *J. Psychosoc. Oncol.* — 2019. — V. 37 (1). — P. 79–95. DOI: 10.1080/07347332.2018.1506855
23. Carreira H., Williams R., Funston G., Stanway S., Bhaskaran K. Associations between breast cancer survivorship and adverse mental health outcomes: A matched population-based cohort study in the United Kingdom // *PLoS Med.* — 2021. — V. 18 (1). DOI: 10.1371/journal.pmed.1003504
24. Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Дудина И.А., Казаков А.М., Денчик Д.А. Актуальные вопросы онкопластической органосохраняющей хирургии рака молочной железы // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* — 2019. — Т. 178, № 5. — С. 36–46. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-36-46
25. Романенкова Н.С. Клинико-морфологические ориентиры осуществления реконструкции груди после мастэктомии по поводу рака // *Вестник Дагестанской гос. мед. акад.* — 2019. — Т. 4, № 33. — С. 26–33.
26. Мирзоева Д.С., Хусейнов Х., Гайратова Н.К. Степень злокачественности опухоли как один из определяющих факторов прогноза диссеминации рака молочной железы // *Клиническая и экспериментальная онкология.* — 2020. — № 2. — С. 32–35.
27. Ульянова Р.Х., Чёрная А.В., Криворотко П.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Артемьева А.С. и др. Дифференциальная диагностика патологии молочной железы с помощью типов накопления контрастного препарата при контрастной спектральной двухэнергетической маммографии // *Вопросы онкологии.* — 2020. — Т. 66, № 3. — С. 252–261.
28. Norris M., Jones M., Mills C., Blackmore T., Inglefield C., Wakefield-Scurr J. The kinematics of breasts implanted with a reduced mass implant: a pilot study // *Aesthet. Surg. J.* — 2020. — V. 40 (5). — P. NP253–NP262. DOI: 10.1093/asj/sjz239
29. Mitre-Aguilar I.B., Moreno-Mitre D., Melendez-Zajgla J., Maldonado V., Jacobo-Herrera N.J., Ramirez-Gonzalez V., Mendoza-Almanza G. The role of glucocorticoids in breast cancer therapy // *Curr. Oncol.* — 2023. — V. 30 (1). — P. 298–314. DOI: 10.3390/curroncol30010024
30. Liu M.X., Xie X.M., Li Q., Xu C. A review of chronic stress and the initiation and evolution of cancer // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2021. — V. 52 (1). — P. 39–44. Chinese. DOI: 10.12182/20210160203
31. Butz H., Patócs A. Mechanisms behind context-dependent role of glucocorticoids in breast cancer progression // *Cancer Metastasis Rev.* — 2022. — V. 41. — P. 803–832. DOI: 10.1007/s10555-022-10047-1
32. Abercrombie H.C., Giese-Davis J., Sephton S., Epel E.S., Turner-Cobb J.M., Spiegel D. Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients // *Psychoneuroendocrinology.* — 2004. — V. 29. — P. 1082–1092. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2003.11.00
33. Obradović M.M.S., Hamelin B., Manevski N., Couto J.P., Sethi A., Coissieux M.M. et al. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis // *Nature.* — 2019. — V. 567. — P. 540–544. DOI: 10.1038/s41586-019-1019-4
34. Thakur D., Sengupta D., Mahapatra E., Das S., Sarkar R., Mukherjee S. Glucocorticoid receptor: a harmonizer of cellular plasticity in breast cancer-directs the road towards therapy resistance, metastatic progression and recurrence // *Cancer Metastasis Rev.* — 2024. — V. 43 (1). — P. 481–499. DOI: 10.1007/s10555-023-10163-6
35. Gosain R., Gage-Bouchard E., Ambrosone C., Repasky E., Gandhi S. Stress reduction strategies in breast cancer: review of pharmacologic and non-pharmacologic based strategies // *Semin Immunopathol.* — 2020. — V. 42 (6). — P. 719–734. DOI: 10.1007/s00281-020-00815-y
36. Abdurazakova Kh.N., Magomedov M.G., Omarova S.O., Gasanova Z.M. The role of socioeconomic and stressful risk factors in the prevalence of malignancies (literature review) // *Lechaschi Vrach.* — 2022. — V. 10 (25). — P. 44–47. DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.007
37. Brown L.C., Murphy A.R., Lalonde C.S., Subhedar P.D., Miller A.H., Stevens J.S. Posttraumatic stress disorder and breast cancer: Risk factors and the role of inflammation and endocrine function // *Cancer.* — 2020. — V. 126 (14). — P. 3181–3191. DOI: 10.1002/cncr.32934
38. Allende S., Medina J.L., Spiegel D., Zeitzer J.M. Evening salivary cortisol as a single stress marker in women with metastatic breast cancer // *Psychoneuroendocrinology.* — 2020. — V. 115. 104648. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104648

© Р.Р. Гатьятв, Н.А. Шаназаров, С.В. Зинченко, 2025
УДК 616-006.6 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-32-43

ПРИМЕНЕНИЕ СВОБОДНОГО ПЛЕВРАЛЬНО-ЖИРОВОГО ЛОСКУТА В ПРОФИЛАКТИКЕ БРОНХОПЛЕВРАЛЬНЫХ СВИЩЕЙ ПОСЛЕ АНАТОМИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Р.Р. Гатьятв¹, Н.А. Шаназаров², С.В. Зинченко³

¹Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Челябинск

²Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан,
Астана, Республика Казахстан

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

FREE PLEURAL-FAT FLAP IN THE PREVENTION OF BRONCHOPLEURAL FISTULAS AFTER ANATOMICAL LUNG RESECTIONS FOR MALIGNANT NEOPLASMS

R.R. Gat'jatov¹, N.A. Shanazarov², S.V. Zinchenko³

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk

²Hospital of the Medical Center of the Kazakhstan President's Office, Astana, Republic of Kazakhstan

³Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

Гатьятв Рудольф Рашитович

454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, тел.: +7-951-450-72-96, e-mail: gat_rud@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-3043-8008

Gat'jatov R.R.

42 Blukher St., 454087 Chelyabinsk, Russian Federation, tel.: +7-951-450-72-96, e-mail: gat_rud@mail.ru,
ORCID ID: 0009-0005-3043-8008

Реферат. Одним из наиболее опасных для жизни больных осложнений являются бронхиальные свищи, возникающие после анатомических резекций легкого. В клиниках многих стран данное осложнение достигает 12%, летальность при этом достигает 50%. Методы профилактики данного осложнения продолжают развиваться. В настоящем исследовании продемонстрированы результаты хирургического лечения больных со злокачественными новообразованиями легких и бронхов.

Цель исследования — профилактика возникновения бронхоплевральных свищей после анатомических резекций легкого по поводу злокачественных новообразований.

Материалы и методы. В ретро- и проспективное, одноцентровое исследование были включены 200 больных после анатомических резекций по поводу злокачественных новообразований легкого. Все больные были разделены на 2 группы по 100 человек: основная — с укрытием бронхиальных швов свободным перикардиальным плеврально-жировым лоскутом и группа сравнения — без укрытия бронхиальных швов. Контрольная группа (без укрытия бронхиальных швов) набиралась ретроспективно, до внедрения методики укрытия швов бронха.

Результаты. С 2021 по 2024 г. проведено исследование. В основной группе с укрытием бронхиальных швов не зарегистрировано возникновения бронхоплевральных свищей. В контрольной группе — у 3 больных послеоперационный период осложнился возникновением бронхоплеврального свища, что привело к летальному исходу у всех 3 больных.

Заключение. Результаты данного исследования показывают, что укрытие бронхиальных швов свободным перикардиальным плеврально-жировым лоскутом у больных в группе высокого риска возникновения послеоперационных осложнений является эффективным методом профилактики бронхоплевральных свищей.

Ключевые слова: рак легкого, бронхоплевральный свищ, свободный плеврально-жировой лоскут, эмпиема плевры.

Abstract. One of the most serious complication after anatomical lung resections are bronchial fistula. The complication reaches 12%, mortality — 50%. Prevention measures continue to develop. Our study demonstrates the results of surgical treatment of patients with malignant tumors of lungs and bronchi.

The purpose — to prevent bronchopleural fistulas after anatomical lung resections for malignant neoplasms.

Material and methods. A retro- and prospective, single-center study included 200 patients after anatomical lung resections for lung malignancies. All patients were divided into 2 groups of 100 people: the main group with a free precardial pleural fat flap covering the bronchial sutures, and the comparison group without covering the bronchial sutures. The control group (without bronchial suture cover) was formed retrospectively, before the introduction of the bronchial suture cover technique.

Results. The study was conducted from 2021 to 2024. No bronchopleural fistulas were recorded in the main group with bronchial suture cover. In the control group, in three patients, the postoperative period was complicated by the occurrence of bronchopleural fistula, which led to death in all three patients.

Conclusion. The results of this study show that covering bronchial sutures with a free pericardial pleural-fat flap in patients at high risk of postoperative complications is an effective method for preventing bronchopleural fistulas.

Ключевые слова: lung cancer, bronchopleural fistula, free pleural-fat flap, pleural empyema.

Введение

Одним из наиболее опасных для жизни больных осложнений являются бронхиальные свищи, возникающие после анатомических резекций легкого. В клиниках многих стран данное осложнение достигает 12%, летальность при этом достигает 50% [1—16].

При образовании бронхиального свища воздух циркулирует через дефект культи бронха, что усугубляет крайне тяжелое состояние пациента из-за дыхательной недостаточности и интоксикации. Авторы исследований, посвященных этой проблеме, описывают причины возникновения бронхиальных свищей у пациентов со злокачественными новообразованиями со снижением репаративных механизмов, травматичностью лимфодиссекции и нарушением кровоснабжения культи бронха. Хирурги, выполняющие анатомические резекции легкого по поводу злокачественных новообразований, считают, что надежное дополнительное укрытие культи бронха предотвращает образование свищей. Поэтому данная проблема остается актуальной и продолжают поиски надежных методов укрытия бронхиальных швов [1—16].

Возникновение бронхоплеврального свища после анатомической резекции легкого обусловлено множеством факторов. На сегодняшний день объективных данных, подтверждающих преимущество той или иной техники закрытия бронхиальной культи при резекции легких, крайне мало. При применении высокоточной хирургической техни-

ки у пациентов с высоким риском развития осложнений (включая тех, кто уже прошел предоперационное химиолучевое лечение) может возникнуть бронхоплевральный свищ, даже при выполнении местных профилактических мероприятий, независимо от способа закрытия бронхиальной культи.

Чтобы минимизировать риск несостоятельности бронхиальных швов, хирурги предложили новую стратегию — дополнительное интраоперационное укрытие швов бронха. Для этого применяют различные пластические материалы, способные улучшить кровоснабжение тканей в зоне шва: мышечные лоскуты, париетальную плевру, диафрагмальный лоскут, непарную вену, перикардальный лоскут и тимус. Особое значение укрытие бронхиальных швов приобретает при выполнении комбинированных резекций и в ситуации, когда перед операцией проводилось предоперационное лечение.

Несмотря на разнообразие существующих методик, специалисты не пришли к единому мнению о способах профилактики несостоятельности швов культи бронха. При этом данные, полученные в ходе исследований, имеют ограниченное применение при решении вопроса о дополнительном укрытии межбронхиальных анастомозов. В частности, использование мышечных лоскутов для укрытия межбронхиальных анастомозов сопряжено с риском стеноза в области анастомоза, что ограничивает возможность применения данного метода.

При выборе лоскута для укрытия бронхиального шва необходимо соблюдать определенные параметры: лоскут должен быть достаточно длинным, но при этом иметь небольшую ширину. Однако такая конфигурация создает риск нарушения кровоснабжения в дистальных участках трансплантата.

Таким образом, существующие методы укрытия бронхиальных анастомозов имеют существенные ограничения и недостатки, что требует дальнейшего поиска оптимальных решений в данной области хирургии.

В нашей работе мы использовали свободный перикардиальный плеврально-жировой лоскут. Данный лоскут выкраивается из париетальной плевры с жировой клетчаткой в области перикарда переднего средостения. Технически данный стебель формируется без особых трудностей и удлиняет время операции на 10–15 мин.

Данным свободным лоскутом можно укрыть как бронхиальные швы культи бронха, так и швы межбронхиальных анастомозов после различных бронхопластических операций.

Способность неваскуляризованного плеврально-жирового лоскута к выживанию определяется характеристиками жировых клеток (адипоцитов). В современной медицинской практике жировая ткань занимает лидирующие позиции среди аутогенных материалов, применяемых в пластической и реконструктивной хирургии.

Примечательно, что данная ткань отличается парадоксальным строением: имея сложную организацию, она демонстрирует повышенную чувствительность к различным видам воздействия — как механическим, так и химическим.

Несмотря на широкое клиническое применение, фундаментальные аспекты жизнеспособности жировых трансплантатов остаются малоизученными. В частности, требует дальнейшего исследования роль стволовых клеток жировой ткани в обеспечении выживаемости предшественников адипоцитов (преадипоцитов).

Это направление исследований имеет важное практическое значение для совершенствования методик трансплантации и повышения эффективности реконструктивных операций [10].

Материал и методы

Данное клиническое исследование охватило 200 пациентов, у которых были диагностированы злокачественные опухоли легких. В рамках лечения всем больным была проведена хирургическое вмешательство, включающее анатомическую резекцию легочной ткани с систематической лимфодиссекцией.

Все больные разделены на 2 группы по 100 человек: в I группу (проспективная) включены пациенты, которым выполнены операции с дополнительным укрытием бронхиальных швов свободным плеврально-жировым лоскутом, во II группу (ретроспективная) — без укрытия бронхиальных швов. Исследование проводилось в период с 2021 по 2024 г. в отделении торакальной онкологии ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». В контрольной группе были пациенты, которым выполнено хирургическое вмешательство с 2021 по 2022 г., в основной — прооперированные пациенты с 2023 по 2024 г.

Распределение больных по полу и возрасту представлены в табл. 1 и 2 соответственно. Средний возраст больных составил 62 года (min 32, max 76).

Опухоль была представлена различными патогистологическими типами, которые отмечены в табл. 3.

В нашем исследовании согласно 8-му изданию Международной классификации злокачественных опухолей TNM (UISS, 2018 г.) произведено стадирование болезни. Распределение больных по различным стадиям представлено в табл. 4.

IV стадия болезни диагностирована у 4 больных в I группе после хирургическо-

Таблица 1. Распределение больных по полу
Table 1. Distribution of patients by gender

	I группа	II группа
Мужской пол	76	69
Женский пол	24	31

Таблица 2. Распределение больных по возрасту
Table 2. Distribution of patients by age

	I группа	II группа
Молодые (до 45 лет)	4	2
Среднего возраста (45–60 лет)	30	31
Пожилого возраста (старше 60 лет)	64	66
Средний возраст	62	62

Таблица 3. Распределение больных по гистологической структуре опухоли
Table 3. Distribution of patients according to the histological structure of the tumor

	I группа	II группа
Плоскоклеточный рак	34	23
Аденокарцинома	56	63
Типичный карциноид G1	4	7
Атипичный карциноид G2	0	4
Крупноклеточный рак	2	1
Диморфный рак	3	0
Другие	1	2

го лечения: у 2 больных во время операции выявлены выпячивания плевры, которые при срочном гистологическом исследовании верифицированы как фиброз, а по результату окончательного гистологического исследования — метастазы опухоли легкого в плевру.

Обе группы больных были сопоставимы по основным признакам: объему хирургического лечения, возрасту, половому составу,

гистологическому варианту опухоли, сопутствующей патологии, стадии заболевания. Анализ гистологической структуры опухолей показал доминирование двух основных типов злокачественных новообразований: аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого. В обеих группах наблюдалось преимущественное распределение пациентов с заболеванием на ранней (I) стадии.

Таблица 4. Распределение больных по стадиям заболевания
Table 4. Distribution of patients by stages of the disease

		I группа	II группа
I	a	64	63
	b	12	11
II	a	1	1
	b	8	13
III	a	9	12
	b	2	0
	c	0	0
IV	a	4	0
	b	0	0

В первой группе центральный рак легкого был диагностирован у 22 пациентов, в то время как 78 больных имели периферические новообразования. Вторая группа характеризовалась следующими показателями: периферические опухоли выявлены у 93 пациентов, центральные — у 7.

Патоморфологическое исследование позволило определить размеры первичных опухолей. В первой группе средний диаметр новообразования составил 2,57 см (с минимальным значением 0,8 см и максимальным — 7,5 см). Во второй группе среднее значение было несколько меньше — 2,39 см (при минимальных 1,0 см и максимальных 5,5 см).

Таким образом, группы продемонстрировали схожие характеристики по стадии заболевания и размерам опухолей, но различались по локализации новообразований, что может иметь важное значение для выбора хирургической тактики и прогнозирования результатов лечения.

В основной группе (с укрытием бронхиальных швов свободным перикардиальным плеврально-жировым лоскутом) были выполнены следующие объемы хирургиче-

ского вмешательства: верхняя лобэктомия справа — 32, верхняя лобэктомия слева — 29, средняя лобэктомия — 3, нижняя лобэктомия справа — 8, нижняя лобэктомия слева — 4, клиновидная бронхопластика — 8, циркулярная бронхопластика — 8, полибронхиальный анастомоз — 1, сегментэктомия / бисегментэктомия — 6, нижняя билобэктомия — 1.

В контрольной группе (без укрытия бронхиальных швов свободным плеврально-жировым лоскутом) были выполнены следующие объемы хирургического вмешательства: верхняя лобэктомия справа — 39, верхняя лобэктомия слева — 36, средняя лобэктомия — 5, нижняя лобэктомия справа — 12, нижняя лобэктомия слева — 6, клиновидная бронхопластика — 1, циркулярная бронхопластика — 0, полибронхиальный анастомоз — 0, сегментэктомия / бисегментэктомия — 0, нижняя билобэктомия — 1.

Выполнялась анатомическая резекция легкого с систематической медиастинальной лимфодиссекцией по стандартной методике.

Долевой бронх прошивался линейным сшивающим аппаратом Covidien TA DST 30

или 60 мм с двухрядным скрепочным швом и пересекался дистальнее скрепочных швов скальпелем, скрепочный шов культи бронха дополнительно укреплялся отдельными узловыми швами нитью викрил 3/0 с атравматичной колющей иглой.

Формирование свободного перикардального плеврально-жирового лоскута выполнялось из области переднего средосте-

ния. Формировался свободный (без ножки) плеврально-жировой лоскут примерными размерами 10 × 5 × 0,5 см (рис. 1а, б).

Данным лоскутом производилось укрытие бронхиальных швов культи бронха или бронхиального анастомоза, а также отграничение от ствола легочной артерии с левой стороны (рис. 2). Лоскут фиксировался за края к плевре 3–5 узловыми швами викрил 3/0.

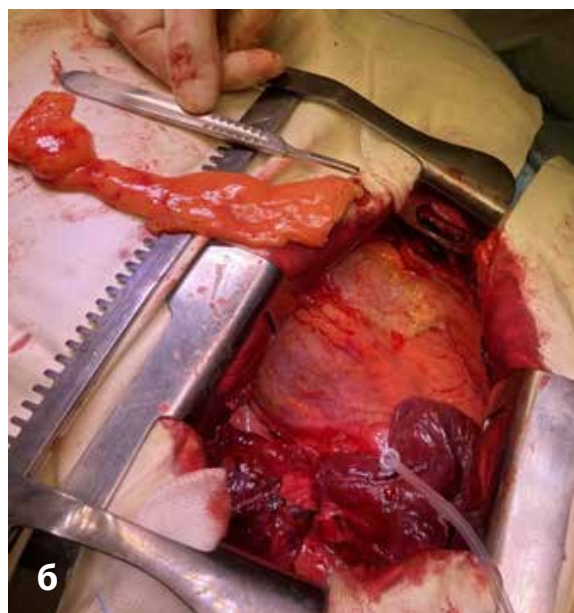
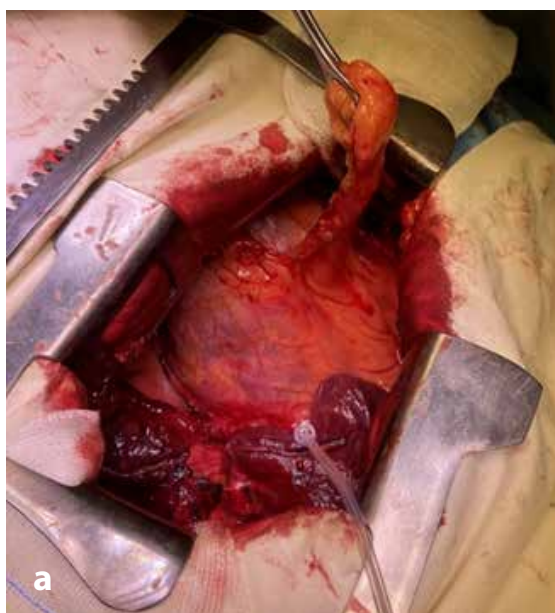


Рис. 1. Этапы формирования свободного плеврально-жирового лоскута
Fig. 1. Stages of a free pleural-fatty flap formation

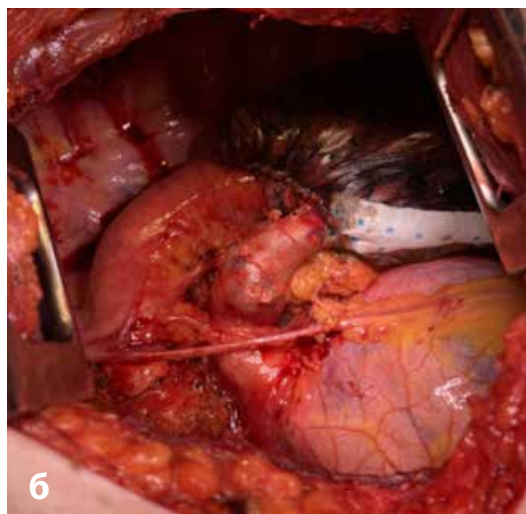
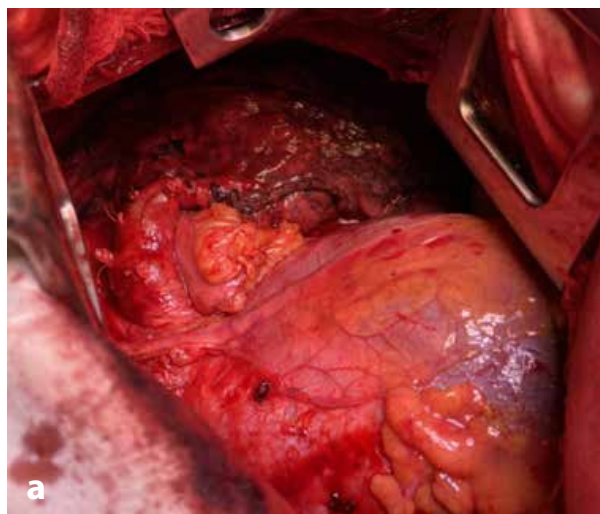


Рис. 2. Свободный плеврально-жировой лоскут, укрывающий бронхиальные швы
Fig. 2. Free pleural-fatty flap covering bronchial sutures

Результаты

Наиболее серьезным потенциальным осложнением при выполнении лобэктомии являлись проблемы с бронхиальным швом культи бронха или анастомоза. Возможные осложнения со стороны бронхиального анастомоза включали:

- несостоятельность бронхиальных швов;
- развитие бронхоплевральной фистулы;
- формирование эмпиемы плевры.

Важно отметить отсутствие интраоперационных осложнений в ходе исследования.

В послеоперационном периоде осложнения развились:

- I группа: 33 пациента;
- II группа: 39 пациентов.

Для оценки степени тяжести послеоперационных осложнений использовалась при-

знанная в торакальной хирургии классификация TMM (Thoracic Mortality and Morbidity Classification System), согласно которой все осложнения были систематизированы и представлены в табл. 5.

Характер осложнений и летальность представлены в табл. 6. Послеоперационную летальность исчисляли по числу смертельных исходов, наступивших в 30-дневный срок после хирургического лечения.

Наиболее часто встречались такие послеоперационные осложнения, как продленный сброс воздуха более 5 суток, обострение хронического бронхита и ХОБЛ, неполное расправление легкого, нарушение ритма сердца. В большинстве случаев осложнения возникали в раннем послеоперационном периоде (первые 7 суток) и купи-

Таблица 5. Осложнения и летальность в послеоперационном периоде
Table 5. Complications and mortality in the postoperative period

Степень осложнения	Описание	Группа с укрытием бронхиальных швов Абс	Группа без укрытия бронхиальных швов Абс
Малые осложнения			
I степень	Любые отклонения от стандартного послеоперационного лечения, не требующие специального лечения	0	0
II степень	Необходимы фармакологическая коррекция или малоинвазивные вмешательства	20	28
Серьезные осложнения			
IIIA степень	Требуется хирургические/радиологические/эндоскопические/комплексные методы без общей анестезии	3	3
IIIB степень	Требуется хирургические/радиологические/эндоскопические/комплексные методы под общей анестезией	6	7
IVa степень	Требуется интенсивная терапия для поддержания функции одного органа	1	1
IVb степень	Требуется интенсивная терапия для поддержания функции нескольких органов	0	4
Летальность			
V степень	Незапланированное событие, повлекшее за собой смерть пациента	0	3

Таблица 6. Осложнения и летальность после хирургического лечения
Table 6. Complications and mortality after surgical treatment

Степень осложнения	Описание	Группа с укрытием бронхиальных швов Абс	Группа без укрытия бронхиальных швов Абс
Хирургические осложнения	Внутриплевральное кровотечение	3	0
	Хилоторакс	1	2
	Эмпиема плевры	4	4
	Несостоятельность бронхиальных швов	0	3
	Подкожная эмфизема	3	1
	Продленный сброс воздуха	11	23
	Разрыв буллы	3	2
	Пневмоторакс	3	2
Нехирургические осложнения	Обострение бронхита, ХОБЛ	9	8
	COVID-19	1	1
	Нарушение ритма сердца	4	3
	Пневмония	0	1

ровались на фоне консервативной терапии (антибактериальная терапия, химических плевродез, антиаритмическая терапия).

Эмпиема плевры в послеоперационном периоде зафиксирована у 4 больных в основной группе и у 4 больных — в контрольной. В основной группе эмпиема в 1 случае разрешена путем дренирования и санации плевральной полости, в 3 остальных случаях после разрыва булл, длительного сброса воздуха понадобилась реторакотомия под общей анестезией, резекция булл и ушивание легкого, у одного из них выполнена торакостомия справа из-за профузного сброса воздуха, нерасправления легкого, нарастания подкожной эмфиземы.

В контрольной группе были 4 больных с эмпиемой плевры в послеоперационном периоде. В 1 случае после реторакотомии, санации, дренирования эмпиема плевры

разрешилась без формирования бронхоплеврального свища. В остальных 3 случаях эмпиема плевры стала причиной возникновения бронхоплеврального свища, что в итоге привело к летальному исходу.

В группе больных с укрытием бронхиальных швов культи бронха и бронхиальных анастомозов мы не зафиксировали бронхоплевральные свищи, хотя в 4 случаях была эмпиема плевры после длительного сброса воздуха.

Рассмотрим пациентов из группы с дополнительным укрытием шва культи бронха. В основной группе у больного С., 60 лет, с диагнозом: «Периферический немелкоклеточный (аденокарцинома) рак верхней доли левого легкого T2bN0M0 IIA ст.», размером опухоли по результатам гистологического заключения 5 см выполнена верхняя лобэктомия слева с укрытием швов культи бронха свободным плеврально-жировым лоскутом.

Сопутствующий диагноз: «Буллезно-эмфизематозные изменения легких на фоне хронического бронхита курильщика».

В послеоперационном периоде на 5 сутки профузное воздуходотечение по дренажам, легкое не расправляется по результатам рентгенологического обследования. На 5 сутки выполнена реторакотомия слева, выявлена лопнувшая булла в 6 сегменте, резецирована, выполнена торакопластика с резекцией 4 и 5 ребер слева для уменьшения объема грудной полости. Плеврально-жировой лоскут в области культи бронха жизнеспособен (рис. 3).

На данном фото мы видим, что лоскут жизнеспособен, плотно прилежит и закрывает культю верхнедолевого бронха, отграничивает от стенки легочной артерии.

После реторакотомии продленный сброс воздуха до 15 суток, формирование остаточной полости, хронической эмпиемы плевры. При контрольных бронхоскопических осмотрах признаков бронхиальных свищей

не выявлено. На 18 сутки после лобэктомии дренаж удален, признаков интоксикации не было, размеры остаточной полости не увеличивались, подкожной эмфиземы не было, общее состояние пациента не страдало. С учетом стадии заболевания через 1,5 месяца после лобэктомии назначена адъювантная химиотерапия паклитакселом и карбоплатином в стандартных дозах — проведены 3 цикла химиотерапии. Через 3,5 месяца после лобэктомии пациент скончался от аррозивного кровотечения из левой легочной артерии. На аутопсии признаков бронхиального свища не выявлено.

Другому больному К., 71 год, из основной группы с диагнозом: «Периферический немелкоклеточный (аденокарцинома) рак верхней доли левого легкого» с размером опухоли по результатам гистологического заключения 7 см выполнена верхняя лобэктомия слева с резекцией 4 ребра (инвазия) и укрытием швов культи бронха свободным плеврально-жировым лоскутом (рис. 4).

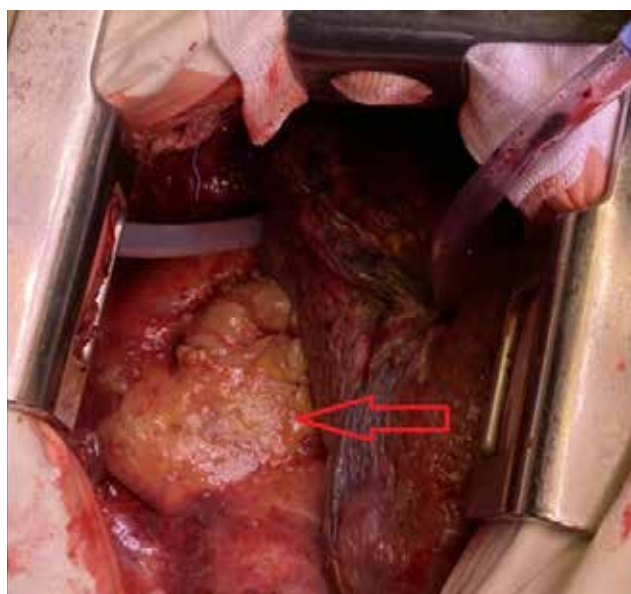


Рис. 3. Состояние свободного плеврально-жирового лоскута (красная стрелка) на 5 сутки после первой операции
Fig. 3. Condition of the free pleural-fat flap (red arrow) on the 5th day after the first operation

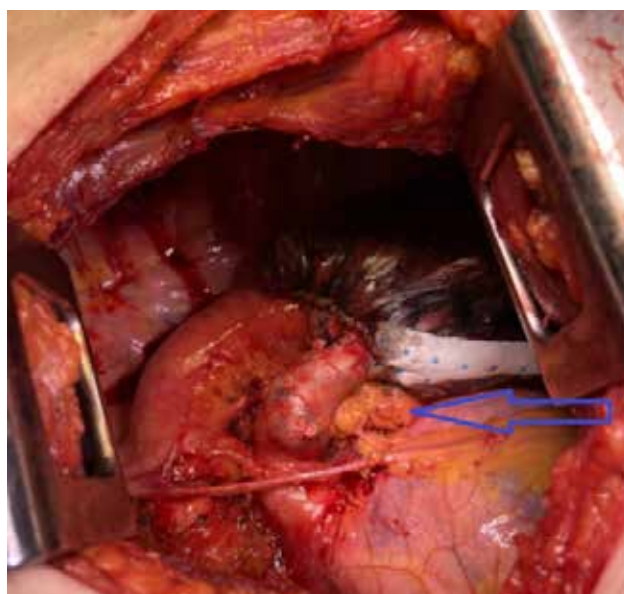


Рис. 4. Свободный плеврально-жировой лоскут (синяя стрелка), укрывающий культю верхнедолевого бронха и отграничивающий ее от стенки легочной артерии

Fig. 4. Free pleural fat flap (blue arrow) covering the stump of the upper lobular bronchus and separating it from the wall of the pulmonary artery

Сопутствующий диагноз: «Буллезно-эмфизематозные изменения легких на фоне хронического бронхита курильщика, гипертоническая болезнь II стадии, атеросклероз брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимых стенозов».

Дренажи удалены на 4 сутки, больной выписан из стационара на 13 сутки после хирургического лечения, на момент выписки легкие расправлены, подкожной эмфиземы не было. На 24 сутки после хирургического лечения больной поступает в отделение торакальной хирургии городской больницы г. Челябинска с подкожной эмфиземой, выполняется дренирование левой плевральной полости, бронхоскопия (признаков бронхиального свища не выявлено). На 25 сутки выполняется реторакотомия, резекция 6 сегмента с лопнувшей буллой, плеврально-жировой лоскут жизнеспособен. После реторакотомии продленный сброс воздуха, хроническая эмпиема плевры. Дренаж удален через 1 месяц. При контрольных бронхоскопических осмотрах признаков бронхиальных свищей не выявлено. С учетом стадии заболевания после лобэктомии назначена адъювантная химиотерапия паклитакселом и карбоплатином в стандартных дозах — проведены 4 цикла химиотерапии. Пациент скончался в июне 2023 г. после генерализации опухолевого процесса.

Пациент Ф., 70 лет, из основной группы, диагноз: «Периферический немелкоклеточный (плоскоклеточный) рак верхней доли правого легкого pT1bN0M0 G2R0 IA 2 стадия». Сопутствующий диагноз: «Пневмокониоз от смешанного аэрозоля, интерстициальная форма, хронический необструктивный бронхит, эмфизема легких, дыхательная недостаточность 1 стадии». Выполнена верхняя лобэктомия справа с укрытием культи верхнедолевого бронха. В послеоперационном периоде разрыв буллы 6 сегмента нижней доли правого легкого, длительный сброс воздуха, нерасправление легкого, нарастание подкожной эмфиземы. На 7 сутки после

операции выполнена реторакотомия справа, атипичная резекция нижней доли с ушиванием легкого (рис. 5).

В послеоперационном периоде рецидивирующий сброс воздуха, нерасправление легкого, нарастание подкожной эмфиземы, повторный разрыв буллы нижней доли правого легкого.

На 14 сутки после первой операции выполнена торакостомия справа. Пациент выписан на 56 сутки после первой операции. Проводились перевязки торакостомы в стационаре и поликлинике по месту жительства. Через 6 месяцев после хирургического лечения торакостома закрыта местными тканями. На рис. 6 представлена рентгенограмма органов грудной клетки через 1 год после операции. На ней мы видим сухую остаточную полость размерами 5 × 3 см, расправленную нижнюю и частично расправленную среднюю доли правого легкого, рубцовую ткань в верхней половине плевральной полости толщиной до 1,5 см, смещение трахеи в правую сторону.

С учетом стадии заболевания, радикального хирургического лечения адъювантное лечение не назначено. Пациент наблюдается у онколога по месту жительства без признаков рецидива и генерализации.

Обсуждение

Риск образования бронхоплеврального свища после анатомической резекции легкого является многофакторным. Существует очень мало объективных доказательств превосходства той или иной техники закрытия культи бронха при резекциях легких. Несмотря на прецизионную хирургическую технику, у пациентов с высокой степенью риска (больные с выраженной сопутствующей патологией: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, буллезно-эмфизематозные изменения легких, бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких, пожилой возраст, предоперационная противоопухолевая терапия) возник-

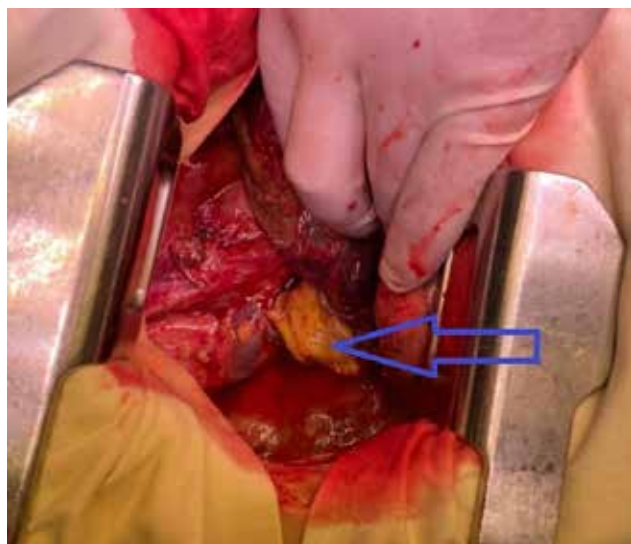


Рис. 5. Реторакотомия справа на 7 сутки после верхней лобэктомии по поводу разрыва буллы 6 сегмента нижней доли правого легкого. Синей стрелкой указан жизнеспособный свободный плеврально-жировой лоскут

Fig. 5. Rethoracotomy on the right on the 7th day after the upper lobectomy for rupture of the bull of the 6th segment of the right lung lower lobe. The blue arrow indicates a viable free pleural-fat flap



Рис. 6. Рентгенограмма органов грудной клетки через 1 год после операции

Fig. 6. Chest X-ray 1 year after surgery

новение бронхоплеврального свища может случиться даже при проведении местных профилактических мероприятий независимо от метода закрытия культи бронха. Для профилактики несостоятельности бронхи-

альных швов была предложена другая хирургическая стратегия — дополнительное интраоперационное укрытие линии бронхиальных швов. С этой целью в качестве пластического материала, способного улучшить кровоснабжение тканей области бронхиального шва, используют париетальную плевру, мышечные лоскуты, перикардальный лоскут, диафрагмальный лоскут, непарную вену, тимус.

Главным недостатком любого васкуляризованного является наличие сосудистой ножки, которая ограничивает размеры и мобильность лоскута. Тромбоз сосудов, питающих лоскут приводит к ишемии и некрозу лоскута, особенно в дистальных ее отделах. Лоскут с сосудистой ножкой недостаточной длины и ширины не может в достаточной мере укрыть необходимые критические структуры: бронхиальный шов, сосудистую стенку.

Перикардальным плеврально-жировым лоскутом без ножки можно свободно манипулировать, подводить ко всем критическим структурам: шов бронха, стенка сосуда.

Жизнеспособность невакуляризованного плеврально-жирового лоскута основана на свойствах адипоцитов. На сегодняшний день жировая ткань является наиболее часто используемым аутогенным материалом в пластической и реконструктивной хирургии. Она имеет сложную и в то же время очень хрупкую структуру, которая легко повреждается механическим и химическим воздействием [10]. В нашем исследовании мы не зафиксировали ни одного случая некроза свободного плеврально-жирового лоскута.

Заключение

Таким образом, с учетом высокого риска развития бронхоплеврального свища после верхних лобэктомий у пожилых больных с выраженной сопутствующей патологией (буллезно-эмфизематозные изменения легких, бронхиальная астма, сахарный диабет, хронический бронхит курильщика, ХОБЛ) мы рекомендуем рутинно укрывать бронхи-

альные швы культи верхнедолевого бронха пластическим материалом. Это позволяет профилировать такое грозное осложнение, как бронхоплевральный свищ.

Информированное согласие.

Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Баксиян Г.А., Завьялов А.А. Бронхиальный свищ — грозное и коварное осложнение в онкологической практике // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. — 2023. — № 3. — С. 41–46.
2. Давыдов М.И., Нормантович В.А., Полоцкий Б.Е. и др. Некоторые аспекты бронхопластической хирургии в онкопульмонологии // Вестник Российской академии медицинских наук. — 1995. — № 4. — С. 26–30.
3. Корымасов Е.А., Медведчиков-Ардия М.А., Поляков И.С. и др. Этапная реконструктивно-восстановительная хирургия при бронхоплевральном свище // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2023. — № 4. — С. 61–65.
4. Никулин А.В., Галлямов Э.А., Дидуев Г.И. и др. Хирургическое лечение бронхоплевральных свищей на фоне эмпиемы плевры // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2022. — Т. 15, № 4. — С. 306–313.
5. Руденко М.С., Мотус И.Я., Салоутин М.В. и др. Хирургическое лечение как этап комбинированной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — № 2. — С. 80.
6. Сотников В.М., Паньшин Г.А., Солодкий В.А. и др. Общая выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого группы pN2 после радикальной операции и послеоперационной лучевой терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2020. — Т. 65, № 1. — С. 42–47.
7. Топольницкий Е.Б., Бородин Ю.А. Непосредственные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2020. — № 10. — С. 23–28.
8. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Реконструктивные операции на бронхах и бифуркации трахеи при хирургическом и комбинированном лечении рака легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2020. — Т. 9, № 5. — С. 5–12.
9. Эшонходжаев О.Д., Худайбергенов Ш.Н., Хаялиев Р.Я. и др. Пути улучшения результатов анатомических резекций легкого // Новый день в медицине. — 2021. — № 3. — С. 146–153.
10. Пахомова Р.А., Клименко К.В. Исторические аспекты и перспективы развития пересадки аутологичной жировой ткани (обзор литературы) // Московский хирургический журнал. — 2023. — № 4. — С. 81–87.
11. Sachithanandan A., Badmanaban B. Post pneumonectomy bronchopleural fistula: is it the closure technique or the operative side that really matters? // Interact. Cardiovasc. Thorac Surg. — 2011. — № 12. — P. 562.
12. Sfyridis P., Kapetanakis E., Baltayiannis N. et al. Bronchial stump buttressing with an intercostal muscle flap in diabetic patients // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — № 84. — P. 967–971.
13. Zakkar M., Kanagasabay R., Hunt I. No evidence that manual closure of the bronchial stump has a lower failure rate than mechanical stapler closure following anatomical lung resection // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2013. — № 18. — P. 488–493.
14. Di Maio M., Perrone F., Deschamps C. et al. A meta-analysis of the impact of bronchial stump coverage on the risk of bronchopleural fistula after pneumonectomy // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2014. — № 48. — P. 196–200.
15. Deschamps C., Bernard A., Nichols F. et al. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence // Ann. Thorac. Surg. — 2001. — № 72. — P. 243–248.
16. Asamura H., Kondo H., Tsuchiya R. Management of the bronchial stump in pulmonary resections: a review of 533 consecutive recent bronchial closures // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2000. — № 17. — P. 106–110.

© М.В. Бурмистров, А.И. Кукушкин, А.Н. Рудык, Е.К. Кульбида, 2025
УДК 616.329-089:616-006.385 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-44-47

УДАЛЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ НЕВРИНОМЫ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА НА ФОНЕ БОЛЕЗНИ РЕКЛИНГХАУЗЕНА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.В. Бурмистров^{1,2}, А.И. Кукушкин², А.Н. Рудык^{1,3,4}, Е.К. Кульбида¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань

³Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала, Казань

⁴Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Казань

REMOVAL OF BENIGN NEURINOMA OF THE CERVICAL ESOPHAGUS AGAINST THE BACKGROUND OF RECKLINGHAUSEN'S DISEASE (CLINICAL CASE)

M.V. Burmistrov^{1,2}, A.I. Kukushkin², A.N. Rudyk^{1,3,4}, E.K. Kulbida¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

²Republic Clinical Hospital, Kazan

³Republic Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan

⁴Kazan State Medical Academy — branch campus of the FSBEIFPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Бурмистров М.В. — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ РКБ МЗ РТ, профессор, завкафедрой хирургических болезней постдипломного образования
420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, 74, тел.: +7-917-869-53-07, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481
Burmistrov M.V. — MD, Deputy Chief Doctor, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases for post-graduate education
74 Karl Marx St., 420012 Kazan, Russian Federation, tel.: +7-917-869-53-07, e-mail: burma71@mail.ru,
ORCID ID: 0000-0002-5334-6481

Реферат. Невринома (шваннома) — опухоль периферической нервной системы, которая происходит из шванновских клеток нервной оболочки. Невринома пищевода — очень редкая подслизистая опухоль. Поскольку клинические симптомы невриномы пищевода неспецифичны, ее предоперационная диагностика остается довольно сложной задачей, а вопросы лечения описаны недостаточно. В данной статье представлен клинический случай удаления невриномы шейного отдела пищевода на фоне болезни Реклингхаузена.

Ключевые слова: доброкачественная опухоль пищевода, невринома, болезнь Реклингхаузена, цервикотомия.

Abstract. A neurinoma (schwannoma) is a tumor of the peripheral nervous system that originates from Schwann cells of the neural membrane. Esophageal neurinoma is a very rare submucosal tumor. Since the clinical symptoms of esophageal neurinoma are non-specific, its preoperative diagnosis remains a rather difficult task, and treatment issues are not sufficiently described. This article presents a clinical case of removal of cervical esophageal neurinoma against the background of Recklinghausen's disease.

Key words: benign esophagus tumor, neurinoma, Recklinghausen's disease, cervicotomy.

Введение

Доброкачественные опухоли пищевода встречаются достаточно редко, составляя примерно 2% от всех новообразований пищевода. Невринома пищевода (НП) — гораздо более редкая солидная опухоль, в литературе описаны лишь несколько случаев. НП возникает из шванновских клеток оболочки нерва и обычно является доброкачественным новообразованием с риском озлокачествления не более 2–3% [1, 2]. Желудочно-кишечный тракт является редкой локализацией для неврином, на него приходится менее 10%, а пищевод имеет самую низкую заболеваемость данной патологией. Чаще всего НП не имеет яркой симптоматики. На первый план выступает дисфагия, при увеличении новообразования появляется одышка и боль в груди вследствие сдавления окружающих органов [3]. НП чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении 4:1, в возрасте от 50 до 60 лет [4]. В литературе имеются единичные сообщения о злокачественной невриноме, но такие случаи крайне редки [5–7]. Наиболее часто корреляция между возникновением неврином, в том числе желудочно-кишечного тракта, у пациентов прослеживается с нейрофиброматозом 2 типа. При нейрофиброматозе 2 типа доказана связь с повреждением гена NF2 и гена RAS, в отличие от нейрофиброматоза 1 типа. При изучении литературы по данной проблеме нами не были обнаружены подобные случаи в мировой практике [8–10]. Parsak C. с соавт. провел в 2022 г. исследование группы пациентов, которым были выполнены различные хирургические вмешательства по поводу неврином желудочно-кишечного тракта. В общей сложности в исследовании приняли участие 13 пациентов. У 9 пациентов была невринома желудка, у 4 — пищевода. Все опухоли пищевода были энуклеированы. В течение 90 дней после операции не было ни одного летального исхода. В послеоперационном периоде осложнений и рецидивов опухоли не было [11].

НП является сложной диагностической проблемой. Для подтверждения диагноза требует

ся гистологическое исследование с обязательной иммуногистохимией [12]. Гистологические критерии диагностики злокачественной невриномы основаны на сочетании наличия митотических фигур, ядерной атипии, клеточности и некроза опухоли. Эти характеристики могут быть полезны для дифференциальной диагностики злокачественных неврином от доброкачественных шванном [13, 14].

Цель исследования — демонстрация клинического случая успешного удаления невриномы пищевода у пациента с болезнью Реклингхаузена.

Материал и методы

В данной статье представлен клинический случай успешного удаления невриномы у пациента с болезнью Реклингхаузена. Особенностью данного случая является то, что, помимо невриномы шейного отдела пищевода, пациентка была неоднократно оперирована по поводу образований шейного и поясничного отделов позвоночника, связанных с нейрофиброматозом 1 типа.

Клинический случай

В отделение торакальной хирургии № 2 ГАУЗ РКБ МЗ РТ поступила пациентка Г., 45 лет. На момент обращения предъявляла жалобы на дисфагию твердой пищей. Из анамнеза известно, что пациентка наблюдалась у нейрохирурга по поводу нейрофиброматоза 1 типа (болезнь Реклингхаузена). Была неоднократно оперирована по поводу опухолей шейного и поясничного отделов позвоночника. Впервые опухоль пищевода была обнаружена в 2016 г. При ФГДС выявлена деформация задней стенки шейного отдела пищевода за счет сдавления извне размером 3 × 5 см. По данным МРТ от 21.02.25: патологическое новообразование в ретроларингеальном и ретротрахеальном пространстве шеи и верхнего средостения 5,3 × 3,1 × 7,4 см (рис. 1). При сравнении с предыдущим исследованием от 2022 г. увеличение размеров опухоли.

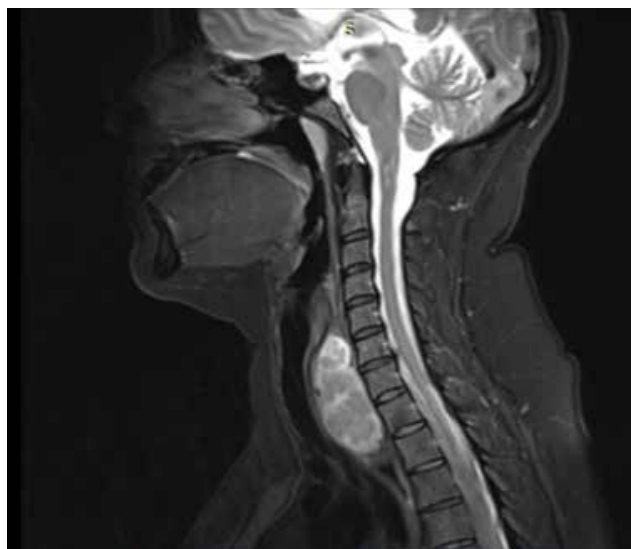


Рис. 1. Аксиальное МРТ-изображение опухоли верхнего отдела пищевода
Fig. 1. Axial MRI of the tumor in upper part of esophagus

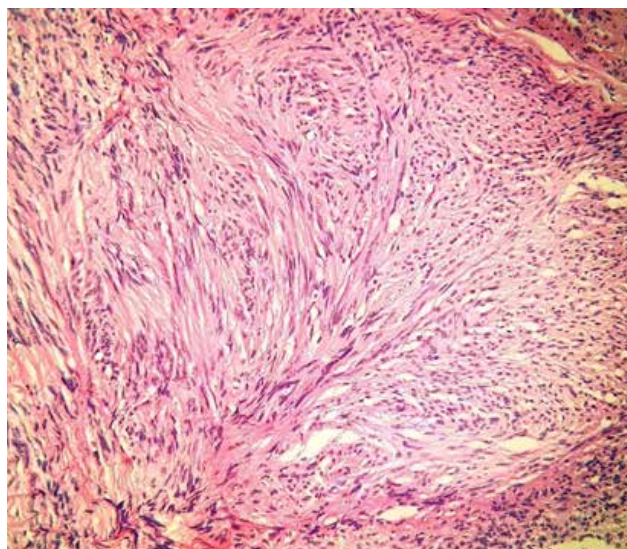


Рис. 3. Фотография микропрепарата невриномы пищевода
Fig. 3. Photo of a micropreparation of esophageal neurinoma



Рис. 2. Интраоперационный вид резекции опухоли шейного отдела пищевода
Fig. 2. Intraoperative resection of a tumor in cervical part of esophagus

Цервикотомия слева, шейный отдел пищевода с опухолью мобилизован. Передняя стенка пищевода рассечена, вскрыта слизистая оболочка задней стенки, визуализировано образование размерами 5 × 6 см, округлой формы, плотной консистенции. Выполнена резекция опухоли частично с мышечной стенкой пищевода без нарушения целостности органа (рис. 2). Избыток слизистой оболочки иссечен, дефект закрыт узловыми швами. Стенка пищевода послойно ушита на зонде также узловыми швами. Послеоперационный период без особенностей. При рентгенологическом исследовании пищевода прохождение контраста свободное. Пациентка была выписана на 7 сутки, симптомов дисфагии не отмечалось. В отдаленном периоде данных о рецидиве опухоли не выявлено.

Плановое гистологическое исследование с иммуногистохимическим окрашиванием подтвердило доброкачественную опухоль мезенхимального происхождения — неврину (рис. 3).

Заключение

Невринома пищевода — редкая опухоль желудочно-кишечного тракта. Симптомы и подходы к хирургическому лечению во многом зависят от размера и локализации новообразования. Во всех случаях необходимо адекватное и своевременное лечение. Окончательный диагноз ставится на основании гистологии с обязательным иммуногистохимическим исследованием. Но при

больших размерах опухоли, а также при подозрении на озлокачествление пациенты должны быть готовы к резекции пищевода в том или ином объеме.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Fukushima N., Aoki H., Fukazawa N. et al. Schwannoma of the Small Intestine // *Case Rep. Gastroenterol.* — 2019. — V. 13 (2). — P. 294–298. DOI: 10.1159/000501065
2. Tomizawa K., Miyazaki T., Yamaguchi A. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the oesophagus: a case report // *Surg Case Rep.* — 2020. — V. 6 (1). — P. 186. DOI: 10.1186/s40792-020-00954-2
3. Tokunaga T., Takeda S., Sumimura J. et al. Esophageal schwannoma: report of a case // *Surgery today.* — 2007. — V. 37 (6). — P. 500–502. DOI: 10.1007/s00595-006-3436-x
4. Kassir E., Bansal S., Perrino C. et al. Giant asymptomatic primary esophageal schwannoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 2012. — V. 93 (4). — P. 81–83. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.054
5. Wang S., Zheng, J., Ruan Z., Huang H. et al. Long-term survival in a rare case of malignant esophageal schwannoma cured by surgical excision // *Ann. Thorac. Surg.* — 2011. — V. 92 (1). — P. 357–358. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.045
6. Murase K., Hino A., Ozeki Y. et al. Malignant schwannoma of the esophagus with lymph node metastasis: literature review of schwannoma of the esophagus // *J. Gastroenterol.* — 2001. — V. 36 (11). — P. 772–777. DOI: 10.1007/s005350170020
7. Mishra B., Madhusudhan K., Kilambi R. et al. Malignant Schwannoma of the Esophagus: A Rare Case Report // *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2016. — V. 49 (1). — P. 63–66. DOI: 10.5090/kjtcs.2016.49.1.63
8. Retrosi G., Nanni L., Ricci R., Manzoni C., Pintus C. Plexiform schwannoma of the esophagus in a child with neurofibromatosis type 2 // *J. Pediatr. Surg.* — 2009. — V. 44 (7). — P. 1458–1461. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.03.029
9. Souza L.C.A., Pinto T.D.A., Cavalcanti H.O.F. et al. Esophageal schwannoma: Case report and epidemiological, clinical, surgical and immunopathological analysis // *Int. J. Surg. Case Rep.* — 2019. — V. 55. — P. 69–75. DOI: 10.1016/j.ijscr.2018.10.084
10. Kudose S., Kyriakos M., Awad M.M. Gastric plexiform schwannoma in association with neurofibromatosis type 2 // *Clin. J. Gastroenterol.* — 2016. — V. 9 (6). — P. 352–357. DOI: 10.1007/s12328-016-0687-y
11. Parsak C., Teke Z., Topal U. et al. Clinicopathologic characteristics and surgical management of schwannomas of the upper digestive tract // *Ann. Italiani di Chirurgia.* — 2022. — V. 92. — P. 307–312.
12. Ferrante M., Khan A., Fan C. et al. Schwannoma of the cervical esophagus // *Rare Tumors.* — 2014. — V. 6 (2). — P. 5361. DOI: 10.4081/rt.2014.5361
13. Wilde B., Senger J., Kanthan R. Gastrointestinal schwannoma: an unusual colonic lesion mimicking adenocarcinoma // *Can. J. Gastroenterol.* — 2010. — V. 24 (4). — P. 233–236. DOI: 10.1155/2010/943270
14. Del Valle J.B., Campana J.P., Valeo Chulvi M.P., Roitman P.D. Retroperitoneal schwannoma mimicking colorectal cancer metastases: a false positive result report // *Rev. Fac. Cien Med Univ Nac Cordoba.* — 2024. — V. 81 (2). — P. 370–380. DOI: 10.31053/1853.0605.v81.n2.38014

© Д.В. Бурба, С.В. Петров, Д.А. Абдулхакова, Р.А. Абдулхаков, Д.М. Рувинский, Е.К. Ларюкова, Ф.Ф. Губайдуллина, К.У. Гумарова, 2025
УДК • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-46-56

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА

Д.В. Бурба^{1,3}, С.В. Петров^{1,3}, Д.А. Абдулхакова^{1,2}, Р.А. Абдулхаков³, Д.М. Рувинский¹,
Е.К. Ларюкова^{1,2}, Ф.Ф. Губайдуллина¹, К.У. Гумарова⁴

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ, Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Казань

³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ, Казань

⁴ГАОУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова», Казань

CLINICAL OBSERVATION OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS OF THE STOMACH

D.V. Burba^{1,3}, S.V. Petrov^{1,3}, D.A. Abdulkhakova^{1,2}, R.A. Abdulkhakov³, D.M. Ruvinskiy¹,
E.K. Laryukova^{1,2}, F.F. Gubaidullina¹, K.U. Gumarova⁴

¹Republic Clinical Oncology Center named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan State Medical Academy — branch campus of the RMACPE MON Russia, Kazan

³Kazan State Medical University, Kazan

⁴City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Kazan

Абдулхакова Д.А. — к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, врач-рентгенолог
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36, тел.: +7-906-113-68-00, e-mail: dabdulchakova@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0003-0003-6524, SPIN-код: 8724-8264

Abdulkhakova D.A. — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Diagnostic Radiology, radiologist
36 Butlerov St., 420012 Kazan, Russian Federation, tel.: +7-906-113-68-00, e-mail: dabdulchakova@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0003-0003-6524, SPIN-code: 8724-8264

Реферат. В работе продемонстрированы клинические случаи диагностики и лечения женщин 88 и 70 лет с большими ГИСО желудка. Проведен анализ современной научной литературы, клинических рекомендаций. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — редко встречающиеся новообразования желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения. Они составляют от 0,1 до 3% среди всех гастроинтестинальных злокачественных опухолей [1]. ГИСО могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта [2, 5, 7], но чаще возникают в желудке (60%) [3, 4, 6]. Учитывая высокий риск малигнизации и возможного метастазирования ГИСО относят к потенциально злокачественным опухолям [5], обладающим неблагоприятным прогнозом. Средний возраст пациентов с ГИСО 55–65 лет, мужчины и женщины поражаются одинаково часто [5]. Эта опухоль происходит из клеток стенки ЖКТ, известных под названием интерстициальных клеток Кахала, поэтому имеет гистогенетические признаки поражения как нейрогенной, так и гладкомышечной дифференцировки [2, 3]. ГИСО чаще всего не имеют специфических симптомов [9] и выявляются как случайная находка при обследовании или во время оперативного вмешательства по поводу другой патологии [6]. Рентгенологическая картина ГИСО в литературе представлена недостаточно. Мы наблюдали и иллюстрировали рентгенограммами интересные случаи рентгенологической картины желудка при ГИСО. Основным методом для окончательной верификации диагноза служит иммуногистохимическое исследование, которое также необходимо для определения показаний к назначению таргетной терапии [5].

Ключевые слова: ГИСО, опухоль, диагностика, желудок, хирургия.

Abstract. The article demonstrates two clinical cases of diagnosis and treatment of 88- and 70-year-old female patients with giant gastric GIST. The analysis of recent scientific literature and clinical guidelines was performed. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the rarest neoplasms of the gastrointestinal tract of mesenchymal origin. They account for 0.1 to 3% of all gastrointestinal malignant tumors [1]. GIST can develop in any part of the gastrointestinal tract [2, 5, 7], but are more often located

in the stomach (60%) [3, 4, 6]. Given the high risk of malignancy and possible metastasis, GIST is considered to be a potentially malignant tumor [5] with an unfavorable prognosis. The average age of patients with GIST is 55–65 years old; men and women are equally affected [5]. This tumor originates from the cells of the gastrointestinal tract wall, known as interstitial Cajal cells; hence, it has signs of damaging both nervous and smooth muscle tissue differentiation [2, 3]. GIST most often have no specific symptoms and are detected accidentally during examination or surgery for another pathology [6]. The X-ray picture of GIST is insufficiently represented in the literature. We observed and illustrated with X-rays interesting cases of GIST in the stomach. The main method for the diagnosis final verification is an immunohistochemical study, which is also necessary to determine the indications for the target therapy [5].

Key words: GIST, tumor, diagnosis, stomach, surgery.

Введение

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) считаются редкими мезенхимальными опухолями, исходящими из интерстициальных клеток Кахала, ассоциированных с гладкомышечной тканью органа [2, 3]. Они составляют от 0,1 до 3% всех гастроинтестинальных злокачественных опухолей, встречаются чаще в возрастной группе 55–60 лет и обладают неблагоприятным прогнозом [1]. ГИСО могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта [2, 5, 7], но чаще в желудке (60%) [4, 6]. Представленные нами случаи подтверждают данные литературы о том, что ГИСО чаще всего не имеют специфических симптомов [6]. Основные методы диагностики ГИСО — эндоскопический, УЗИ, рентгенологический [4, 5, 8, 10]. Рентгенологическая картина ГИСО в литературе представлена недостаточно. Если диагностируется опухоль без метастазов, то стандартом ее лечения является хирургическое удаление. Объем операции заключается в полном удалении опухоли в пределах здоровых тканей [3]. В литературе описаны и случаи эндоскопического удаления небольших опухолей [11]. У наших пациентов выявлены интересные рентгенологические признаки, позволяющие опираться на них при дифференциальной диагностике с другими опухолями. Окончательный диагноз выставляется после иммуногистохимического исследования [3, 5].

Цель исследования — демонстрация клинических случаев пациентов с гастроин-

тестинальными стромальными опухолями желудка.

Материал и методы

Приводим собственные наблюдения пациентов с ГИСО желудка. В диагностическом процессе у наших больных использованы все доступные средства инструментальной визуализации. Пациентам в нашем учреждении выполнялись рентгеноскопия и рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, эзофагодуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Основным методом лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка был хирургический — удаление опухоли с морфологически негативными краями резекции. Окончательная верификация диагноза осуществлялась с помощью иммуногистохимического исследования. В случае генерализации процесса больным назначалось лекарственное лечение.

Клинический случай № 1

Пациентка В., 88 лет, при поступлении в клинику предъявляла жалобы на боли в эпигастрии, запоры, черный стул. Периодически появлялись признаки дуоденального стеноза в виде рвоты в течение нескольких дней, которые самостоятельно проходили, а затем возникали вновь. 2 года назад при ЭГДС в теле желудка было выявлено образование размером 7 × 10 мм. При УЗИ ОБП размер этого образования составил 60 × 43 мм. При РКТ ОБП сделано следующее заключение: кистозное образование слизистой оболочки же-

лудка, возможно на ножке. Инородное тело? Кисты печени. Кисты правой почки.

В июле 2024 г. из-за ухудшения состояния больная обратилась в приемное отделение № 7 ГБ г. Казани. После ЭГДС сделано заключение: ГПОД, эритематозный эзофагит с атрофическим компонентом, деформация желудка экстраорганный характер.

Заключение после РКТ ОБП: у больной имеется объемное образование желудка, кисты печени, правой почки, капиллярная ангиома печени.

ОАК = Hb 63, Er 2.21, PLT 71, Leu 7.1.

Данные объективного обследования: состояние ближе к тяжелому. Сознание ясное. Локальный статус соответствует поставленному диагнозу. Анемия тяжелой степени. Per rectum — каловый завал, на перчатке кал черного цвета.

Предварительный диагноз: «С16.8 Поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций. Са желудка, осложненный декомпенсированным стенозом выходного отдела. Анемия тяжелой степени».

Дальнейшее обследование и лечение проводились в РКОД МЗ РТ им. М.З. Сигала.

ЭГДС в РКОД МЗ РТ: пищевод свободно проходит на всем протяжении, слизистая не изменена, кардиальный жом — нормотоничен. В желудке картина поверхностного гастрита, в его полости слизь, остатки пищи. В препилорическом отделе по большой кривизне имеется подслизистое образование размером до 14 см, которое пролабирует в луковицу двенадцатиперстной кишки. Привратник свободно проходит, луковица двенадцатиперстной кишки полностью выполнена вышеописанным образованием. Заключение: подслизистое образование (ГИСО) желудка, пролабирующее в луковицу двенадцатиперстной кишки.

Рентгеноскопия и рентгенография пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Акт глотания не нарушен, пищевод свободно проходит для жидкой контрастной массы. Желудок находится ниже диафрагмы. Имеются признаки укорочения малой кривизны. Складки слизистой оболочки прослеживаются на отдельных участках, расширены. В антральном отделе, вероятно, с

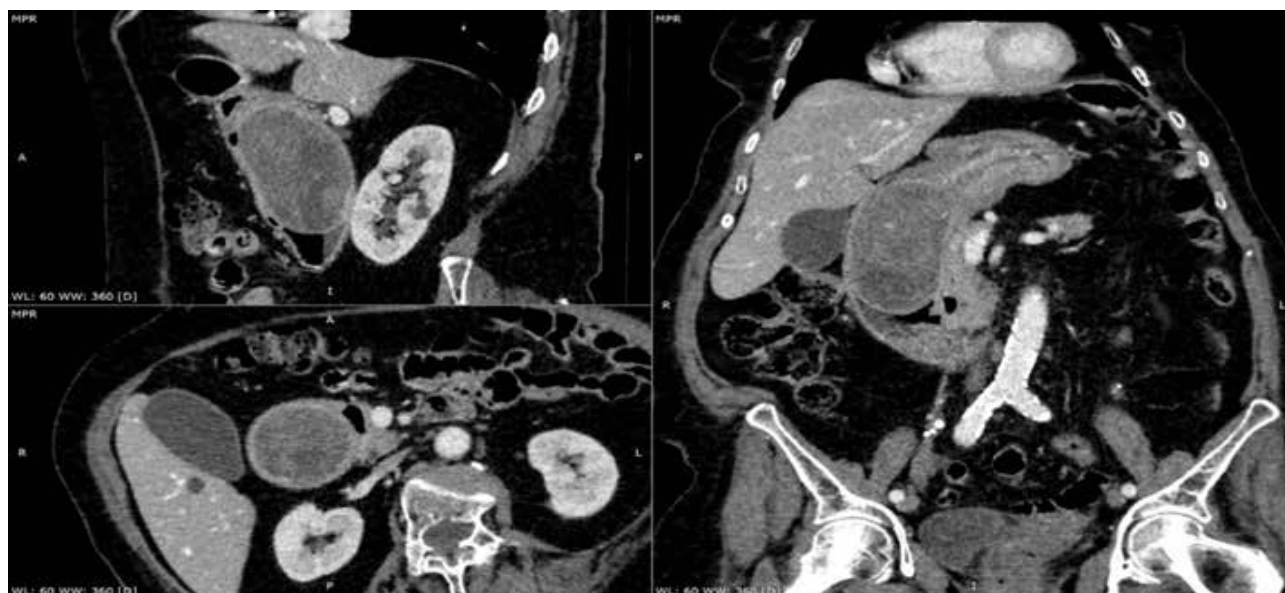


Рис. 1. Объемное образование больших размеров в просвете выходного отдела желудка с распространением в просвет двенадцатиперстной кишки

Fig. 1. Large volume formation in the lumen of the gastric outlet with expansion into the lumen of the duodenum



Рис. 2. Антральный отдел сужен, складки его слизистой оболочки расширены. Луковица и нисходящий отдел подковы двенадцатиперстной кишки расширены

Fig. 2. The antrum is narrowed, the folds of its mucous membrane are expanded. The bulb and the descending section of the duodenal horseshoe are dilated



Рис. 4. В теле желудка на фоне воздуха дополнительная тень с четкими контурами. Нисходящий отдел двенадцатиперстной кишки расширен

Fig. 4. An additional shadow with clear contours in the body of the stomach against the background of the air. The descending duodenum is dilated



Рис. 3. Картина инвагинации ГИСО желудка в двенадцатиперстную кишку

Fig. 3. Invagination of the stomach GIST into the duodenum

переходом на луковицу двенадцатиперстной кишки визуализируется неправильно овальной формы «дефект» наполнения размером $9 \times 6,5$ см с достаточно ровными, четкими контурами. Луковица двенадцатиперстной кишки не дифференцируется. Контраст обтекает данный «дефект» и с задержкой проходит в подкову двенадцатиперстной кишки. Через 1 ч большая часть контраста прошла в двенадцатиперстную кишку (рис. 2–4).

Заключение: опухоль (ГИСО) антрального отдела желудка с переходом на луковицу и подкову двенадцатиперстной кишки.

Диагноз клинический: «С16.8 — поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций с переходом на двенадцатиперстную кишку. Са желудка, осложненный декомпенсированным стенозом выходного отдела. Анемия тяжелой степени».

При ревизии весь антральный отдел желудка и двенадцатиперстная кишка заполнены опухолью овальной формы мягко-эластичной консистенции размером 8 см. Клинически данные о неэпителиальной опухоли желудка на ножке с инвагинацией в двенадцатиперстную кишку. После гастротомии опухоль извлечена из полости желудка, основание на слизистой оболочке до 2,5 см резецировано по типу атипичной резекции и ушито травматической нитью. Срочная гистология выявила картину ГИСО. Макропрепарат — опухоль овальной формы размером 8 см, верхушка эрозирована.

Срочное цитологическое исследование: немногочисленные клетки веретенообразной формы с признаками умеренного полиморфизма. Подозрение на ГИСО желудка.

Макро-, микроскопическое описание препарата: подслизистое образование желудка 9 × 7 × 6 см, на разрезе мягкая, красно-серая ткань с кистозными изменениями, полнокровная. Микроскопически: рост опухоли веретеноклеточного строения, митотическая активность менее 5 митозов на мм². Предварительно: гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (ГИСО), прогностическая группа 3а. Для подтверждения гистогенеза выполнено иммуногистохимическое исследование. Результат ИДО (иммуногистохимическая диагностика опухолей): опухоль позитивна на CD 117, на гладкомышечный актин-SMA (позитивный внутренний контроль в сосудах). DOG-1: равномерная позитивная реакция в опухоли при негативной окраске на S100. Заключение: гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), прогностическая группа 3а (рис. 6).

После выписки из стационара назначено наблюдение у онколога первичного онкологического кабинета.

Рис. 7 (справа). Яркая равномерная цитоплазматическая реакция на CD117. Эндотелий стенки крупных сосудов негативен. Увеличение x 200

Fig. 7 (right). Bright uniform cytoplasmic reaction to CD117. The endothelium of the large vessels wall is negative. Magnification x 200



Рис. 5. Иссечение ножки опухоли
Fig. 5. Excision of the tumor stem

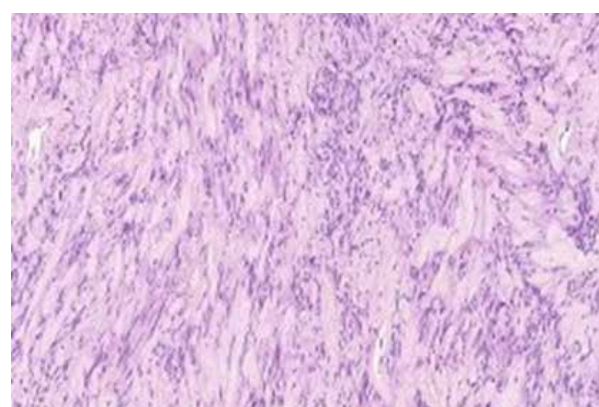


Рис. 6. Веретеновидные клетки без признаков митотической активности. Увеличение x 200.

Fig. 6. Fusiform cells without signs of mitotic activity. Magnification x 200

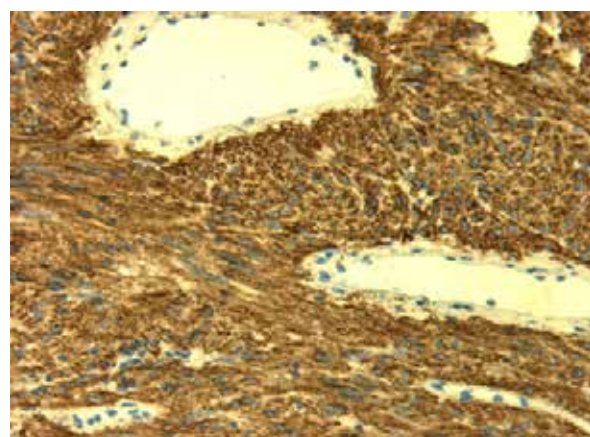




Рис. 8. «Дефект» наполнения из конгломерата округлых теней с четкими контурами и с «депо» бария в теле и антральном отделе желудка

Fig. 8. The «defect» of filling from a conglomerate of rounded shadows with clear contours and with a «depot» of barium in the stomach body and antrum



Рис. 9. Макропрепарат. Резецированный отдел желудка с опухолью

Fig. 9. Macro preparation. The resected section of the stomach with a tumor

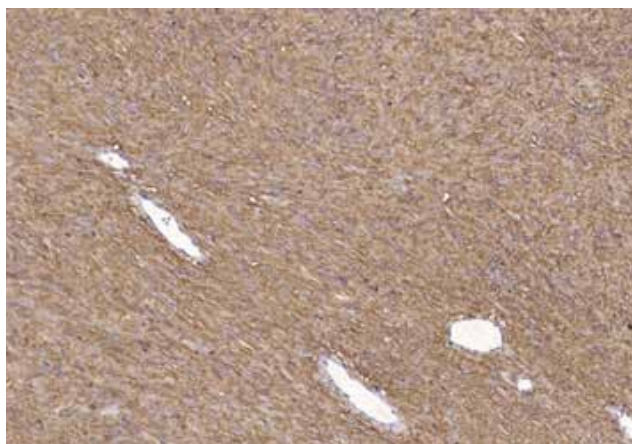


Рис. 10. Позитивная иммуногистохимическая реакция на CD117 в опухолевых клетках. Увеличение x 200

Fig. 10. Positive immunohistochemical reaction to CD117 in tumor cells. Magnification x 200

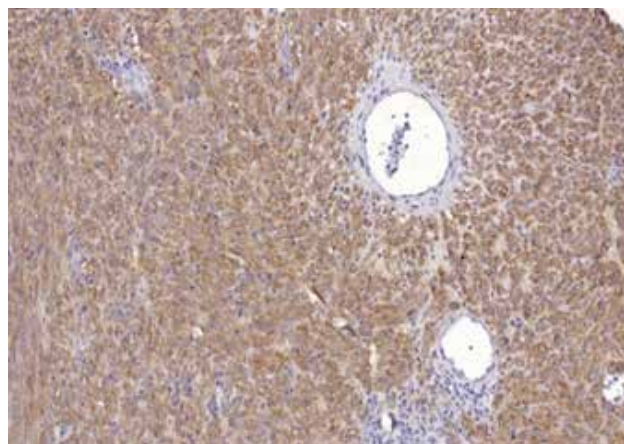


Рис. 11. Позитивная реакция в опухоли на маркер Dog1 при негативной окраске стенок кровеносных сосудов. Увеличение x 200

Fig. 11. Positive reaction in the tumor to the Dog1 marker with a negative staining of the blood vessels walls. Magnification x 200

Клинический случай № 2

Пациентка И., 70 лет. Жалобы на слабость, снижение аппетита, похудение на 20 кг за 3 месяца. Стул черного цвета. В 2021 г. при диспансеризации выявлен положительный тест на скрытую кровь в кале, направлена в РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала для прохождения колоноскопии.

С учетом похудения почти на 20 кг проведена ЭГДС, во время которой патологии пищевода не выявлено. Кардиальный жом нормотоничен, легко проходим. Складки желудка среднего калибра, слизистая оболочка ярко-розовая, эластичная, в полости желудка слизь. В средней трети тела по большой кривизне подслизистое образование 5,5 см в диаметре. Привратник проходим, луковица 12 п. к. не изменена.

Рентгеноскопия и рентгенография пищевода и желудка: акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим для жидкой контрастной массы. Желудок расположен обычно. Газовый пузырь не изменен. Видимые складки слизистой продольные, широкие. На их фоне в нижней трети тела с заходом в антральный отдел визуализируется «дефект» наполнения 5,5 × 5 см. неправильной формы, состоящий из конгломерата округлых теней с «депо» бария в центре. Контуры «дефекта» достаточно четкие, бугристые (рис. 8).

Перистальтика удовлетворительная. Эвакуация своевременная. Луковица и подкова двенадцатиперстной кишки без особенностей.

Заключение: подслизистая опухоль желудка (ГИСО). Гастрит.

Операция: хирургическая резекция желудка по Б1 с расширенной лимфодиссекцией D2 типа НСА, дренирование брюшной полости. Объем резекции желудка и лимфодиссекции были определены коллегиально. При ревизии опухоль неэпителиальная, поражает нижнюю треть желудка. Отдаленных метастазов не выявлено. Мобилизована 2/3 дистальной части желудка с сальниками. Макропрепарат: (рис. 9) опухоль в антраль-

ном отделе желудка неэпителиальная, диаметром до 6 см, инфильтрирует серозную оболочку по задней стенке антрального отдела желудка. На слизистой оболочке желудка в области верхушки опухоли имеется несколько изъязвлений с валикообразными краями до 1 см. Лимфатические узлы до 0,5 см в диаметре, розовые, мягкие.

Гистология: веретенноклеточная опухоль желудка с ростом в подслизистом слое, подозрение на ГИСО. По линиям резекции желудка, в сальнике и в шести исследованных регионарных лимфоузлах опухолевого роста нет. Заключение по ИДО № 5888. CD 117 — слабая очаговая реакция. Альфа-актин — позитивная окраска во многих клетках. CD34, Dog-1 — позитивная неяркая равномерная реакция. Число митозов более 5 на 50 полей зрения. Заключение: ГИСО желудка. Прогностическая группа 5.

На ранних стадиях после операции развился анастомозит. В дальнейшем рекомендована адъювантная таргетная терапия иматинибом 3 года.

Заключение

Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) — редко встречающееся новообразование желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения. Она составляет от 0,1 до 3% среди всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Пациентам выполнялись рентгеноскопия и рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, эзофагодуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Уникальность работы заключается в проведении и подробном описании результатов рентгенологического исследования. Мы не встретили в публикациях анализ рентгенологических исследований желудка при ГИСО. В литературе описаны лишь единичные случаи рентгенологического исследования при ГИСО без подробного описания

рентгенологической картины. Эта опухоль редко встречается классическим рентгенологам, поэтому ее рентгенологическая картина им мало знакома и представляет интерес.

Рентгенологические симптомы ГИСО желудка, которые мы наблюдали, — «дефект» наполнения с неровными, но четкими контурами, отсутствие полной ригидности стенок, сохраненные складки слизистой. Перечисленные признаки характерны больше для саркомы, а не для рака желудка. В первом случае была интересная клиническая симптоматика — периодическая инвагинация большой неэпителиальной опухоли желудка в двенадцатиперстную кишку с явлениями дуоденального стеноза и интересной рентгенологической картиной. Во втором случае — множественные изъязвления слизистой желудка над опухолью, клинически проявлявшиеся хроническим кровотечением, анемией, а также рентгенологической картиной в виде множественных дефектов

наполнения с «депо» бария в центре. Мы не встречали таких множественных изъязвлений при раках желудка. Описанная рентгенологическая картина позволяет проводить дифференциальную диагностику ГИСО и рака желудка.

Окончательная верификация диагноза осуществлялась с помощью иммуногистохимического исследования. Основным методом лечения гастроинтестинальной стромальной опухоли желудка был хирургический — удаление опухоли с морфологически негативными краями резекции. В случае генерализации процесса больным требуется лекарственное лечение.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Васильев Н.В., Маркович В.А., Фролова И.Г., Ермоленко Р.В., Мальцева А.А., Ковалев О.И., Лютикова П.О. Полинеоплазия, ассоциированная с GIST: обзор литературы и редкий случай из практики // Сибирский онкологический журнал. — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 140–146.
DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-140-146
2. Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Краюшкин С.И. Клинический случай гастроинтестинальной стромальной опухоли тонкой кишки. Приведший к инвагинационной непроходимости // Лекарственный вестник. — 2022. — Т. 23, № 2 (86). — С. 55–63.
3. Шабунин А.В., Греков Д.Н., Якомаскин В.Н., Кузьменко А.А., Эминов М.З., Султыгов А.Х., Петришин М.В. Опыт применения видео-эндоскопических технологий в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) желудка // Московский хирургический журнал. — 2021. — № 2. — С. 5–11.
DOI: 10.17238/issn2072-3180.2021.2.5-11
4. Никулин М.П., Архири П.П., Владимирова Л.Ю., Мещеряков А.А., Носов Д.А., Стилиди И.С., Филоненко Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению гастроинтестинальных стромальных опухолей // Злокачественные опухоли. — 2020. — Т. 10, № 3s2-1. — С. 510–518.
DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-29
5. Галимов О.В., Ханов В.О., Сафаргалина А.Г., Рудakov Д.М., Сайфуллин Р.Р. Описание клинического случая гастроинтестинальной стромальной опухоли тонкой кишки // Хирургическая практика. — 2023. — Т. 8, № 3. — С. 87–98.
DOI: 10.38181/2223-2427-2023-3-7
6. Якубов Ю.К., Худайбердиева М.Ш., Худоев С.С. Гастроинтестинальная стромальная опухоль. Клинические наблюдения // Norwegian J. Develop. Int. Sci. — 2021. — № 69. — P. 25–34.
7. Kadado K.J., Abernathy O.L., Salyers W.J., Kallail K.J. Gastrointestinal stromal tumor and Ki-67 as a prognostic indicator // Cureus. — 2022. — V. 14 (1). e20868. DOI: 10.7759/cureus.2086
8. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Клинические рекомендации. 2023 г. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»
9. Коржева И.Ю., Чернеховская Н.Е., Волова А.В., Бурдюков М.С., Чупаленкова О.А. Гастроинтестинальные стромальные опухоли — лечебно-диагностический алгоритм // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2023. — № 5. — С. 108–113.

10. Li J.Z., Tang L. Advances in radiological studies of gastrointestinal stromal tumors // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* — 2019. — V. 22 (9). — P. 891–895 (in Chinese).
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.015
11. Kyung M.J., JongJae P., Ho Y.L., Lee B.J., Kim S.M., Kim W.S., Yoo A.Y., Chun H.C., Lee S.W. Clinical efficacy and safety of endoscopic treatment of gastrointestinal stromal tumors in the stomach // *Gut. Liver.* — 2023. — V. 17. — P. 217–225. DOI: 10.5009/gnl210454

© В.В. Калентьев, Д.А. Чичеватов, А.Е. Глухов, 2025
УДК 616.37–089.87 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-57-64

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ФИСТУЛА ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТААНАЛИЗ

В.В. Калентьев¹, Д.А. Чичеватов², А.Е. Глухов²

¹Пензенский областной онкологический клинический диспансер, Пенза

²Пензенский государственный университет, Пенза

PANCREATIC FISTULA AFTER PANCREATODUODENECTOMY (WHIPPLE PROCEDURE): A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

V.V. Kalentjev¹, D.A. Chichevatov², A.E. Glukhov²

¹Penza Regional Oncology Hospital, Penza

²Penza State University, Penza

Чичеватов Д.А. — д.м.н., профессор кафедры хирургии
440026, Пенза, ул. Красная, 40, тел.: +7-927-366-35-85, e-mail: chichevatov69@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6436-3386

Chichevatov D.A. — MD, Professor, Department of Surgery
40 Krasnaya St., 440026 Penza, Russian Federation, tel.: +7-927-366-35-85, e-mail: chichevatov69@mail.ru,
ORCID ID: 0000-0001-6436-3386

Реферат. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) остается основным общепринятым методом лечения опухолей периапулярной зоны. Опасным послеоперационным осложнением ПДР является панкреатическая фистула (ПОПФ), которая может сопровождаться летальностью порядка 40%. Целью настоящего систематического обзора была оценка современной частоты ПОПФ, факторов риска и хирургических методов профилактики осложнения. Десятилетний метаанализ 47 групп, насчитывающих 22 721 пациента, продемонстрировал высокую частоту ПОПФ — 0,13 [0,11–0,15]. Главными факторами риска ПОПФ традиционно являлись мягкая текстура паренхимы поджелудочной железы и узкий панкреатический проток. В рамках обсуждения показано, что до настоящего времени не существует универсальных панкреатических анастомозов, способных надежно предотвратить формирование ПОПФ.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, панкреатическая фистула, несостоятельность панкреатического анастомоза.

Abstract. Pancreaticoduodenectomy (PDE) remains a common surgical procedure for periampullar tumors. A postoperative pancreatic fistula (POPF) is the most harmful complication which may be associated with mortality of up to 40%. The objective of this systematic review was to assess the current incidence of POPF, its risk factors, and surgical methods for preventing the complication. A 10-year meta-analysis of 47 groups comprising 22,721 patients demonstrated a high rate of POPF — 0.13 [0.11–0.15]. The main risk factors for POPF have traditionally been the soft texture of the pancreatic parenchyma and a non-dilated pancreatic duct. The discussion exhibits that to date there are no universal highly reliable pancreatic anastomoses capable of preventing the formation of POPF.

Key words: pancreaticoduodenectomy, postoperative pancreatic fistula, insufficiency of pancreatic anastomosis.

Введение

До настоящего времени панкреатодуоденальная резекция (ПДР) остается основным общепринятым методом лечения опухолей периампулярной зоны. Будучи одним из наиболее технологичных вмешательств, ПДР может сопровождаться целым рядом специфических осложнений, среди которых, наряду с гастростазом и кровотечением, присутствует послеоперационная панкреатическая фистула (ПОПФ), часто приводящая к жизнеугрожающим последствиям [1, 2].

Факторами риска ПОПФ могут быть мужской пол ($OR = 1,51$), индекс массы тела более 30 ($OR = 1,97$), отсутствие неoadъювантной химиотерапии ($OR = 1,78$), нерасширенный панкреатический проток ($OR = 1,81$) [3]. Еще одним чрезвычайно важным фактором риска ПОПФ является мягкая, механически непрочная паренхима поджелудочной железы, не позволяющая формировать надежный панкреатоеюноанастомоз. Все эти факторы составляют основу современных методов и шкал прогнозирования ПОПФ [4, 5].

Основной интерес, безусловно, представляют клинически значимые ПОПФ типа В и С в соответствии с определением International Study Group (ISGPF) [1]. Следует отметить, что частота этого осложнения по результатам разных исследований отличается существенной вариабельностью от 2 до 37% [6, 7]. Очевидно, подобный диапазон может быть обусловлен особенностями оперируемых пациентов, различным сочетанием факторов риска ПОПФ в исследуемых группах, конкретными технологическими реализациями операций и техническими школами, поточностью центров хирургии.

Целью настоящего исследования является усредненная оценка современной частоты ПОПФ после ПДР, факторов риска и методов хирургической профилактики.

Материал и методы

Настоящий систематический обзор и метаанализ являются частью исследования, одобренного Локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол № 10 от 27.06.2025).

Для поиска анализируемых статей был сделан запрос к базе данных PubMed с применением ключевых слов *postoperative pancreatic fistula*. Поиск был ограничен публикациями с 2015 и по 2025 г. (10 лет). Аналогичный запрос на русском языке был сделан в поисковой системе Google и eLIBRARY. Всего обнаружены 3602 работы. Из этого списка были исключены обзоры литературы, монографии, наблюдения из практики, публикации не на русском или английском языках, статьи, не имеющие полного текста. Критериями включения в метаанализ были: 1) полнотекстовые оригинальные статьи, опубликованные не ранее 2015 г., 2) панкреатодуоденальная резекция, 3) наличие клинической характеристики исследуемых групп (возраст, пол, Т, N, М, клиническая стадия, морфологическая структура), 4) наличие информации о деталях операции, периоперационных осложнениях, 5) наличие информации о количестве послеоперационных фистул типов В и С.

С учетом этих критериев для метаанализа окончательно были отобраны 35 публикаций, включающих информацию о 22 721 ПДР. Поскольку многие авторы проводили межгрупповые сравнения, 36 публикаций содержали информацию о 47 отдельных группах пациентов, которые и были включены в настоящий метаанализ.

Статистические методы

Все статистические вычисления проводились с использованием свободно распространяемого языка программирования R (v. 4.4.1, Free Software Foundation), интегрированной среды разработчика RStudio 2024.09.1 Build 394 © 2009-2024 Posit

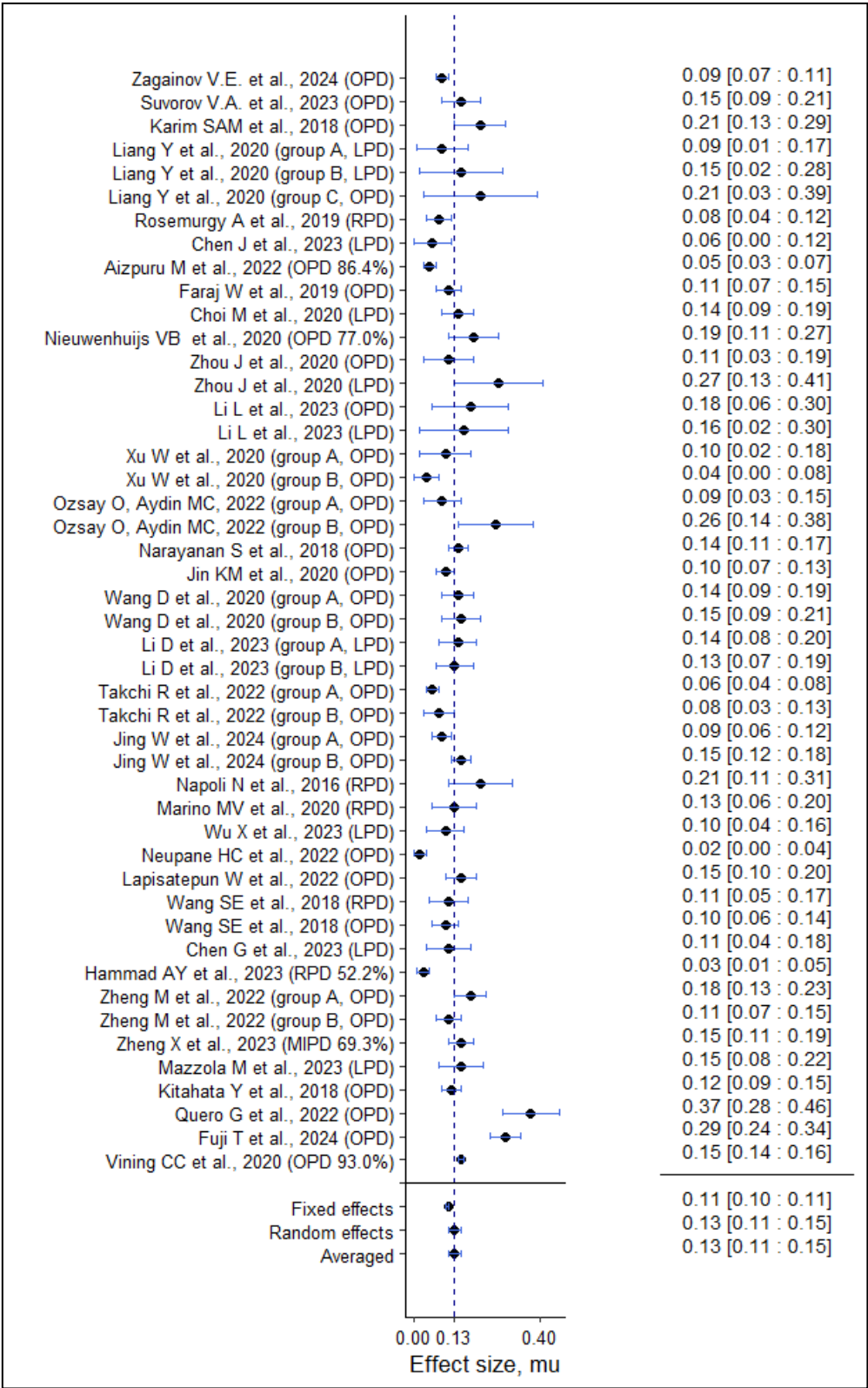


Рис. 1. Forest plot. Частота фистул типа В, С по результатам 35 исследований (22 721 пациент). OPD, LPD, RPD, MIPD — открытая, лапароскопическая, роботическая, минимально инвазивная ПДР соответственно

Fig. 1. Forest plot. Frequency of type B and C fistulas according to the results of 35 studies (22,721 patients). OPD, LPD, RPD, and MIPD are open, laparoscopic, robotic, and minimally invasive PD, respectively

Software, PBC и статистического пакета JASP (v. 0.18.3, Built on Jan 11 2024, © 2013-2024 University of Amsterdam). Описательные статистики были представлены в виде среднего или медианы, стандартного отклонения, использовался 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Поскольку компьютерный метаанализ предполагает наличие информации об ошибке или доверительном интервале, а частота ПОПФ во всех публикациях была представлена только одним числом (пропорцией), выполнен расчет 95% ДИ для всех значений частоты ПОПФ в 46 исследованных группах. Для этого применен R пакет interpretCI (v. 0.1.1, Estimate the Confidence Interval and Interpret Step by Step, <https://github.com/cardiomoon/interpretCI>, <https://cardiomoon.github.io/interpretCI/>).

Результаты

Исследования [2, 5–38] были использованы для метаанализа. Его результат представлен на рис. 1.

Байесовский анализ продемонстрировал, что вероятность модели, имеющей эффект и межгрупповую вариацию $PH1_{\text{random effects}} = 1,0$. Межгрупповое среднее составило $\mu = 0,13$ [0,11–0,15], $BF10 = 6,741 \times 10 + 14$. Гетерогенность, $\tau = 0,06$ [0,04–0,08], $BF10 = 6,056 \times 10 + 63$.

Был проведен мета-регрессионный анализ влияния различных факторов на частоту ПОПФ. В качестве потенциальных предикторов частоты ПОПФ рассматривались: 1) возраст, 2) пол, 3) доля злокачественных опухолей в структуре патологии, 4) доля пациентов с расширенным панкреатическим протоком, 5) доля пациентов с «мягкой» поджелудочной железой. В рамках многофакторного анализа ни один из перечисленных выше предикторов не обнаружил статистически значимой связи с зависимой переменной ($p > 0,05$). При однофакторном анализе только доля злокачественных опухолей в структуре патологии имела положительную ассоциацию с частотой ПОПФ ($\beta = 0,088 \pm 0,033$, $p = 0,007$).

Обсуждение

Метаанализ показал, что в современных условиях развития хирургической панкреатологии частота клинически значимых ПОПФ после ПДР остается достаточно высокой, в среднем порядка 13%, независимо от операционного доступа (открытый или минимально инвазивный). Тот факт, что созданная модель характеризуется гетерогенностью и достаточно выраженной межгрупповой вариацией свидетельствует о разнородности анализируемых групп и условий хирургического лечения. Это может быть связано с различным нозологическим составом, опытом учреждений, технической реализацией операций. Таким образом, современная ПДР по-прежнему не может рассматриваться как окончательно разработанная, унифицированная поточная операция, имеющая идентичный результат.

Важность ПОПФ сложно переоценить, поскольку, во-первых, это плохо управляемое жизнеугрожающее осложнение, которое является причиной развития другого специфического осложнения — внутрибрюшного кровотечения [20, 21, 34], а также абдоминального сепсиса. Летальность в группе пациентов с ПОПФ может достигать 40% и выше [2, 5]. Во-вторых, помимо ухудшения непосредственного результата ПДР ПОПФ опосредованно влияют на отдаленный результат у онкологических пациентов. Адъювантная химиотерапия при панкреатической карциноме является стандартом лечения, существенно увеличивающим выживаемость [39], и входит в клинические рекомендации. ПОПФ делает адъювант невозможным из-за удлинения послеоперационного периода и утяжеления PS ECOG пациента. Этот аспект особенно важен для пациентов, перенесших ПДР с резекцией вены. Отсутствие у них адъюванта лишает хирургическое лечение всяческих преимуществ [40].

Таким образом, минимизация количества ПОПФ — важнейшая задача хирургической панкреатологии. Большое внимание уде-

ляется оценке факторов риска и прогнозированию этого осложнения. В качестве основных факторов риска ПОПФ практически все авторы рассматривают мягкую текстуру паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) и отсутствие расширения панкреатического протока (ПП) [4, 5, 29, 31]. По результатам ряда исследований важными предикторами также являются концентрация сывороточных белков, водный баланс, уровень билирубина, высокий индекс массы тела, курение, пол, панкреатит в анамнезе, резкое снижение массы тела, злокачественная или доброкачественная природа заболевания [4, 5, 18, 29, 31]. В настоящем метаанализе мы не обнаружили связи частоты ПОПФ с текстурой железы и диаметром панкреатического протока. Это можно объяснить тем, что из опубликованных работ возможно было получить информацию лишь о доле «мягких» поджелудочных желез и расширенных протоков. Эти пропорции были очень близки в различных исследованиях и, следовательно, не играли прогностической роли. Тем не менее важность этих показателей способствовала разработке технологии дооперационной КТ-оценки плотности поджелудочной железы [41]. Некоторые авторы считают открытую операцию фактором неблагоприятного прогноза по сравнению с минимально инвазивными вмешательствами [38].

Поскольку текстура паренхимы поджелудочной железы и диаметр ее протока служат главными факторами риска ПОПФ, основное внимание хирурги уделяют техническим аспектам профилактики осложнения, то есть формированию надежных панкреатических анастомозов. Чаще используется анастомоз с тонкой кишкой. В настоящее время существует большое количество модификаций панкреатоеюноанастомозов, но концептуально их можно разделить на 2 основные группы: 1) инвагинационные, при которых культя ПЖ целиком вшивается в просвет кишки и 2) прецизионные (duct-to-mucosa), при которых ПП анастомозируется с киш-

кой отдельно [19, 21, 22, 33, 42, 43]. Невозможно определить, какие анастомозы имеют преимущества. Некоторые авторы полагают, что прецизионная техника предпочтительна и ей пользуются высокопоточные центры [43]. Подобная техника легко реализуется и приводит к надежным результатам в случае плотной, механически прочной ПЖ и широкого ПП. Однако при мягкой паренхиме ПЖ и узком ПП анастомоз последнего становится чрезвычайно трудным или невозможным. Для увеличения надежности этих соустьев разработаны модификации, заключающиеся в формировании дополнительной кишечной муфты той или иной конструкции вокруг культи ПЖ [33], что, по сути, считается инвагинацией. Другим компромиссным решением, позволяющим повысить надежность прецизионного анастомоза, является катетеризация ПП, при которой катетер либо свободно выступает в просвет кишки, либо выводится на кожу в виде панкреатикостомы [42]. Таким образом, инвагинационные типы анастомозов могут быть предпочтительными при отсутствии панкреатической гипертензии и «мягкой» поджелудочной железе.

В недавно опубликованном метаанализе [44] авторы не продемонстрировали значимых преимуществ одного типа панкреатических анастомозов по сравнению с другим. В рамках random-effect модели отношение рисков развития клинически значимых фистул типа В и С было в пользу инвагинационных методов против прецизионных (duct-to-mucosa), $RR = 1,45 [0,64-3,26]$, эффект не был статистически значимым ($Z = 0,89, p = 0,37$). В рамках fixed-effect модели $RR = 1,50 [1,05-2,14]$ ($Z = 2,21, p = 0,03$) инвагинационные техники демонстрировали преимущество [44]. Однако, принимая во внимание априорную гетерогенность ПДР, возникает вопрос, уместно ли применять fixed-effect модель в таких условиях. Авторы стратифицировали исследования в зависимости от плотности паренхимы ПЖ, тем не менее это существенно не изменило результат: при «плотной»

железе инвагинационные и прецизионные техники демонстрировали практически идентичную эффективность, $RR = 1,08 [0,54-2,18]$, при «мягкой» железе отмечено незначимое преимущество инвагинационных методов, $RR = 1,64 [0,83-3,24]$ ($Z = 0,89$, $p = 0,37$). В целом можно констатировать, что в настоящее время не существует универсального, абсолютно надежного, тиражируемого панкреатического анастомоза.

Заключение

Современная ПДР представляет собой гетерогенную группу операций. Частота ПОПФ варьирует от 2 до 37% и в среднем составляет 13%, что можно рассматривать как достаточно высокий показатель. Несмотря на многочисленные разработки и модификации панкреатических анастомозов, в настоящее время отсутствует универсальный и надежный анастомоз, предотвращающий развитие ПОПФ.

Литература

1. Bassi C., Marchegiani G., Dervenis C., Sarr M., Abu Hilal M., Adham M. et al.; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. Surgery. — 2017. — V. 161 (3). — P. 584–591. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014
2. Загайнов В.Е., Киселев Н.М., Колесник Я.И., Кучин Д.М. Сосудистые осложнения панкреатодуоденальной резекции, их профилактика и лечение // Вопросы онкологии. — 2024. — Т. 70, № 2. — С. 360–367. DOI:10.37469/0507-3758-2024-70-2-360-367
3. Ellis R.J., Brock Hewitt D., Liu J.B., Cohen M.E., Merkow R.P., Bentrem D.J. et al. Preoperative risk evaluation for pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy // J. Surg. Oncol. — 2019. — V. 119 (8). — P. 1128–1134. DOI: 10.1002/jso.25464
4. Коваленко З.А., Ефанов М.Г. Шкалы прогноза панкреатической фистулы после операции Уиппла // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2021. — № 7. — С. 71–76. DOI: 10.17116/hirurgia202107171
5. Суворов В.А., Панин С.И., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Постолов М.П., Толстомятов С.Е. и др. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с использова-

Список сокращений:

- ПДР — панкреатодуоденальная резекция
ПЖ — поджелудочная железа
ПП — панкреатический проток
 BF_{10} — фактор Байеса для альтернативной гипотезы против нулевой
OPD, LPD, RPD, MIPD — открытая, лапароскопическая, роботическая, минимально инвазивная панкреатодуоденальная резекция соответственно
OR — odds ratio, отношение шансов
RR — relative risk, относительный риск

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- нием машинного обучения // Сибирский онкологический журнал. — 2023. — Т. 22, № 6. — С. 25–34. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-6-25-34
6. Neupane H.C., Tamang T.Y., Timalina S., Tamrakar K.K., Bhattarai A. Complications among Patients undergoing pancreaticoduodenectomy in tertiary care centers of Nepal: A descriptive cross-sectional study // JNMA J. Nepal Med. Assoc. — 2022. — V. 60 (245). — P. 77–82. DOI: 10.31729/jnma.7050
 7. Quero G., Menghi R., Fiorillo C., Laterza V., De Sio D., Schena C.A. et al. The impact of gastrojejunostomy orientation on delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy: a single center comparative analysis // HPB (Oxford). — 2022. — V. 24 (5). — P. 654–663. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.09.015
 8. Karim S.A.M., Abdulla K.S., Abdulkarim Q.H., Rahim F.H. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure): Cross sectional study // Int. J. Surg. — 2018. — V. 52. — P. 383–387. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.041
 9. Liang Y., Zhao L., Jiang C., Hu P., Wang H., Cai Z., Wang W. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy in elderly patients // Surg. Endosc. — 2020. — V. 34 (5). — P. 2028–2034. DOI: 10.1007/s00464-019-06982-w
 10. Rosemurgy A., Ross S., Bourdeau T., Craig D., Spence J., Alvir J., Sucandy I. Robotic pancreaticoduodenectomy is the future: here and now // J. Am.

- Coll. Surg. — 2019. — V. 228 (4). — P. 613–624.
DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.040
11. Chen J., Pham H., Li C., Nahm C.B., Johnston E., Hollands M.J. et al. Evolution of laparoscopic pancreaticoduodenectomy at Westmead Hospital // ANZ J. Surg. — 2023. — V. 93 (11). — P. 2648–2654.
DOI: 10.1111/ans.18714
12. Aizpuru M., Starlinger P., Nagorney D.M., Smoot R.L., Truty M.J., Kendrick M.L., Cleary S.P. Contemporary outcomes of pancreaticoduodenectomy for benign and precancerous cystic lesions // HPB (Oxford). — 2022. — V. 24 (9). — P. 1416–1424.
DOI: 10.1016/j.hpb.2022.01.007
13. Faraj W., Nassar H., Zaghal A., Mukherji D., Shamseddine A., Kanso M. et al. Pancreaticoduodenectomy in the Middle East: Achieving optimal results through specialization and standardization // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. — 2019. — V. 18 (5). — P. 478–483.
DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.02.001
14. Choi M., Hwang H.K., Lee W.J., Kang C.M. Total laparoscopic pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary tumors: a learning curve analysis // Surg. Endosc. — 2021. — V. 35 (6). — P. 2636–2644.
DOI: 10.1007/s00464-020-07684-4
15. Nieuwenhuijs V.B., de Klein G.W., van Duijvendijk P., Patijn G.A. Lessons learned from the introduction of laparoscopic pancreaticoduodenectomy // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. — 2020. — V. 30 (5). — P. 495–500. DOI: 10.1089/lap.2019.0695
16. Zhou J., Xiong L., Miao X., Liu J., Zou H., Wen Y. Outcome of robot-assisted pancreaticoduodenectomy during initial learning curve versus laparotomy // Sci. Rep. — 2020. — V. 10 (1). — P. 9621.
DOI: 10.1038/s41598-020-66722-2
17. Li L., Bo Z., Liu Q., Wang G., Zhang W., Liang Q. Comparative analysis of clinical efficacy between laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy // Medicine (Baltimore). — 2023. — V. 102 (16). e33588.
DOI: 10.1097/MD.00000000000033588
18. Xu W., Peng X., Jiang B. Hypoalbuminemia after pancreaticoduodenectomy does not predict or affect short-term postoperative prognosis // BMC Surg. — 2020. — V. 20 (1). — P. 72.
DOI: 10.1186/s12893-020-00739-2
19. Özşay O., Aydın M.C. Effect of modified blumgart anastomosis on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy // Turk. J. Gastroenterol. — 2022. — V. 33 (2). — P. 119–126. DOI: 10.5152/tjg.2021.21701
20. Narayanan S., Martin A.N., Turrentine F.E., Bauer T.W., Adams R.B., Zaydfudim V.M. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death // J. Surg. Res. — 2018. — V. 231. — P. 304–308. DOI: 10.1016/j.jss.2018.05.075
21. Jin K.M., Liu W., Wang K., Bao Q., Wang H.W., Xing B.C. The individualized selection of Pancreaticoenteric anastomosis in Pancreaticoduodenectomy // BMC Surg. — 2020. — V. 20 (1). — P. 140.
DOI: 10.1186/s12893-020-00791-y
22. Wang D., Liu X., Wu H., Liu K., Zhou X., Liu J., Guo W., Zhang Z. Clinical evaluation of modified invaginated pancreaticojejunostomy for pancreaticoduodenectomy // World J. Surg. Oncol. — 2020. — V. 18 (1). — P. 75. DOI: 10.1186/s12957-020-01851-6
23. Li D., Du C., Wang W., Zhang J., Liu J. First assistant experience in total laparoscopic pancreaticoduodenectomy: accelerating the learning curve for an operator // BMC Surg. — 2023. — V. 23 (1). — P. 92.
DOI: 10.1186/s12893-023-01987-8
24. Takchi R., Cos H., Williams G.A., Woolsey C., Hamill C.W., Fields R.C. et al. Enhanced recovery pathway after open pancreaticoduodenectomy reduces post-operative length of hospital stay without reducing composite length of stay // HPB (Oxford). — 2022. — V. 24 (1). — P. 65–71. DOI: 10.1016/j.hpb.2021.05.014
25. Jing W., Wu S., Gao S., Shi X., Liu W., Ren Y. et al. Early oral feeding versus nasojejunal early enteral nutrition in patients following pancreaticoduodenectomy: a propensity score-weighted analysis of 428 consecutive patients // Int. J. Surg. — 2024. — V. 110 (1). — P. 229–237. DOI: 10.1097/J59.0000000000000786
26. Napoli N., Kauffmann E.F., Palmeri M., Miccoli M., Costa F., Vistoli F. et al. The learning curve in robotic pancreaticoduodenectomy // Dig. Surg. — 2016. — V. 33 (4). — P. 299–307. DOI: 10.1159/000445015
27. Marino M.V., Giovinazzo F., Podda M., Gomez Ruiz M., Gomez Fleitas M., Pisanu A. et al. Robotic-assisted pancreaticoduodenectomy with vascular resection. Description of the surgical technique and analysis of early outcomes // Surg. Oncol. — 2020. — V. 35. — P. 344–350. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.08.025
28. Wu X., Wang D., Xiang N., Pan M., Jia F., Yang J., Fang C. Augmented reality-assisted navigation system contributes to better intraoperative and short-time outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a retrospective cohort study // Int. J. Surg. — 2023. — V. 109 (9). — P. 2598–2607.
DOI: 10.1097/J59.0000000000000536
29. Lapisatepun W., Wongsu W., Chanthima P., Junrungsee S., Lapisatepun W. Higher cumulative fluid following a pancreaticoduodenectomy as a single modifiable factor for post-operative pancreatic fistula: An analysis of risk factor // Asian J. Surg. — 2022. — V. 45 (1). — P. 401–406. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.06.033
30. Wang S.E., Shyr B.U., Chen S.C., Shyr Y.M. Comparison between robotic and open pancreaticoduodenectomy with modified Blumgart pancreaticojejunostomy: A propensity score-matched study // Surgery. — 2018. — V. 164 (6). — P. 1162–1167.
DOI: 10.1016/j.surg.2018.06.031
31. Chen G., Zheng Z., Yi H., Yue Q., Li L. An analysis of risk factors for clinically relevant pancreatic fistulas after laparoscopic pancreaticoduodenectomy // Medicine (Baltimore). — 2023. — V. 102 (20). e33759.
DOI: 10.1097/MD.00000000000033759
32. Hammad A.Y., Khachfe H.H., AlMasri S., DeSilva A., Liu H., Nassour I. et al. Impact of extended antibiotic

- use after pancreaticoduodenectomy for patients with preoperative metallic biliary stenting treated with neoadjuvant chemotherapy // *J. Gastrointest. Surg.* — 2023. — V. 27 (4). — P. 716–723.
DOI: 10.1007/s11605-023-05581-4
33. Zheng M., Liu A., Li J., Liang X., Peng J., Chen D. et al. Comparison of early postoperative outcomes between omega-like duct-to-mucosa pancreatojejunostomy and conventional duct-to-mucosa pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy // *HPB (Oxford)*. — 2022. — V. 24 (5). — P. 606–615.
DOI: 10.1016/j.hpb.2021.09.017
 34. Zheng X., Jiang Z., Gao Z., Zhou B., Li G., Yan S., Mei X. Wrapping gastroduodenal artery stump with the teres hepatis ligament to prevent postpancreatectomy hemorrhage after pancreaticoduodenectomy // *World J. Surg. Oncol.* — 2023. — V. 21 (1). — P. 370.
DOI: 10.1186/s12957-023-03218-z
 35. Mazzola M., Giani A., Veronesi V., Bernasconi D.P., Benedetti A., Magistro C. et al. Multidimensional evaluation of the learning curve for totally laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a risk-adjusted cumulative summation analysis // *HPB (Oxford)*. — 2023. — V. 25 (5). — P. 507–517.
DOI: 10.1016/j.hpb.2023.02.008
 36. Kitahata Y., Hirono S., Kawai M., Okada K.I., Miyazawa M., Shimizu A. et al. Intensive perioperative rehabilitation improves surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2018. — V. 403 (6). — P. 711–718.
DOI: 10.1007/s00423-018-1710-1
 37. Fuji T., Umeda Y., Takagi K., Hioki M., Yoshida R., Endo Y. et al. The required experience of open pancreaticoduodenectomy before becoming a specialist in hepatobiliary and pancreatic surgeons: a multicenter, cohort study of 334 open pancreaticoduodenectomies // *BMC Surg.* — 2024. — V. 24 (1). — P. 366. DOI: 10.1186/s12893-024-02677-9
 38. Vining C.C., Kuchta K., Schuitemoerder D., Paterakos P., Berger Y., Roggin K.K. et al. Risk factors for complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A NSQIP analysis with propensity score matching // *J. Surg. Oncol.* — 2020. — V. 122 (2). — P. 183–194. DOI: 10.1002/jso.25942
 39. Klaiher U., Hackert T., Neoptolemos J.P. Adjuvant treatment for pancreatic cancer // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* — 2019. — V. 4. — P. 27.
DOI: 10.21037/tgh.2019.04.04
 40. Chichevatov D.A., Kalentjev V.V., Glukhov A.E. Single vein resection in surgery for pancreatic ductal carcinoma as a criterion of resectability // *Siberian J. Oncol.* — 2022. — V. 21 (4). — P. 25–31.
 41. Хатьков И.Е., Домрачев С.А., Цвиркун В.В., Израилов Р.Е., Васнев О.С., Кулезнева Ю.В. и др. Прогнозирование панкреатической фистулы после панкреатодуоденальной резекции с помощью компьютерной томографии // *Медицинская визуализация*. — 2019. — Т. 23, № 1. — С. 19–27.
DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-19-27
 42. Gai Y.W., Wang H.T., Tan X.D. Pancreaticojejunostomy conducive to biological healing in minimally invasive pancreaticoduodenectomy // *J. Gastrointest. Surg.* — 2022. — V. 26 (9). — P. 1967–1981.
DOI: 10.1007/s11605-022-05339-4
 43. Olakowski M., Grudzińska E., Mrowiec S. Pancreaticojejunostomy—a review of modern techniques // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2020. — V. 405 (1). — P. 13–22. DOI: 10.1007/s00423-020-01855-6
 44. Hai H., Li Z., Zhang Z., Cheng Y., Liu Z., Gong J., Deng Y. Duct-to-mucosa versus other types of pancreaticojejunostomy for the prevention of postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy // *Cochrane Data. Syst. Rev.* — 2022. — Iss. 3. Art. No.: CD013462.
DOI: 10.1002/14651858.CD013462.pub2

© А.И. Ладур, М.В. Бурмистров, Е.К. Кульбида, 2025

УДК 616.24-006-089:616.131-089 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-65-75

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКОГО С СОСУДИСТЫМ КОМПОНЕНТОМ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.И. Ладур¹, М.В. Бурмистров^{2,3}, Е.К. Кульбида²

¹Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря, ДНР, Донецк

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

³ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань

COMPARATIVE ANALYSIS OF USING BRONCHOPLASTIC LUNG RESECTIONS WITH A VASCULAR COMPONENT IN THE SURGICAL TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A LITERATURE REVIEW

A.I. Ladur¹, M.V. Burmistrov^{2,3}, E.K. Kulbida²

¹Republic Cancer Center named after Prof. G.V. Bondar, DNR, Donetsk

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

³Republic Clinical Hospital, Kazan

Бурмистров М.В. — д.м.н., зам. главного врача, профессор, завкафедрой хирургических болезней по последипломному образованию

420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, 74, тел.: +7-917-869-53-07, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481

Burmistrov M.V. — MD, Deputy Chief Doctor, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases for post-graduate education 74 Karl Marx St., 420012 Kazan, Russian Federation, tel.: +7-917-869-53-07, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481

Реферат. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой одну из наиболее распространенных и агрессивных форм рака (почти 17% от всех форм рака), что делает его актуальной темой для изучения в области онкологии и онкохирургии. По данным Всемирной организации здравоохранения рак легкого занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваемости и смертности, что подчеркивает необходимость разработки эффективных методов ранней диагностики и лечения. В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости НМРЛ, что связано с увеличением факторов риска, таких как загрязнение окружающей среды и генетическая предрасположенность, хронические неспецифические заболевания легких. В связи с этим проблема разработки современных методов хирургических операций, в том числе и комбинированных органосохраняющих бронхопластических резекций, является по-прежнему острой. Несмотря на разработанные новые методы скрининга и улучшенные усовершенствованные методы диагностики и лечения, результаты лечения пациентов РЛ остаются неутешительными, а 5-летняя выживаемость составляет лишь 15–16%. Только своевременное проведение операции может повысить шансы на выживание пациентов. На современном этапе в лечении рака легкого используются методы комбинированного и комплексного лечения, в которых хирургическая тактика является основной и занимает ведущее место. Наиболее перспективными являются органосохраняющие хирургические вмешательства, в том числе и комбинированные, которые не только не ухудшают отдаленные результаты, но существенно улучшают функциональные результаты и качество жизни пациентов. Комбинированные бронхопластические резекции легкого, включающие резекции легочной артерии, перикарда и бифуркации трахеи, представляют собой сложные органосо-, функционально-сохраняющие хирургические вмешательства. Эти операции позволяют радикально удалить опухоль и регионарные лимфогенные метастазы, минимизируя при этом повреждение здоровых тканей, что является важным аспектом в контексте органосохраняющего подхода к лечению. В данном исследовании представлен анализ непосредственных и отдаленных результатов, комбинированных органосохраняющих ангиобронхопластических резекций при немелкоклеточном раке легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, бронхопластическая лобэктомия, реконструкция легочной артерии, послеоперационные осложнения, отдаленные результаты.

Abstract. Non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is one of the most prevalent and aggressive types of malignancy, accounting for approximately 17% of all cancer cases, making it a critical area of investigation in oncology and thoracic surgery. According to the World Health Organization (WHO) data, lung cancer holds a prominent position in terms of morbidity and mortality rates, underscoring the importance of developing effective strategies for early detection and treatment. In recent years, there has been a rise in the incidence of NSCLC, linked to an increase in risk factors such as environmental pollutants and genetic predispositions, as well as chronic respiratory conditions. In light of this, the development of advanced surgical techniques, including bronchoplastic operations aimed at preserving lung function through bronchial resection and the creation of interbronchial anastomoses, is of paramount significance. Despite the development and improvement of advanced diagnostic and therapeutic techniques, the outcomes of treatment for LC patients continue to be disappointing, with a 5-year survival rate of only 15–16%. Timely surgical intervention remains the key to improving patient survival. At present, a combination of complex therapeutic approaches is employed in the management of lung cancer, with surgery playing a pivotal role. The most promising approach involves organ-sparing surgical interventions, including combined ones, which not only maintain long-term outcomes but also significantly improve functional outcomes and quality of life for patients. Among these, complex organ-sparing procedures such as combined bronchoplastic lung resections involving resection of the pulmonary artery, pericardium, and tracheobifurcation represent the pinnacle of surgical expertise. These surgical procedures enable the complete eradication of tumors and regional metastases, while ensuring minimal damage to unaffected tissues. This is a crucial aspect of the organ-sparing approach to treatment. The present study delves into the analysis of both immediate and long-term outcomes of combined bronchoplastic lung resections aimed at preserving the organ.

Key words: non-small cell lung cancer, bronchoplastic lobectomy, pulmonary artery reconstruction, postoperative complications, long-term results.

Материал и методы

Был проведен поиск литературы в базах данных Pubmed, Google Scholar, ClinicalTrial.gov, The Cochrane Library, NICE, eLIBRARY, КиберЛенинка с использованием следующих ключевых слов: немелкоклеточный рак легкого, бронхопластическая лобэктомия, реконструкция легочной артерии, послеоперационные осложнения, отдаленные результаты, non-small cell lung cancer, bronchoplastic lobectomy, pulmonary artery reconstruction, postoperative complications, long-term results.

Включены следующие типы статей на английском и русском языках: систематический обзор, метаанализ, обзор, руководство, рандомизированное контролируемое исследование, клиническое исследование. Глубина поиска составила 20 лет (с 2003 г. по январь 2025 г.).

Бронхопластическая резекция легкого с формированием межбронхиального анастомоза создает локальный контроль и сохраняет легочную функцию, обеспечивая при этом полное удаление опухоли и регионарных лимфогенных метастазов. В 1947 г. Sir Clement Price Thomas сообщил о первой вы-

полненной в клинической практике верхней лобэктомии с бронхопластикой при карциноиде бронха [1], Alisond P. в 1952 г. выполнил верхнюю лобэктомию справа при раке легкого с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов с резекцией легочной артерии. С этого момента стала понятна целесообразность и эффективность органосохраняющих бронхопластических резекций и как альтернатива радикальной пневмонэктомии [2, 3]. В России первую верхнюю лобэктомию с циркулярной резекцией главного бронха при доброкачественной аденоме выполнил в 1958 г. Мешалкин Е.Н. При раке легкого подобная операция была выполнена в 1961 г. Кузьмичевым А.П. На тот момент идеи Мешалкина Е.Н. и Кузьмичева А.П. были восприняты коллегами скептически. Однако после того как Кузьмичев А.П. в 1966 г. защитил диссертацию на тему «Резекция и пластика бронхов» совместно с Перельманом М.И., началось активное развитие данного направления.

Исследования, проведенные многими авторами, показывают, что непосредственные и отдаленные результаты после пластических резекций легкого лучше в сравнении с пнев-

монэктомией [4, 5]. Сохранение функционирующей легочной паренхимы и ее объема является важным методом профилактики дыхательной недостаточности после операции [6–8]. Частота осложнений по шкале Clavien-Dindo \geq III, таких как ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии), эмпиема плевры, внутриплевральное кровотечение, бронхопульмональный свищ, в течение первых 30 дней после пневмонэктомии приближается к 30% по сравнению с 4–10% при лобэктомии, в то время как 30-дневная летальность колеблется от 5–8% после пневмонэктомии по сравнению с 0–3% после лобэктомии соответственно [9–12].

По данным отдельных авторов, в ряде ретроспективных исследований показано, что у пациентов, перенесших пневмонэктомию, хуже отдаленные результаты, чем у больных, которым выполнены меньшие по объему органосохраняющие резекции легкого независимо от стадии рака [13–16].

Рябов А.Б. и соавт. в 2017 г. представили результаты 70-летнего опыта (с 1947 по 2014 г.) выполнения бронхопластических резекций при раке легкого и карциноиде легкого в МНИОИ им. П.А. Герцена. Всего органосохраняющих пластических лобэктомий на момент 2014 г. ими было выполнено 518, что составило достаточно высокий (17,7%) удельный вес относительно всех операций на легких по поводу рака. Из них 98 операций выполнено у больных с карциноидом легкого. Послеоперационная летальность сократилась с 9,8% (1947–1970) до 2,9% (с 1980 по 2010 г.). На 215 лобэктомий с циркулярной резекцией бронхов несостоятельность анастомоза наблюдалась у 4 (1,9%) больных [17]. В торакальном отделении больницы им. М.И. Калинина (Донецкая Народная Республика, г. Донецк) [18] выполнены 184 пластических резекции легких за период с 1996 по 2018 г. При этом комбинированные резекции легких выполнены 53 больным. Мелкоклеточный рак гистологически выявлен у 32 пациентов, аденокарцинома — у

51, плоскоклеточный рак — у 86 и карциноид с признаками малигнизации — у 15 больных. В послеоперационном периоде умерли 6 (3,5%) больных. В двух случаях причиной смерти стали тяжелые сердечно-сосудистые нарушения, а в 4 случаях — гнойно-септические осложнения. Отдаленные результаты изучены у 96 пациентов. Пятилетняя выживаемость у пациентов после пластической лобэктомии составила 35%; после комбинированной резекции легкого — 24%; сегментэктомии и атипичной резекции — 41%. Левченко Е.В. и соавт. в 2024 г. сравнили результаты лечения немелкоклеточного рака легкого после бронхопластических лобэктомий и пневмонэктомий. При сравнении 30- и 90-дневной смертности статистически значимых различий между группами не получено. При бронхопластических резекциях констатирована сопоставимая с пневмонэктомиями частота локального и регионарного рецидива. Одногодичная безрецидивная выживаемость при бронхопластических операциях составила 76 против 72% в группе пневмонэктомий, 3-летняя выживаемость — 59 и 52% соответственно, 5-летняя — 57 и 46%. Наблюдаемая (общая) выживаемость составила $63,0 \pm 16,84$ месяцев в группе бронхопластических резекций против $31 \pm 5,4$ месяцев в группе пневмонэктомий, общая 5-летняя выживаемость — 52 против 38%, 10-летняя — 29 против 25% соответственно [19]. Jones G.D. с соавт. провели исследование, в котором приведен анализ отдаленных результатов после пневмонэктомии и лобэктомии, а также безрецидивная и общая выживаемость. В каждой группе было по 318 больных. Через 90 дней общие показатели осложнений были схожими (46% для пневмонэктомии против 43% для лобэктомии), но показатели серьезных (степень \geq III по Clavien-Dindo) осложнений (21 против 13%) и летальность (6,9 против 1,9%) были выше в когорте пневмонэктомии. Кумулятивная частота онкологической смертности существенно не отличалась между когортами. Однако показатель

неонкологической смертности был существенно выше в группе пневмонэктомии. 45 пациентов после пневмонэктомии (18%) умерли от неонкологических причин в течение 1–5 лет после операции; наиболее распространенными причинами были пневмония ($n = 21$) и инфаркт миокарда ($n = 10$). У пациентов после пневмонэктомии предиктивными факторами неонкологической смертности были сопутствующие заболевания сердечно-легочной системы [20]. В 2019 г. Higuchi и соавт. выполнили удачную бронхопластическую лобэктомию с формированием межбронхиального анастомоза по типу «винной чаши» путем использования лоскута бронхиальной стенки. Верхнедолевой бронх был окаймлен частично иссеченной стенкой левого главного бронха для создания манжеты. Затем был сформирован анастомоз «конец в конец». Послеоперационные бронхоскопические данные не выявили никаких проблем в зоне анастомоза. По заявлению авторов, в течение 1,5 лет после операции данных о рецидиве и метастазировании не обнаружено, качество жизни пациента удовлетворительное [21]. Утверждается, что применяемая техника относительно проста в исполнении, при этом послеоперационных осложнений, таких как стеноз анастомоза или его деформация, можно избежать [22].

Сводные данные выполнения авторами бронхопластической резекции при лечении больных НМРЛ представлены в табл. 1.

Более пятидесяти лет назад в хирургическую практику были внедрены операции по одномоментному восстановлению бронхов и легочной артерии при резекции по поводу рака. Однако уже стало очевидно, что данный объем хирургии более эффективен и функционален по сравнению с пневмонэктомией. Комбинация ангио- и бронхопластической лобэктомии стала операцией выбора в арсенале торакальных хирургов как альтернатива пневмонэктомии. По данным литературы, методики реконструкции легочной артерии (ЛА) показывают как хорошие отда-

ленные, так и функциональные результаты, качество жизни больных. Однако, несмотря на значительный прогресс в технике выполнения этих операций, они все еще не полностью стандартизированы [23–27].

Также стоит отметить роль периоперационной химиоиммунотерапии при данных операциях. Последние исследования показывают, что неоадьювантная химиотерапия существенно не увеличивает риск осложнений и, что немаловажно, за счет уменьшения объема опухоли позволяет более радикально выполнить операцию. Более того, долгосрочная выживаемость пациентов, перенесших бронхо- и ангиобронхопластическую резекции, лучше, чем у пациентов, перенесших пневмонэктомию после индукционной терапии [28–31].

Говоря о хирургических аспектах, важно отметить выбор методик резекций легочной артерии. При резекции легочной артерии существуют три основных метода ее реконструкции: простое ушивание (продольное или поперечное), пластика дефекта артерии с использованием перикардальной заплаты [32], циркулярная резекция с созданием прямого сосудистого анастомоза или с применением синтетического протеза (перикардального кондуита). Также для реконструкции можно использовать верхнюю легочную вену удаленной верхней доли при локализации поражения слева [33, 34]. Обычно выполняется краевая резекция артерии, так как чаще опухолевая инвазия в сосуд имеет парциальный характер. Но в отдельных ситуациях удастся отделить стенку сосуда от опухоли, которая интимно фиксирована вследствие перифокального паравазального воспаления, а не вследствие истинного прорастания опухоли. Продольное ушивание артерии может привести к ее стенозу и окклюзии. Циркулярная резекция позволяет сохранить широкий просвет сосуда, что позволяет избежать кинкинга (изгиба) в раннем послеоперационном периоде [34]. Также стоит помнить о возможности тромбоза анастомоза.

Таблица 1. Результаты выполнения бронхопластической резекции при НМРЛ
Table 1. Results of bronchoplastic resection in NSCLC

Автор	Год	БПРЛ, n	Пневмон-эктомия, n	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	30-/90-дневная выживаемость
Jones и др.	2022	318	318	5-летняя БПРЛ: 56% ПЭ: 43%	5-летняя БПРЛ: 29% ПЭ: 30%	90-дневная: БПРЛ: 98% ПЭ: 93%
Левченко и др.	2024	173	173	1-летняя БПРЛ: 84% ПЭ: 75% 3-летняя БПРЛ: 60% ПЭ: 45% 5-летняя БПРЛ: 52% ПЭ: 38%	1-летня БПРЛ: 76% ПЭ: 72% 3-летняя БПРЛ: 59% ПЭ: 52% 5-летняя БПРЛ: 57% ПЭ: 46%	30-дневная: БПРЛ: 96% ПЭ: 95,7% 90-дневная: БПРЛ: 95% ПЭ: 91,9%
Voltolini и др.	2024	44	60	3-летняя БПРЛ: 47% ПЭ: 54% 5-летняя БПРЛ: 42% ПЭ: 42%	3-летняя БПРЛ: 38% ПЭ: 41%	90-дневная: БПРЛ: 100% ПЭ: 95%
Ludwig и др.	2005	116	194	3-летняя БПРЛ: n = 72 ПЭ: n = 55 5-летняя БПРЛ: n = 43 ПЭ: n = 46	N/a	30-дневная: БПРЛ: n = 111 ПЭ: n = 185
Cusumano и др.	2014	51	68	5-летняя БПРЛ: 53,8% ПЭ: 43,1%	5-летняя БПРЛ: 61,7% ПЭ: 51,9%	30-дневная: БПРЛ: 96,1% ПЭ: 97,1%
Li Z. и др.	2018	4145	10049	1-летняя БПРЛ: 38,00% ПЭ: 18,26% 3-летняя БПРЛ: 27,80% ПЭ: 10,95% 5-летняя БПРЛ: 25,77% ПЭ: 7,34%	N/a	30-дневная: БПРЛ: 97,22% ПЭ: 94,14%
Nitsche и др.	2023	34	74	Средняя медиана БПРЛ: 60,7 мес. ПЭ: 23,6 мес.	N/a	30-дневная: БПРЛ: 100% ПЭ: 90,5% 90-дневная: БПРЛ: 100% ПЭ: 90,5%

Повышенный риск может быть связан с изменением положения реконструированной ЛА из-за повторного расширения нижней доли, что может вызвать ее перегиб и складывание на себя. Низкомолекулярный гепарин помогает снизить риск тромбоза. Тем не менее после заплаты или анастомоза возникновение тромбоза является редким событием. Иными словами, более высокие показатели тромбоза

были описаны после тангенциальной резекции с прямым восстановлением шва [32, 35].
Об адекватном радикализме комбинированных бронхопластических резекций свидетельствуют удовлетворительные, вполне обнадеживающие отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости.
Schiavon и соавт. из Университетской клиники Падуя (Италия) в своем моноцентровом

ретроспективном когортном исследовании подтверждают тезис о том, что пластика легочной артерии является онкологически безопасной и альтернативной пневмонэктомии. Коллектив авторов изучил две группы: пациентов, перенесших пневмонэктомию, и тех, которым была выполнена лобэктомия с ангиопластическим компонентом. В обеих группах было выделено по 124 больных. Сравнение пневмонэктомии и реконструкции легочной артерии показало более высокую 30-дневную ($P = 0,02$) и 90-дневную ($P = 0,03$) смертность в группе пневмонэктомии, а также более высокую частоту серьезных осложнений ($P = 0,004$). Долгосрочные результаты показали сопоставимые результаты как с точки зрения 5-летней выживаемости без признаков заболевания (52,2% для пневмонэктомии против 46% для реконструкции ЛА, $P = 0,57$), так и общей 5-летней выживаемости (41,9 против 35,6% соответственно, $P = 0,57$). Анализ факторов риска показал, что выживаемость была также связана с N-статусом ($P < 0,01$) и отсутствием адъювантной терапии ($P = 0,04$) [36].

В 2021 г. Киршиным А.А. был предложен алгоритм выполнения комбинированных бронхо-ангиопластических резекций легкого. По мнению автора, предопределяющими критериями явились: оценка резектабельности опухолевого компонента, оценка состояния лимфатического аппарата оставляемой части легкого (мультифокальная биопсия лимфоузлов корня оставляемой доли со срочным патоморфологическим исследованием), характер поражения стенки сосуда (инвазия первичной опухолью, метастатическими лимфоузлами или десмоплазия опухоли на зоне близлежащей легочной артерии (как самостоятельный процесс либо же вследствие индукционной терапии)), оценка поражения сосудистой стенки легочной артерии (диаметр сосуда (до 50%, более 50%), длина вовлеченного сегмента (до 1 см, 1–2 см, более 2 см)). В свою же очередь резекция легочной артерии выполняется в заверше-

ние операции после основных этапов — лимфодиссекции и трахеобронхиальной реконструкции. Данный алгоритм позволяет автору выдвинуть тезис: лобэктомия с сосудистым реконструктивным компонентом является технически выполнимой и безопасной, кроме того, обеспечивает достаточный радикализм и приемлемые отдаленные результаты. По приведенному алгоритму были выполнены 92 ангиопластические лобэктомии. В исследовании использовали 6 способов реконструкции: выполнены 47 краевых резекций легочной артерии с ушиванием дефекта вдоль либо поперек оси сосуда, 11 окончательных резекций легочной артерии с пластикой заплатой (аутоперикард, легочная вена удаляемой доли), 29 циркулярных резекций легочной артерии с формированием прямого анастомоза и 5 циркулярных резекций легочной артерии с использованием сосудистой вставки (политетрафторэтиленовый протез, фрагмент левой плечеголовной вены, легочная вена удаляемой доли). Послеоперационные осложнения, связанные с сосудистым компонентом, встретились в двух случаях (2,2%): кровотечение из зоны сосудистого анастомоза (1 случай, 1,1%) и послеоперационная пневмония (1 случай, 1,1%). Зарегистрированы 3 (3,3%) летальных исхода (30-суточная летальность): острый инфаркт миокарда, ТЭЛА и микронесостоятельность бронхиального анастомоза с последующим аррозионным кровотечением из легочной артерии по одному случаю соответственно. Наблюдаемая 1-летняя выживаемость составила 96,7%, 3-летняя — 65,1%, 5-летняя — 36,6%, медиана выживаемости — 53,1 месяца; безрецидивная выживаемость: 1-летняя — 89,9%, 3-летняя — 65,3%, 5-летняя — 48,8%, с медианой в 49,8 месяца [37].

В 2018 г. коллектив авторов во главе с D'Andrilli A. провели ретроспективное исследование, в котором оценили онкологические критерии при выполнении резекции длинного участка ЛА. В период с 1991 по 2015 г. 24 пациентам была выполнена рукавная ре-

резекция длинного сегмента ЛА или расширенная резекция (>2,5 см) 1 аспекта окружности ЛА в комбинации с лобэктомией при центрально расположенном раке легкого. Материалы, использованные для реконструкции кондуита (20 пациентов), включали легочную вену у 12 пациентов, аутологичный перикард — у 4, свиной перикард — у 3 и бычий перикард — у 1. Заплаты, использованные у 4 пациентов, состояли из свиного перикарда (2 пациента) и легочной вены (2 пациента). Осложнений, связанных с реконструктивной процедурой, не было. Послеоперационных смертей не было. Полная проходимость реконструированной легочной артерии была отмечена у всех пациентов с помощью послеоперационной контрастной компьютерной томографии, проводимой каждые 6 месяцев. Патологическая стадия опухоли варьировалась от IA до IIIA. Пятилетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составили 69,9 и 52,7% соответственно при медиане наблюдения 41 месяц [38].

На данном этапе развития комбинированной трахеобронхиальной хирургии появились сообщения о возможности транслокации легочной артерии нижней доли левого легкого в ствол левой легочной артерии по типу анастомоза «конец в бок». Данный сосудистый анастомоз решает проблему разного диаметра сосудов при формировании анастомоза «конец в конец». Подобный способ транслокации левой нижней долеой легочной артерии в ствол легочной артерии является методикой, позволяющей расширить показания к выполнению радикальной резекции у больных с раком левого легкого [39].

Zhu и соавт. описали случай резекции верхней поллой вены (ВПВ) при центральном раке правого легкого. Опухоль была успешно удалена путем выполнения комбинированной бронхопластической верхней билобэктомии в сочетании с резекцией и реконструкцией верхней поллой вены с использованием кольцевого политетрафторэтиленового транс-

плантата. Послеоперационных осложнений не отмечено. После 4 курсов адъювантной полихимиотерапии больной обследован, выполнено МРТ, данных о рецидиве и метастазах не было обнаружено, сосудистый анастомоз в хорошем функциональном состоянии [40].

Dell'amore с соавт. провел многоцентровое ретроспективное исследование результатов комбинированных резекций легкого с резекцией ВПВ при немелкоклеточном раке. Так, с января 2000 г. по декабрь 2019 г. 80 пациентам была проведена анатомическая резекция легкого с резекцией верхней поллой вены и ее вариантами. В первой группе 64 пациентам выполнена частичная резекция и прямая реконструкция сосудистым швом или заплатой. Во второй группе 16 пациентам выполнена полная резекция с сосудистым эндопротезированием. При анализе не выявлено различий в непосредственных и отдаленных результатах в зависимости от объема сосудистой резекции и ангио(флебо-)пластики. В частности, не было различий с точки зрения ранней (50,0 против 68,8%) и поздней частоты осложнений (12,5 против 12,5%), 30- и 90-дневной смертности, R-статуса, рецидива, общей выживаемости ($33,89 \pm 40,35$ против $35,70 \pm 51,43$ месяца) и выживаемости без признаков заболевания ($27,56 \pm 40,36$ против $31,28 \pm 53,08$ месяца). Многофакторный анализ показал, что возраст был единственным независимым фактором прогноза для общей выживаемости [41]. Согласно результатам, резекция верхней поллой вены имеет хорошие непосредственные результаты и показатели выживаемости независимо от объема поражения сосуда и варианта его реконструкции [42, 43].

Заключение

Таким образом, на основании анализа литературных данных получены статистически значимые различия в пользу органосохраняющих бронхопластических хирургических операций при раке легкого, не ухудшающих отдаленные результаты и значительно улуч-

Таблица 2. Результаты выполнения комбинирования ангиобронхопластической резекции при НМРЛ
Table 2. Results of combined angiobronchoplastic resection in NSCLC

Автор	Год	Методика реконструкции	Кол-во, п	Общая выживаемость	Безрецидивная выживаемость	30-/90-дневная выживаемость
Galetta и др.	2015	Циркулярная резекция: 4. Непрерывный шов: 113. Перикардальная заплата: 33	150	5-летняя: 50,4% 10-летняя: 39,6%	5-летняя: 49,1% 10-летняя: 45,3%	30-дневная: 96,6%
Alifano и др.	2009	Краевая резекция: 88. Пластика перикардальной заплатой: 2. Циркулярная резекция: 3	93	3-летняя: 59,6% 5-летняя: 39,4%	5-летняя: 34,9%	30-дневная: 94,6%
Ma Q. и др.	2013	Краевая резекция: 36. Пластика заплатой: 51. Циркулярная резекция: 22. Атипичная резекция: 6	115	3-летняя: 60,3% 5-летняя: 50,2%	N/a	30-дневная: 100%
Киршин и др.	2021	Краевая резекция: 47. Циркулярная резекция: 29. Циркулярная + сосудистая вставка: 5. Пластика заплатой: 11	92	1-летняя: 96,7% 3-летняя: 65,1% 5-летняя: 36,6%	1-летняя: 89,9% 3-летняя: 65,3% 5-летняя: 48,8%	30-дневная: 96,7%
Yang M. и др.	2022	ПЭ: 212 БПРЛ: 156, из них – циркулярная резекция: 58; – краевая резекция: 90; – пластика заплатой: 8	368	3-летняя: 62/67,1%	3-летняя: 54/59,7%	30-дневная: 98,1/100% 90-дневная: 96,7/98,7%
D'Andrilli и др.	2018	Циркулярная резекция: 20. Пластика заплатой: 4	24	5-летняя: 69,9%	5-летняя: 52,7%	30-/90-дневная выживаемость: 100%
Schiavon и др.	2020	Пневмонэктомия / Лобэктомия с реконструкцией ЛА	124/124	5-летняя Лобэктомия + ЛА: 41,9%. ПЭ: 35,6%	5-летняя Лобэктомия + ЛА: 46%. ПЭ: 52,2%	N/a
Dell'amore и др.	2022	Краевая резекция: 64. Циркулярная резекция (протез): 16	80	1-летняя: 65,6/68,8% 3-летняя: 28,1/18,8% 5-летняя: 18,8/18,8%	1-летняя: 46,9/56,3% 3-летняя: 23,4/18,8% 5-летняя: 14,1/18,8%	30-дневная: 92,2/93,7% 90-дневная: 85,9/87,5%

шающих функциональные результаты и качество жизни пациентов. При сравнении 30-, 90-дневной послеоперационной летальности, частоты локо-регионального рецидивирования и бессобытийной выживаемости статистически значимых различий между группами после бронхопластических резекций и пневмонэктомий не получено. В долгосрочной перспективе бронхопластические резекции, в сравнении с пневмонэктомиями, улучшают показатели общей выживаемости при всех стадиях, кроме IIIB/C. Реконструкция легочной артерии вместе с бронхопластической лобэктомией является безопасным

и эффективным вмешательством для радикального лечения НМРЛ, обеспечивающим лучшую долгосрочную выживаемость, более низкие показатели периоперационной заболеваемости и смертности, а также функциональные преимущества по сравнению с пневмонэктомией. Ранние и отдаленные результаты показывают, что эти хирургические методы реконструкции легочной артерии осуществимы и безопасны, а послеоперационная заболеваемость также приемлема. Неoadьювантная химиоиммунотерапия не ухудшает непосредственные и отдаленные результаты, в том числе за счет редукции

опухолевого объема позволяет выполнить операцию с достаточным радикализмом. Согласно результатам, резекция верхней полой вены имеет хорошие непосредственные результаты и показатели выживаемости независимо от объема поражения сосуда и варианта его реконструкции.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Thomas C.P. Conservative resection of the bronchial tree // J. R. Coll Surg. Edinb. — 1956. — V. 1 (3). — P. 169–186.
2. Maeda M., Nanjo S., Nakamura K., Nakamoto K. Tracheobronchoplasty for lung cancer // Int. Surg. — 1986. — V. 71 (4). — P. 221–228.
3. Ferguson M.K., Lehman A.G. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — V. 76 (6). — P. 1782–1788. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)01243-8
4. Voltolini L., Viggiano D., Gonfiotti A. et al. Complex sleeve lobectomy has lower postoperative major complications than pneumonectomy in patients with centrally located non-small-cell lung cancer // Cancers (Basel). — 2024. — V. 16 (2). — P. 261. DOI: 10.3390/cancers16020261
5. Gonzalez M., Chriqui L.E., Décaluwé H. et al. Sleeve lobectomy in patients with non-small-cell lung cancer: a report from the European Society of Thoracic Surgery database 2021 // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2022. — V. 62 (6). — P. e502. DOI: 10.1093/ejcts/ezac502
6. Voltolini L., Gonfiotti A., Viggiano D., Borgianni S., Farronato A., Bongiolatti S. Extended sleeve-lobectomy for centrally located locally advanced non-small cell lung cancer is a feasible approach to avoid pneumonectomy // J. Thorac. Dis. — 2020. — V. 12 (8). — P. 4090–4098. DOI: 10.21037/jtd-20-1241
7. Magoulidis D.E., Zotos P.A., Karamolegkou A.P., Tatsios E., Spiliopoulos K., Athanasiou T. Long-term survival after extended sleeve lobectomy (ESL) for central non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis with reconstructed time-to-event data // J. Clin. Med. — 2022. — V. 12 (1). — P. 204. DOI: 10.3390/jcm12010204
8. Matsuo T., Imai K., Takashima S. et al. Outcomes and pulmonary function after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy in patients with non-small cell lung cancer // Thorac. Cancer. — 2023. — V. 14 (9). — P. 827–833. DOI: 10.1111/1759-7714.14813
9. Yang J., Xia Y., Yang Y. et al. Risk factors for major adverse events of video-assisted thoracic surgery lobectomy for lung cancer // Int. J. Med. Sci. — 2014. — V. 11 (9). — P. 863–869. DOI: 10.7150/ijms.8912
10. Pricopi C., Mordant P., Rivera C. et al. Postoperative morbidity and mortality after pneumonectomy: a 30-year experience of 2064 consecutive patients // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2015. — V. 20 (3). — P. 316–321. DOI: 10.1093/icvts/ivu417
11. Jones G.D., Tan K.S., Caso R. et al. Time-varying analysis of readmission and mortality during the first year after pneumonectomy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2020. — V. 160 (1). — P. 247–255.e5. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.086
12. Ludwig C., Stoelben E., Olschewski M., Hasse J. Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung carcinoma // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — V. 79 (3). — P. 968–973. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.062
13. Cusumano G., Marra A., Lococo F. et al. Is sleeve lobectomy comparable in terms of short- and long-term results with pneumonectomy after induction therapy? A multicenter analysis // Ann. Thorac. Surg. — 2014. — V. 98 (3). — P. 975–983. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.095
14. Li Z., Chen W., Xia M. et al. Sleeve lobectomy compared with pneumonectomy for operable centrally located non-small cell lung cancer: a meta-analysis // Transl. Lung. Cancer Res. — 2019. — V. 8 (6). — P. 775–786. DOI: 10.21037/tlcr.2019.10.11
15. Nitsche L.J., Jordan S., Demmy T. et al. Analyzing the impact of minimally invasive surgical approaches on post-operative outcomes of pneumonectomy and sleeve lobectomy patients // J. Thorac. Dis. — 2023. — V. 15 (5). — P. 2497–2504. DOI: 10.21037/jtd-22-654
16. Chen J., Sultani K.M., Sun F. et al. Outcomes of sleeve lobectomy versus pneumonectomy: A propensity score-matched study // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2021. — V. 162 (6). — P. 1619–1628.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.08.027
17. Рябов А.Б. и др. Эволюция трахеобронхиальной хирургии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2017. — Т. 6, № 3. — С. 82–87. DOI: 10.17116/onkolog20176382-87
18. Ступаченко О.Н., Гринцов А.Г. и др. Органошадящие оперативные вмешательства при бронхолегочном

- раке // Исследование и практика в медицине. — 2018. — Т. 5, № 2. — С. 244.
19. Левченко Е.В., Шабинская В.И., Левченко Н.Е. и др. Сравнение результатов лечения немелкоклеточного рака легкого после бронхопластических резекций и пневмонэктомий // Вопросы онкологии. — 2024. — Т. 70, № 2. — С. 316–323. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-316-323
20. Jones G.D., Caso R., Tan K.S. et al. Propensity-matched analysis demonstrates long-term risk of respiratory and cardiac mortality after pneumonectomy compared with lobectomy for lung cancer // *Ann. Surg.* — 2022. — V. 275 (4). — P. 793–799. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004065
21. Higuchi M., Watanabe M., Endo K. et al. Wine cup stoma anastomosis after extended sleeve lobectomy for central-type squamous cell lung cancer // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2019. — V. 14 (1). — P. 36. DOI: 10.1186/s13019-019-0857-3
22. Maeda M., Nanjo S., Nakamura K., Nakamoto K. Tracheobronchoplasty for lung cancer // *Int. Surg.* — 1986. — V. 71 (4). — P. 221–228.
23. Galetta D., Borri A., Gasparri R., Petrella F., Spaggiari L. Surgical techniques and long-term results of pulmonary artery reconstruction in patients with lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 2015. — V. 100 (4). — P. 1196–1202. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.04.124
24. Alifano M., Cusumano G., Strano S. et al. Lobectomy with pulmonary artery resection: morbidity, mortality, and long-term survival // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2009. — V. 137 (6). — P. 1400–1405. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.11.002
25. Ma Q., Liu D., Guo Y. et al. Surgical techniques and results of the pulmonary artery reconstruction for patients with central non-small cell lung cancer // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2013. — V. 8. — P. 219. DOI: 10.1186/1749-8090-8-219
26. Teng M., Yi C., Yang W. et al. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy following neoadjuvant therapy in patients with non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2024. — V. 66 (2). ezae300. DOI: 10.1093/ejcts/ezae300
27. Yang M., Zhong Y., Deng J. et al. Comparison of bronchial sleeve lobectomy with pulmonary arterioplasty versus pneumonectomy // *Ann. Thorac. Surg.* — 2022. — V. 113 (3). — P. 934–941. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.007
28. Bao Y., Jiang C., Wan Z. et al. Feasibility of double sleeve lobectomy after neoadjuvant chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2022. — V. 35 (2). ivac103. DOI: 10.1093/icvts/ivac103
29. Yang B., Zhang L.W., Zhou Y. et al. Analysis of the safety and feasibility of sleeve resection under UniVATS after neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy for locally advanced central-type non-small cell lung cancer // *World J. Surg. Oncol.* — 2025. — V. 23 (1). — P. 85. DOI: 10.1186/s12957-024-03462-x
30. Milman S., Kim A.W., Warren W.H. et al. The incidence of perioperative anastomotic complications after sleeve lobectomy is not increased after neoadjuvant chemoradiotherapy // *Ann. Thorac. Surg.* — 2009. — V. 88 (3). — P. 945–951. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.084
31. Nagayasu T., Matsumoto K., Tagawa T., Nakamura A., Yamasaki N., Nanashima A. Factors affecting survival after bronchoplasty and broncho-angioplasty for lung cancer: single institutional review of 147 patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — V. 29 (4). — P. 585–590. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.12.044
32. Zhao Z.R., Feng S.C., Wu J.D., Zhang J.B. Minimally invasive autologous pericardial patch reconstruction of the pulmonary artery for locally advanced lung cancer following neoadjuvant treatment // *Surg. Today.* — 2025. — V. 55 (3). — P. 452–456. DOI: 10.1007/s00595-024-02940-9
33. Hirai A., Shinohara S., Kuwata T. et al. Pulmonary artery reconstruction using autologous pulmonary vein for surgical treatment of locally advanced lung cancer: a case report // *Surg. Case Rep.* — 2016. — V. 2 (1). — P. 46. DOI: 10.1186/s40792-016-0174-1
34. Menna C., Rendina E.A., D'Andrilli A. parenchymal sparing surgery for lung cancer: focus on pulmonary artery reconstruction // *Cancers (Basel).* — 2022. — V. 14 (19). — P. 4782. DOI: 10.3390/cancers14194782
35. Shrager J.B., Lambright E.S., McGrath C.M. et al. Lobectomy with tangential pulmonary artery resection without regard to pulmonary function // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — V. 70 (1). — P. 234–239. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01492-2
36. Schiavon M., Comacchio G.M., Mammanna M. et al. Lobectomy with artery reconstruction and pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a propensity score weighting study // *Ann. Thorac. Surg.* — 2021. — V. 112 (6). — P. 1805–1813. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.029
37. Киршин А.А. Лобэктомия с реконструктивным сосудистым компонентом в хирургии рака легкого: технические аспекты // *Поволжский онкологический вестник.* — 2021. — Т. 12, № 4 (48). — С. 14–19.
38. D'Andrilli A., Maurizi G., Ciccone A.M. et al. Long-segment pulmonary artery resection to avoid pneumonectomy: long-term results after prosthetic replacement // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2018. — V. 53 (2). — P. 331–335. DOI: 10.1093/ejcts/ezx353
39. Sun Y., Yang Y., Chen Y. et al. Translocation of left inferior lobe pulmonary artery to the pulmonary artery trunk for central type non-small cell lung cancers // *J. Thorac. Dis.* — 2016. — V. 8 (5). — P. 826–832. DOI: 10.21037/jtd.2016.03.35
40. Zhu D., Qiu X., Zhou Q. Combined double sleeve lobectomy and superior vena cava resection for non-small cell lung cancer with persistent left superior

- vena cava // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. — 2015. — V. 18 (11). — P. 718–720.
DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2015.11.10
41. Dell'Amore A., Campisi A., Bertolaccini L. et al. A Multicenter retrospective cohort study on superior vena cava resection in non-small-cell lung cancer surgery // Cancers (Basel). — 2022. — V. 14 (24). — P. 6138. DOI: 10.3390/cancers14246138
42. Sato H., Soh J., Hotta K. et al. Is Surgery after chemoradiotherapy feasible in lung cancer patients with superior vena cava invasion? // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2018. — V. 24 (3). — P. 131–138.
DOI: 10.5761/atcs.0a.18-00027
43. Nikolaidis E., Bolanos N., Anagnostopoulos D. et al. Lung cancer invading the superior vena cava — surgical treatment. A short and up-to-date review // Kardiochir. Torakochirurgia Pol. — 2023. — V. 20 (2). — P. 105–110. DOI: 10.5114/kitp.2023.129546

© И.С. Куракина, С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов, О.В. Меньшенина, 2025
УДК 616.36-053.2-027 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-76-90

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.С. Куракина¹, С.В. Сергийко², С.А. Лукьянов², О.В. Меньшенина¹

¹Клиника Южно-Уральского государственного медицинского университета, Челябинск

²Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

HEPATOCELLULAR CANCER. PROGNOSTIC CRITERIA OF SURGICAL TREATMENT METHODS. LITERARY REVIEW

I.S. Kurakina¹, S.V. Sergiyko², S.A. Lukyanov², O.V. Menshenina¹

¹Clinic of South Ural State Medical University, Chelyabinsk

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Куракина И.С. — к.м.н. заведующая онкологическим отделением

454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, 2, тел.: +7-905-830-42-74, e-mail: shestopalowa.ru@mail.ru,

ORCID ID: 0000-0002-1831-7570

Kurakina I.S. — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department

2 Cherkasskaya St., 454052 Chelyabinsk, Russian Federation, tel.: +7-905-830-42-74, e-mail: shestopalowa.ru@mail.ru,

ORCID ID: 0000-0002-1831-7570

Реферат. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) характеризуется неблагоприятным прогнозом из-за поздней диагностики, о чем свидетельствует почти полное совпадение заболеваемости и смертности. При выявлении опухоли на распространенной стадии и запоздалого лечения пятилетняя выживаемость составляет не более 15%. Меняется профиль групп риска: успехи в лечении гепатита С и вакцинация против гепатита В снизили долю вирус-ассоциированного ГЦК, однако эпидемия ожирения и диабета вывела метаболические факторы на первый план в ряде стран.

Эффективный скрининг — ключевой элемент успешного лечения ГЦК и приоритетная задача системы здравоохранения. Несмотря на разнообразие классификаций и алгоритмов лечения, прогноз при раке печени зависит не только от размера опухоли и печеночной недостаточности, но и от характера воспаления, этиологии цирроза, морфологии опухоли и молекулярно-генетических маркеров. Принимая во внимание неоднородность больных и разнообразие прогностических признаков, выбор терапии ГЦК должен быть индивидуальным и рассмотрен коллегиально.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, резекция печени, радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация.

Abstract. Hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by an unfavorable prognosis due to late diagnosis, as evidenced by the almost complete coincidence of morbidity and mortality. When a tumor is detected at a generalized stage and treatment is delayed, the five-year survival rate is not larger than 15%. The profile of risk groups is changing: advances in hepatitis C treatment and hepatitis B vaccination have reduced the proportion of virus-associated HCC, but the epidemic of obesity and diabetes has brought metabolic factors to the fore in a number of countries.

Effective screening is a key element of successful treatment of HCC and a priority task of the healthcare system. Despite the variety of classifications and treatment algorithms, the prognosis for liver cancer depends not only on the tumor size and liver failure, but also on the nature of inflammation, the etiology of cirrhosis, tumor morphology, and molecular genetic markers. Taking into account the heterogeneity of patients and the variety of prognostic signs, the choice of HCC therapy should be individual and considered collectively. This literature review includes articles and reviews on modern methods of treating HCC.

Key words: hepatocellular cancer, liver cirrhosis, liver resection, radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization.

Список сокращений:

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ГЦР — гепатоцеллюлярный рак
HBV — вирус гепатита В
HCV — вирус гепатита С
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
ПППД — противовирусные препараты прямого действия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ОВ — общая выживаемость
ЭМП — эпителиально-мезенхимальный переход
MVI — микрососудистая инвазия
РЧА — радиочастотная абляция
ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация

Введение

Распространенность гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) представляет собой серьезную проблему для глобального здравоохранения, поскольку заболеваемость и смертность, связанные с этим видом рака, продолжают неуклонно возрастать во всем мире [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным в 2020 г., ГЦР занимает шестое место в мире по частоте встречаемости и третье место по числу смертей от злокачественных новообразований. В странах Восточной и Юго-Восточной Азии, а также в Центральной Африке, где уровень жизни низок, заболеваемость значительно выше (от 150 до 500 случаев на 100 тыс. населения), что связано с широким распространением хронического вирусного гепатита В [3].

По прогнозам к 2025 г. количество случаев рака печени в мире достигнет 1 млн, при этом ежегодно от ГЦР будет умирать более 1,3 млн человек [3]. Российская Федерация относится к странам со средней заболеваемостью: в 2023 г. рак печени занимал 11-е место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. При этом наблюдается значитель-

ная вариабельность по регионам. Очень высокие показатели отмечаются в республиках Саха (Якутия), Тыва, Магаданской области, Приморском и Алтайском краях, Бурятии, а также в Томской области [5]. Кроме того, статистические данные свидетельствуют о том, что смертность от рака печени превышает заболеваемость на большинстве административных территорий России, что указывает на существенный недоучет первичных больных. В 2023 г. показатель заболеваемости для обоих полов составил 7,12, а уровень смертности — 7,23 (грубые показатели на 100 тыс. населения). С 2013 по 2023 г. прирост заболеваемости раком печени в России превышал прирост заболеваемости всеми остальными видами рака и составил 43,15%, а для мужчин — 56,4% (грубые показатели на 100 тыс. населения). Аналогичная тенденция к увеличению наблюдается и для смертности — прирост за 10 лет составил 19,89% [6].

Пятилетняя выживаемость пациентов с ГЦР в России не превышает 15%. Высокая смертность и низкая эффективность лечения рака печени обусловлены поздней диагностикой заболевания. Как правило, ГЦР выявляется на распространенных и запущенных стадиях, когда специальное лечение уже не показано. Доля ранних стадий не превышает 10%, примерно 58% случаев выявляется на IV стадии заболевания, а 66—80% пациентов с впервые диагностированным заболеванием умирают в течение года.

В 90% случаев ГЦК развивается на фоне хронических воспалительных изменений печени, а в 80% случаев — на фоне цирроза [7].

Риск развития рака печени значительно возрастает у людей, зараженных вирусом гепатита В (HBV) или С (HCV), регулярно употребляющих алкоголь в больших количествах, имеющих метаболический синдром или неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) [8, 9].

Вирус гепатита В играет ключевую роль в возникновении ГЦК (60%) в большинстве стран Азии (за исключением Японии), Южной

Америки и Африки. Ожидается, что благодаря продолжающейся вакцинации против HBV заболеваемость гепатитом В снизится на 70% в период с 2020 по 2050 г., что, несомненно, приведет к уменьшению числа случаев ГЦК, вызванных HBV.

Вирус гепатита С является основной причиной развития ГЦР в странах Западной Европы, Северной Америки и Японии. HCV представляет собой РНК-вирус, который не интегрируется в геном клеток организма. В отличие от HBV, ГЦК, вызванная HCV, развивается только в печени, уже пораженной циррозом. Вероятность возникновения рака печени у пациентов с циррозом печени, вызванным HCV, значительно повышена, примерно в 17 раз выше, чем в общей популяции, и составляет 1–4% в год.

Вирус гепатита дельта (HDV) — это РНК-вирус, которому для размножения и распространения необходим вирус гепатита В (HBV), поэтому HDV всегда сопутствует HBV-инфекции. Сам по себе HDV не оказывает прямого цитопатического или онкогенного действия. Однако он активирует воспалительные процессы и окислительный стресс, усугубляя канцерогенное влияние HBV. Одновременное заражение гепатитом В и дельта-вирусом приводит к более тяжелому поражению печени, ускоряет развитие фиброза и цирроза, а также значительно повышает вероятность возникновения печеночно-клеточного рака. Эффективной вакцины или противовирусной терапии против HDV-инфекции в настоящее время не существует [10–12].

Предельно негативное влияние на клетки печени оказывает злоупотребление алкоголем (свыше 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин). Хроническое употребление спиртных напитков способствует развитию алкогольной болезни печени, включающей жировой гепатоз, гепатит, цирроз, на фоне которого развивается печеночно-клеточный рак, процент которого составляет от 15 до 30% всех случаев в мире. В Центральной

и Восточной Европе алкоголизм — одна из значимых причин заболеваний печени.

Сочетание злоупотребления алкоголем с вирусными гепатитами значительно повышает риск развития злокачественных новообразований печени [13].

В последние годы актуальность метаболического синдрома, известного как «квартет смерти», неуклонно растет, это связано с быстро распространяющейся эпидемией ожирения в большинстве стран мира. Поступление избыточного количества жирных кислот является основной причиной накопления жира в печени, поджелудочной железе и сердце, вызывая жировое перерождение, хроническое воспаление и фиброз органов [14, 15].

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в мире оценивается примерно в 24%, первопричиной которой является ожирение. Наиболее высокие показатели наблюдаются в Южной Америке (31%) и на Ближнем Востоке (32%), за ними следуют Азия (27%), США (24%) и Европа (23%). Рост числа людей с избыточным весом и ожирением в последние десятилетия рассматривается как глобальная пандемия. Россия занимает 4 место в мире по ожирению: около половины (46,9%) населения страдает от этого заболевания. В западных странах значительная доля гепатоцеллюлярной карциномы связана с НАЖБП, достигая 15–20% [10, 16].

Цирроз, вызванный неалкогольным стеатогепатитом, увеличивает ежегодный риск развития ГЦК на 2,4–12,8% и является вторым наиболее частым основанием для трансплантации печени. Однако существующие программы скрининга для этой группы пациентов могут быть недостаточно эффективными. Основная сложность скрининга и ранней диагностики ГЦК, индуцированной НАЖГ/НАСГ, заключается в том, что в 35–50% случаев опухоль развивается в печени без цирроза [17, 18].

Предполагается, что ГЦК, возникающая на фоне НАСГ в печени без цирроза, может раз-

виваться из-за злокачественного перерождения уже существующей гепатоцеллюлярной аденомы, подвергающейся трансформации из-за метаболического синдрома. Другая проблема для скрининга состоит в том, что большинство пациентов с НАЖБП страдают выраженным ожирением, что затрудняет визуализацию при УЗИ.

Другие хронические заболевания печени: наследственный гемохроматоз, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит и синдром Бадда — Киари, сильнейший гепатоканцероген афлотоксин В1 также связаны с повышенной вероятностью развития ГЦК [10].

Трудность раннего обнаружения рака обусловлена длительным бессимптомным течением цирроза, при котором симптомы ГЦК могут быть первым признаком цирротического поражения печени. Целью скрининга является выявление узлов ГЦР размером 1–2 см, что соответствует очень ранней стадии, когда возможно радикальное хирургическое лечение с хорошим прогнозом [19].

Хирургическое лечение остается наиболее эффективным методом лечения достижения долгосрочной выживаемости у пациентов с ГЦК. Однако, учитывая гетерогенность заболевания и наличие сопутствующих заболеваний печени, выбор оптимальной хирургической стратегии и прогнозирования результатов лечения представляет собой сложную задачу. В связи с этим актуальными являются поиск и валидизация прогностических критериев, позволяющих определить пациентов, которые получают максимальную пользу от хирургического вмешательства, а также выявить факторы, связанные с риском рецидива и неблагоприятного исхода. Эти критерии могут быть использованы для разработки индивидуализированных стратегий лечения, основанных на особенностях опухоли, состоянии печени и общем состоянии пациента.

Материал и методы

В данный обзор литературы включены статьи и обзоры, посвященные современным

методам лечения ГЦК. Поиск осуществлялся в PubMed, BMC Medicine, Scopus, eLibrary.ru и Google Scholar. Из 246 найденных публикаций в обзор вошли 42 источника.

Прогностические критерии хирургических методов лечения

К хирургическим методам относят трансплантацию, резекцию печени, локо-регионарные вмешательства в виде абляции, показанные при очень ранних и ранних стадиях заболевания (стадии по BCLC 0 и A). После радикального оперативного вмешательства 5-летняя выживаемость достигает 50–70% [20–22].

Для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне цирроза, пересадка печени считается одним из основных методов терапии.

В России трансплантация органов – относительно молодое направление медицины, но уже сегодня активно функционируют около 14 центров (в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Краснодаре, Казани, Новосибирске и других городах), где выполняются регулярные пересадки печени.

При соблюдении Миланских критериев (единичный очаг до 5 см или не более трех образований до 3 см при отсутствии сосудистой инвазии) пятилетняя выживаемость после трансплантации достигает 87,5%. Однако результаты лечения пациентов вне критериев значительно хуже: пятилетний рубеж преодолевают лишь 29,5% [23].

Пересадка печени решает проблемы не только рака, но и эффективно устраняет цирроз. Дефицит донорских органов приводит к задержкам в необходимом лечении, и большинство пациентов ожидают трансплантации более полугода, причем 25% выбывают из листа ожидания из-за прогрессирования болезни в течение года. Для контроля над ростом опухоли целесообразно применение bridge-терапии (абляции, резекции или эмболизации) — временного противоопухолевого лечения между решением о трансплантации и самой операцией [24].

При пересадке печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы пораженный орган удаляется и замещается донорским, следовательно, функциональное состояние исходной печени не принимается во внимание и не оказывает влияния на общую продолжительность жизни. В отличие от этого, при хирургической резекции функция печени и прогнозируемый объем оставшейся ткани печени являются значимыми прогностическими параметрами после операции. Кроме того, трансплантация печени редко применяется у пациентов старше 70 лет, в то время как резекция печени может быть выполнена пациентам и в более широком возрастном диапазоне.

Тип донора является важным прогностическим фактором. Больные, которым была выполнена пересадка печени от живого донора, отличались меньшим периодом ожидания операции, более молодым возрастом доноров и сокращенным временем холодовой ишемии, что повлияло на общую выживаемость в сравнении с трансплантацией от посмертных доноров [25].

В связи с тем, что трансплантация печени в ряде регионов России остается труднодоступной и сложной в организации, потребность в резекционной хирургии печени остается значительной. Следует отметить, что критерии операбельности и резектабельности рака печени могут варьироваться в зависимости от опыта, технических ресурсов и квалификации различных хирургических школ.

Существуют разногласия относительно объема резекции при хирургическом лечении ГЦР. Многие ученые отмечают взаимосвязь между объемом резекции и выживаемостью, указывая на улучшение показателей после экономных резекций. Некоторые хирурги предпочитают сегмент-ориентированные резекции, обосновывая это частым вовлечением окружающей ткани печени, а также ветвей воротной и печеночных вен в пределах сегмента или сектора, что может ухудшить отдаленные результаты при

неанатомической резекции. Исследования других специалистов демонстрируют, что гемигепатэктомия улучшает показатели выживаемости, поэтому рекомендуется иссечение большего объема печени, чем поражено опухолью.

Среди послеоперационных осложнений, возникающих после резекций печени различного объема, чаще всего встречается печеночная недостаточность разной степени тяжести. Желчные свищи наблюдаются реже (6,4%), как и плевриты, пневмонии и поддиафрагмальные абсцессы. Наличие цирроза печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой значительно ухудшает результаты хирургического вмешательства, независимо от объема удаленной ткани (осложнения после экономных резекций у больных с циррозом и без — 55,6 и 7,7% соответственно, после обширных — 89,4 и 30,5%).

Летальные исходы, основными причинами которых являются: пострезекционная печеночная недостаточность (4,5%), массивная кровопотеря с развитием ДВС-синдрома (2,7%), инфекционно-воспалительные осложнения, чаще регистрируется у пациентов с циррозом печени (летальность после малых резекций у больных с циррозом и без — 11,1 и 0,8% соответственно, после обширных — 26,3 и 3,4%).

Согласно исследованиям W.R. Jarnagin и соавт., риск возникновения осложнений после операции повышается при наличии следующих факторов: значительная кровопотеря во время хирургического вмешательства, удаление большого количества сегментов печени, необходимость сложной реконструкции желчных путей, резекция сосудов, низкий уровень альбумина в крови перед операцией, повышенное содержание креатинина в сыворотке, мужской пол пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Все перечисленные критерии имеют достоверность $p < 0,04$. Также одним из предикторов послеоперационных осложнений является длительность приема Прингла [26].

К прогностическим неблагоприятным факторам при гепатоцеллюлярной карциноме относятся:

- стадия и распространенность (количество и объем очагов поражения, прорастание / наличие тромбов в крупных внутрипеченочных сосудах на КТ/МРТ-исследовании, сосудистая инвазия и внутрипеченочные метастазы, степень злокачественности, гистологический подтип опухоли);

- функция печени (наличие или отсутствие цирроза, уровень билирубина, альбумина сыворотки, портальная гипертензия, асцит);

- АФП в сыворотке крови;

- общее состояние здоровья (оценка объективного состояния (ECOG), наличие опухолеассоциированных симптомов, коморбидность) [27].

Ключевыми макроскопическими признаками, свидетельствующими об агрессивном характере гепатоцеллюлярной карциномы, являются опухоль, превышающая 5 см в диаметре, присутствие вторичных очагов поражения и прорастание в крупные кровеносные сосуды. Средняя выживаемость пациентов, перенесших радикальное хирургическое вмешательство по поводу ГЦК, при наличии единичного опухолевого узла размером до 5 см, составляет 82,3 месяца (примерно 7 лет). При размере опухоли до 10 см этот показатель снижается до 49,7 месяцев, а при опухолях, превышающих 10 см, — до 29 месяцев.

Размер опухоли ≥ 58 мм является независимым предиктором риска отдаленных метастазов ГЦК. По сравнению с пациентами с опухолью размером ≤ 30 мм, у пациентов с опухолью размером ≥ 58 мм вероятность развития отдаленных метастазов в целом была в 5,2 раза выше, вероятность развития метастазов в легких — в 6,0 раз выше, вероятность развития метастазов в костях — в 3,4 раза выше, а вероятность развития метастазов в головном мозге — в 1,9 раза выше [28].

Наряду с размерами новообразования большое значение придается макроскопиче-

скому типу ГЦР. Гепатоцеллюлярную карциному рекомендуется подразделять на 3 типа:

- 1) узловую форму: одиночные или множественные узелки с четкими границами;

- 2) массивную форму: крупная опухоль, охватывающая несколько сегментов или долю с относительно нечеткими границами;

- 3) диффузную форму: множественные мелкие узелки по всей паренхиме печени, иногда имитирующие цирротические псевдодольки.

При одиночных узлах резекция печени рассматривается как наиболее радикальный метод лечения. Однако, согласно литературным данным, ГЦК подразделяется на три основных типа: солитарный узел, солитарный узел с экстранодальным ростом и многоузловой сливающийся.

В связи с этим Shimada M. и соавт. провели сравнительный анализ влияния данных типов ГЦК на исход хирургического лечения. Узловой тип с экстранодальным ростом ассоциирован с менее дифференцированными опухолевыми клетками и более высокой вероятностью инвазии в портальную вену и развития внутрипеченочных метастазов. Эта группа также демонстрировала самые низкие показатели выживаемости. В то же время различия в выживаемости между пациентами с солитарным узлом и многоузловым сливающимся типом не были статистически значимыми.

Массивные и диффузные формы ГЦК характеризуются повышенным риском сосудистой инвазии и неблагоприятным прогнозом, что зачастую делает оперативное вмешательство нецелесообразным.

Частота возникновения внутрипеченочных метастазов варьируется в зависимости от макроскопической картины ГЦК. При солитарном типе метастазы обнаруживаются в 29% случаев, при типе с экстранодальным ростом — в 93%, а при многоузловом — в 100% наблюдений. Более хорошим прогнозом отличались опухолевые узлы, имеющие выраженную капсулу (так называемые ин-

капсулированные), по сравнению с таковыми без капсулы. Поэтому наличие капсулы, определяемое методами визуализации, признано независимым прогностическим фактором, связанным с увеличением продолжительности жизни пациентов.

Ключевым аспектом морфологического анализа операционного материала является исследование края резекции. Большинство исследователей сходятся во мнении, что отрицательный край резекции, то есть отсутствие опухолевых клеток, является благоприятным прогностическим признаком, в то время как положительный край — неблагоприятным. Наличие опухолевых элементов на расстоянии менее 10 мм от края резекции также рассматривается как неблагоприятный фактор прогноза. На сегодняшний день оптимальный объем перипухолевой ткани, удаляемой при резекции печени по поводу ГЦК, остается предметом дискуссий. Тем не менее считается, что отсутствие опухоли на расстоянии менее 2 см от края резекции связано со снижением частоты рецидивов и улучшением показателей выживаемости [29].

Агрессивность течения гепатоцеллюлярной карциномы напрямую зависит от ее гистологического строения и уровня дифференцировки клеток. У пациентов с прогрессирующими стадиями ГЦК преобладают низкодифференцированные типы, что негативно сказывается на прогнозе после резекции печени. Среди гистологических форм ГЦР наиболее распространенным является смешанный тип, чаще всего представленный комбинацией трабекулярного и псевдожелезистого вариантов. Реже встречаются сочетания аденоидного и цирротического типов. Прогностически наиболее неблагоприятным является смешанный вариант ГЦР, демонстрирующий значительно более низкую выживаемость пациентов по сравнению с трабекулярным и фиброламеллярным типами. Самый благоприятный прогноз отмечается у фиброламеллярного варианта.

Медиана выживаемости пациентов с метастазами в лимфатических узлах после хирургического вмешательства составляет 18,2 месяца, что более чем втрое меньше, чем у пациентов без метастазов (56,4 месяца), подтверждает высокую прогностическую значимость этого фактора как неблагоприятного.

Инвазивный рост новообразования — ключевой элемент метастазирования и, следовательно, рассматривается как негативный прогностический признак при любых опухолях, включая рак печени. Установлено, что наихудшие показатели выживаемости ГЦК наблюдаются при макроскопически определяемой инвазии в портальную вену с тромбозом. Микроскопические признаки инвазии в воротную вену ассоциированы с низкодифференцированными типами ГЦК, большим объемом новообразования и наличием внутрипеченочных метастазов. Современные исследования подтверждают, что микрососудистая инвазия, в том числе в ветви портальной вены, является важнейшим фактором, влияющим на вероятность рецидива и выживаемость пациентов с ГЦК.

Shiye Yang и соавт., китайские исследователи, проанализировав результаты 420 операций на печени, выделили независимыми факторами риска, обуславливающими общую выживаемость с раком печени, портальную гипертензию ($P = 0,003$), степень В по Чайлд-Пью ($P < 0,001$), наибольший размер опухоли >5 см ($P < 0,001$), микрососудистую инвазию ($P < 0,001$), интраоперационное переливание крови ($P = 0,038$), обширную гепатэктомию ($P = 0,001$), край резекции <1 см ($P = 0,033$) [30].

Наличие цирроза печени не является полным ограничением хирургического вмешательства, однако существенно сужает возможности хирургии. При циррозе печени значительно возрастает риск послеоперационных осложнений (73 против 26,4% у пациентов без цирроза) и летального исхода (18,9 против 2,8% без него) после резекции печени. В зависимости от причины цирроза, наилучшие показатели общей выживаемости

мости в стадии BCLC A и B у пациентов с НАЖБ, а в стадии BCLC C и D — у пациентов с вирусной этиологией ГЦР. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после резекции печени составила: при HBV — 22,9%, при HCV — 27,9%, при смешанной этиологии — 33,6%, при НАЖБ — 53,3%. При выделении групп вирусной и невирусной этиологии пятилетняя общая выживаемость составила 44,3 и 56,3% соответственно. У пациентов с циррозом печени ОВ очевидно зависела от класса по Чайлд-Пью: при классе А — 23,2 месяца, В — 4,8 месяца, С — 1,9 месяца [8].

Стратегии лечения хронических вирусных гепатитов требуют особого рассмотрения. Установлено, что повышенный уровень ДНК вируса гепатита В (ВГВ) является надежным индикатором повышенной вероятности рецидива гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) после хирургического вмешательства, а также негативно влияет на прогноз выживаемости. Применение аналогов нуклеозидов в качестве адъювантной противовирусной терапии продемонстрировало значительное снижение риска рецидива печеночно-клеточного рака на 34% и улучшение общей выживаемости на 44%. Метаанализ десяти исследований (n = 645), оценивающий адъювантную и периперационную терапию хронического вирусного гепатита С интерферонами, также выявил существенный положительный эффект, выражающийся в снижении риска послеоперационного рецидива ГЦК (отношение рисков = 0,26; $p < 0,00001$) и увеличении 5-летней выживаемости (отношение рисков = 0,31; $p < 0,00001$). Противовирусная терапия пациентам с ГЦР и сопутствующем хроническим гепатитом В и С включена в клинические рекомендации Рака печени и EASL [31].

Худшим прогнозом обладали пациенты с ECOG ≥ 2 (ECOG 2 — 3,0 мес., ECOG 3 — 0,8 мес.).

Чтобы снизить уровень развития ранних рецидивов и быстрого прогрессирования заболевания, необходимо понимать, какие факторы риска имеют значение. К ним отно-

сятся сахарный диабет, цирроз печени, портальная гипертензия, класс В по Чайлд-Пью и интраоперационное переливание крови. Для таких пациентов с высоким риском развития инфекционных осложнений целесообразно продлить курс антибиотикотерапии.

Интраоперационное переливание крови, как было установлено, также является независимым фактором риска. Механизм этой связи, вероятно, сложный и может включать иммуномодулирующие эффекты переливания крови, способствующие росту опухоли, или просто отражать больший объем хирургического вмешательства и большую кровопотерю у пациентов с худшим прогнозом.

Осложненный послеоперационный период характеризуется длительной воспалительной реакцией, высоким уровнем цитокинов, таких как интерлейкин-1 и интерлейкин-6, и поддерживает иммуносупрессивный статус, что ускоряет метастазирование опухоли за счет увеличения адгезии циркулирующих опухолевых клеток [30].

Мониторинг уровня АФП может быть использован для прогноза рецидива ГЦК после оперативного лечения. Уровень АФП в сыворотке крови считается наиболее важным показателем, определяющим выживаемость после трансплантации. Ретроспективное исследование, проведенное Берри и др., показало, что у пациентов с сывороточным уровнем АФП ≤ 15 нг/мл на момент трансплантации была улучшена посттрансплантационная ОВ по сравнению с сывороточным уровнем АФП 16–65 нг/мл, сюда входили пациенты с высокой опухолевой нагрузкой, не соответствующей Миланским критериям, которым традиционно исключали трансплантацию. У этих пациентов была отличная выживаемость после трансплантации, если уровень АФП в сыворотке крови составлял от 0 до 15 нг/мл (АН = 0,97, 95% ДИ = 0,66–1,43), несмотря на то, что по традиционным критериям они считались «высокорисковыми». Для сравнения, пациенты с отличными показателями по Миланским критериям, но с

уровнем АФП выше или равным 66 нг/мл продемонстрировали низкую выживаемость.

Шимакура и соавт. получили аналогичные результаты в своем ретроспективном обзоре 965 пациентов. Исследование по правилу 5–5–500 показало, что у пациентов с размером узлов ≤ 5 см в диаметре, количеством узлов ≤ 5 и уровнем альфа-фетопротеина ≤ 500 нг/мл частота рецидивов в течение 5 лет составила 7,3% (95% ДИ) при увеличении на 19% числа пациентов, подходящих для трансплантации с использованием живого донора.

Хамид и соавт. сообщили о значимой связи с сосудистой инвазией при уровне АФП выше 300 нг/мл и обнаружили, что уровень АФП выше 1000 нг/мл является наиболее значимым фактором, предсказывающим сосудистую инвазию, с высоким риском развития рецидива опухоли [32].

Мониторинг уровня АФП должен быть использован для прогноза рецидива ГЦК после оперативного лечения и прогрессирования.

В последние годы активно изучается роль молекулярных маркеров в прогнозировании результатов лечения ГЦР. Некоторые из перспективных маркеров включают:

- Мутации в генах TP53, CTNNB1, AXIN1: эти мутации связаны с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом.

- Экспрессию генов, участвующих в ангиогенезе (VEGF, Ang-2): повышенная экспрессия этих генов связана с высоким уровнем рецидива и метастатического распространения.

- МикроРНК (miRNAs) — короткие некодирующие двухцепочные молекулы РНК, играющие решающую роль в канцерогенезе, поскольку, контролируя экспрессию генов, они выполняют роль онкогенов или опухолевых супрессоров. Ключевая роль многих микроРНК состоит в контроле клеточной пролиферации и апоптоза. Выявлено около 30 микроРНК, которые связаны с гепатоцеллюлярным раком, в том числе участвующие в развитии и прогрессии ГЦК, в частности изучена роль микроРНК 122, микро РНК 21, микро-РНК-148а, микроРНК-1246, микроРНК 221 [33, 34].

Следовательно, идентификация новых диагностических маркеров рака остается важной целью в онкологических исследованиях.

Радиочастотная абляция и факторы прогрессирования

При лечении гепатоцеллюлярной карциномы на ранней стадии радиочастотная абляция (РЧА) может служить альтернативой резекции печени [35]. Это возможно, если расположение опухоли позволяет провести РЧА технически качественно и размер новообразования не превышает 2 см. Анализ трехлетней выживаемости демонстрирует сопоставимые результаты для обоих методов (89,4% при резекции и 89,5% при РЧА, $p = 0,949$). Аналогично трехлетняя выживаемость без рецидива существенно не различается (64,1% после резекции против 54,3% после абляции, $p = 0,263$). Однако после применения РЧА чаще наблюдаются локальные рецидивы. Деструкция опухолей радиочастотным методом возможна и при размере более 2 см (например, при циррозе печени, осложненном портальной гипертензией), но в таких случаях долгосрочные результаты хуже, чем при хирургическом вмешательстве [21].

Согласно Барселонской классификации (BCLC), абляция показана пациентам на ранних стадиях заболевания (0 и A) с солитарной опухолью или не более тремя опухолями 3 см.

В настоящее время, чрескожная РЧА при раке печени имеет три главных показания: 1) как приоритетный метод лечения малых (до 3 см) узлов ГЦК, расположенных в глубине паренхимы печени при противопоказаниях к трансплантации; 2) остаточные, рецидивные, метакронные очаги после открытой резекции или локальной деструкции; 3) в качестве временной меры (bridge-терапии) для больных, ожидающих трансплантацию печени.

В 2017 г. в NCCN (National Comprehensive Cancer Network) появляются показания к комбинированному лечению, которые включают в предварительной трансартеральной эмболизации и последующей РЧА

при размерах опухолей 3–5 см. При применении такой комбинации лечения, общая пятилетняя выживаемость пациентов более чем втрое превышает аналогичный показатель при использовании только РЧА (49,3 против 15,4%) и сопоставима с результатами хирургической резекции [36, 37]. У пациентов с инфильтративным типом рака печени как сочетание абляции с трансартериальной химиоэмболизацией, так и резекция печени имели ограниченную эффективность.

Многие клинические центры сообщают о растущем числе случаев прогрессирования ГЦК после РЧА. Итальянские ученые (Портолани, Руззененте, Балдан, Сиодзава и др.) описывают случаи небольших размеров ГЦК, получавших РЧА, у которых визуализация подтвердила полный локальный некроз. Однако через 3–6 месяцев после РЧА в 0,65% случаев наблюдалось быстрое агрессивное внутрипеченочное прогрессирование опухоли [38].

РЧА опухоли требует локального воздействия экстремально высокой температуры, которая может привести к необратимому повреждению клеток и в конечном итоге к апоптозу и коагуляционному некрозу опухоли. Цитотоксическую температуру трудно поддерживать, если абляционная опухоль находится близко к крупным кровеносным сосудам. Этот эффект теплоотвода является распространенным ограничением РЧА и возникает, когда тепло, поглощаемое текущей кровью или воздухом, отводится от области абляции. Таким образом, опухолевая ткань, прилегающая к кровеносным сосудам, менее подвержена термическому повреждению и недостаточная РЧА, вызванная слишком низкой температурой в целевых участках, может быть потенциально важной причиной быстрого прогрессирования заболевания. Сублетальная термическая обработка увеличивает модификацию рецептора эпидермального фактора роста и способствует жизнедееспособности и метастазированию клеток ГЦК после РЧА.

РЧА может напрямую влиять на пролиферацию, инвазию и метастазирование клеток ГЦК. Трансдифференцировка эпителиальных клеток в подвижные мезенхимальные клетки — процесс, известный как эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), активируется аномальным образом при патологических состояниях, включая фиброз органов и рак. Чтобы приобрести инвазивный фенотип для метастазирования при раке, клетки карциномы используют эпителиально-мезенхимальный переход, чтобы облегчить отделение от первичной опухоли и распространение по организму. ЭМП также наделяет опухолевые клетки повышенной способностью к самообновлению и устойчивостью к иммунному уничтожению и различным ятрогенным воздействиям, что приводит к прогрессированию рака печени после РЧА.

Сублетальная термическая обработка повышает экспрессию маркеров раковых стволовых клеток и маркеров метастазирования и способствует миграции клеток ГЦК после радиочастотной абляции.

Многие исследования показали, что радиочастотная абляция может способствовать ангиогенезу в остаточной раковой ткани печени, ухудшает ее аномальную сосудистую сеть, что играет важную роль для развития рецидива после РЧА.

Коллетини, Розенблюм и соавт. обнаружили, что РЧА вызывает большое скопление макрофагов, миофибробластов, Т-клеток и естественных киллеров вокруг области коагуляционного некроза, с повышением уровня маркеров воспаления в периабляционной зоне и в сыворотке крови после радиочастотной абляции печени, в том числе повышенную выработку цитокинов. Повышенная активация ЦОГ-2 после радиочастотной абляции печени способствует инфильтрации периабляционных макрофагов и опосредованному воспалением росту отдаленных опухолей [38].

Гепатоцеллюлярная карцинома обычно состоит из основного опухолевого очага, пе-

ритуморальной микрососудистой инвазии (MVI) и сателлитных очагов. Визуализация позволяет выявить основной опухолевый очаг и более крупные сателлитные очаги, но не MVI и более мелкие сателлитные очаги. Радикальная абляция без остаточных жизнеспособных опухолевых клеток требует полного удаления всей опухолевой ткани, включая основное опухолевое образование, перитуморальную микроинвазию и сателлитные образования, и является наиболее эффективным способом предотвращения прогрессирования заболевания. В большинстве случаев радиочастотная абляция полностью уничтожает только основное поражение при гепатоцеллюлярной карциноме, даже если есть зона абляции. Обычно это приводит к полной абляции по данным визуализации. Остаточное поражение MVI и сателлитные поражения вокруг опухоли приводят к прогрессированию опухоли.

Наиболее эффективным способом достижения полной абляции по данным патологоанатомического исследования является увеличение зоны абляции. Ли, Лаймер и соавт. обнаружили, что увеличение зоны абляции может значительно снизить риск рецидива опухоли и повысить долгосрочную выживаемость. Поэтому при проведении радиочастотной абляции в качестве локальной абляционной терапии для снижения риска прогрессирования заболевания и повышения общей выживаемости необходимо аблировать не только опухоль-мишень, но и окружающие ее ткани печени, которые могут содержать микрометастазы и участки микрососудистой инвазии.

Трансартериальная химиоэмболизация

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), согласно классификации BCLC, считается предпочтительным методом лечения пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) [39]. Эта паллиативная процедура демонстрирует общую пятилетнюю выживаемость до 40%. Лучшими кандидатами для этой про-

цедуры являются пациенты с небольшим количеством узлов (не более пяти) небольшого размера (до 5 см).

Основанием для применения ТАХЭ служит характерная особенность перфузии злокачественных новообразований в печени: опухоль получает питание практически исключительно из артериальной системы, в то время как здоровая ткань печени кровоснабжается преимущественно через портальную вену.

Эмболизат (липиодол или микросферы) в сочетании с химиотерапевтическим препаратом (чаще всего доксорубицином) вводится селективно в артерии, питающие опухоль, вызывая выраженный цитотоксический и ишемический эффект.

Ценность ТАХЭ заключается в возможности ее использования как в качестве самостоятельного лечения у пациентов с неоперабельным ГЦК, так и в качестве бридж-терапии перед другими методами. Кроме того, целесообразно комбинировать ТАХЭ с методами локальной деструкции опухолей и системной терапией.

Оценка эффективности ТАХЭ проводится по данным КТ/МРТ с внутривенным контрастированием по критериям mRECIST. Последующая тактика определяется эффективностью (mRECIST) первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4–8 недель. При отсутствии контрастирования (тотальный некроз) в зоне воздействия ТАХЭ повторная ТАХЭ не нужна, далее КТ и/или МРТ с контрастированием через каждые 6–8 недель. При сохранении васкуляризации в опухоли (частичный некроз) в зоне воздействия повторно выполняется ТАХЭ с контролем по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 недели [40].

Значимые признаки нарушения функции печени, такие как уровень билирубина 34 мкмоль/л и выше, Чайлд-Пью C, АСТ более 100 МЕ/л, поражение печени опухолью более 10 см резко повышают риск декомпенсации печени после проведения ТАХЭ.

Отсутствие положительной динамики после двух последовательных сеансов ТАХЭ, проявляющееся отсутствием зон некроза в эмболизированных узлах или появлением новых узлов в области воздействия, является основанием для изменения тактики лечения и, как правило, инициирования системной противоопухолевой терапии [41].

Для прогнозирования результативности химиоэмболизации, группа исследователей предлагает использовать балльную систему для оценки возможности проведения повторных трансартериальных химиоэмболизаций. В качестве критериев используются следующие признаки: отсутствие положительной динамики после предыдущей процедуры (1 балл), ухудшение функционального состояния печени на один пункт по классификации Чайлда-Пью (1,5 балла) или на два пункта (3 балла), признаки повреждения печеночной ткани (4 балла при увеличении активности АСТ более чем на 25%). Исследователи продемонстрировали, что при общей сумме баллов от 0 до 1,5 (благоприятная группа с ОВ 28 месяцев) целесообразно проведение последующих ТАХЭ (второй, третьей и даже четвертой) [42].

В настоящее время до конца нет единого унифицированного подхода к режимам химиоэмболизации, необходимого количества процедур и интервалов между ними, это связано с гетерогенностью промежуточной стадии и многофокальностью поражения, а также в степени цирроза и биологических подтипов рака печени.

Для оценки возможности проведения повторной ТАХЭ используется индекс NAP-score, учитывающий следующие параметры: снижение уровня альбумина ниже 36 г/л, повышение уровня билирубина выше 17 мкмоль/л, уровень АФП более 400 нг/мл и размер наибольшего узла более 7 см. За каждый из этих признаков начисляется 1 балл, формируя группы А (0 баллов), В (1 балл), С (2 балла) и D (более 2 баллов). Медиана выживаемости после ТАХЭ в этих группах составляет 27,6, 18,5,

9,0 и 3,6 месяца соответственно. Наиболее целесообразно применение ТАХЭ у пациентов групп А и В, так как именно в этих группах вероятность увеличения общей выживаемости наиболее высока.

Несомненно, ТАХЭ демонстрирует эффективность в терапии конкретных пациентов. Однако продолжительное и нецелевое использование ТАХЭ может привести к ухудшению функционального состояния печени, и последующее назначение лекарственной терапии будет невозможным.

Заключение

Большинство случаев ГЦК развивается в печени, пораженной циррозом, поэтому меры, направленные на снижение распространенности цирроза, приведут к значительному снижению заболеваемости ГЦК. Дополнительные клинические меры направлены на 1) снижение риска развития ГЦК у пациентов с циррозом с помощью фармакологического лечения и изменения образа жизни и 2) использование скрининга для ранней диагностики ГЦК в случае его развития. Результаты хирургического лечения значительно выше в группе раннего рака. Определение способа лечения базируется на стадии болезни, функциональных возможностях печени, выраженности цирроза, его осложнениях, коморбидности. Выбор оптимального метода лечения требует согласованной работы многопрофильной команды специалистов, в состав которой входят гепатохирург, трансплантолог, химиотерапевт, рентгенолог, врач интервенционной радиологии, патоморфолог и гепатолог. Неблагоприятных факторов прогрессирования ГЦК — большое количество (размер и количество очагов, сосудистая инвазия, тромбоз и т. д.), но до сих пор не выявлен универсальный прогностический биомаркер метастазирования рака печени. Комплексная оценка факторов, связанных с опухолью, состоянием печени, пациентом и хирургическим вмешательством, а также использо-

вание прогностических шкал, дальнейшая разработка и идентификация молекулярных маркеров позволит улучшить результаты лечения, своевременно осуществлять переходы к химиотерапевтическому лечению и повысить выживаемость пациентов с ГЦР.

Финансирование. Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Южно-Уральского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний — производителей изделий медицинского назначения авторы не получали.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rumgay H., Arnold M., Ferlay J., Lesi O., Cabasag C., Vignat J. et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 // *J. Hepatol.* — 2022. — V. 6. — P. 1598–1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021
2. Жураев Ш.Б., Ходжибекова Ю.М., Ходжибеков М.Х., Абдашимов З.Б. Обзор международных клинических рекомендаций и результатов клинических исследований возможностей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике гепатоцеллюлярного рака // *Вестник современной клинической медицины.* — 2025. — Т. 18, № 2. — С. 102–109. DOI: 10.20969/VSKM.2025.18(2).102-109
3. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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. — V. 74 (3). — P. 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834
4. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Amit G.S., Eli P., Sasan R. et al. Hepatocellular carcinoma // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2021. — V. 7 (6). — P. 1–28. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3
5. Шкарабуров А.С., Руденко Д.Н., Вайман Е.Ф., Соболева О.М., Захарова Ю.В. Бессимптомный гепатоцеллюлярный рак (клинический случай) // *Креативная хирургия и онкология.* — 2022. — Т. 12, № 3. — С. 256–260. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-3-256-260
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). — 2024. — 276 с.
7. Петкау В.В., Александрова О.А., Киселев Е.А., Красильникова Н.Е. Причины поздней диагностики гепатоцеллюлярного рака: по данным опроса врачей терапевтов и врачей онкологов // *Общественное здоровье и здравоохранение.* — 2024. — № 4. — С. 37–41. DOI: 10.56685/18120555_2024_83_4_37
8. Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Бредер В.В., Киселев Е.А., Киселева К.Е. Общая выживаемость пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой различной этиологии // *Практическая онкология.* — 2023. — Т. 24, № 1. — С. 70–79. DOI: 10.31917/2401071
9. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д. и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2020. — Т. 30, № 2. — С. 58–67. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67
10. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г., Малькевич В.И. Этиология, скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака: успехи и новые вызовы, связанные с эпидемией ожирения // *Практическая онкология.* — 2019. — Т. 20, № 3. — С. 179–202. DOI: 10.31917/2003179
11. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Рахматуллина И.Р., Меньшикова И.А., Абдеев Р.Р. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы // *Креативная хирургия и онкология.* — 2022. — Т. 12, № 2. — С. 139–150. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150
12. Delphine M.-B., Catherine de M., Silvia F., Martyn P. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide // *Int. J. Cancer.* — 2018. — V. 142 (12). — P. 2471–2477. DOI: 10.1002/ijc.31280
13. Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrystoja B.R., Cruz M., Lee R. et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2019. — V. 114 (10). — P. 1574–1586. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000340
14. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease // *Hepatology.* — 2018. — V. 67 (1). — P. 123–133. DOI: 10.1002/hep.29466

15. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Арапханова М.М., Шералиев А.Р. Канцерогенез у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза: роль желчных кислот и кишечной микробиоты // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 8. — С. 4–10.
16. Намазбаева Ж.Е., Смаилова Д.С., Серикулы Е., Умарова С.У., Кауышева А.А., Кульжанов М.К. и др. Распространенность и факторы риска заболевания гепатобилиарной системы на примере гепатоцеллюлярной карциномы. Литературный обзор // Наука и Здоровоохранение. — 2022. — Т. 24, № 3. — С. 211–218. DOI: 10.34689/SH.2022.24.3.024
17. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. — 2021. — V. 73 (1). — P. 4–13. DOI: 10.1002/hep.31288
18. Desai A., Sandhu S., Lai J.P., Sandhu D.S. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review // *World J. Hepatol.* — 2019. — V. 11 (1). — P. 1–18.
19. Кириенко В.Т., Зайцев И.А., Грушкевич В.В., Потий В.В. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы // *Aktual'naâ Infektologîâ*. — 2018. — Т. 6, № 2. — С. 70–76. DOI: 10.22141/2312-413x.6.2.2018.131091
20. Исаматов Б.К., Дурсунов С.Д., Айнаукулова А.С., Мустапаева А.А., Аманкулов Ж.М., Жолдыбай Ж.Ж. Новые возможности современной лучевой диагностики гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы // *Онкология и радиология Казахстана*. — 2024. — Т. 2, № 72. — С. 72–79. DOI: 10.52532/2521-6414-2024-2-72-72-79
21. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е., Чистякова О.В. Гепатоцеллюлярный рак — стратегия лечения // *Анналы хирургии*. — 2015. — № 5. — С. 18–23.
22. Hoang M.T.Q., Koh Y.X., Sultana R., Allen J.C., Moris D., Cheow P.C. et al. Metroticket approach in a retrospective cohort study to predict overall survival after surgical resection for hepatocellular carcinoma // *Int. J. Surg.* — 2024. — V. 110 (11). — P. 7058–7066. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001868
23. Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Бредер В.В. Факторы прогноза у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, прогрессирующим после трансплантации печени. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» // *Реабилитация, Врач и Здоровье*. — 2024. — Т. 14, № 2. — С. 150–157. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2024.2.TX.3
24. Восканян С.Э., Чучуев Е.С., Рудаков В.С., Попов М.В., Замяткин А.А. Прогнозирование послеоперационных результатов у больных гепатоцеллюлярной карциномой. Клиническая и экспериментальная хирургия // *Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. — 2021. — Т. 9, № 3. — С. 51–58. DOI: 10.33029/2308-1198-2021-9-3-51-58
25. Восканян С.Э., Рудаков В.С., Сушков А.И., Попов М.В., Башков А.Н., Губарев К.К. и др. Новая прогностическая модель исходов трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы // *Трансплантология*. — 2024. — Т. 16, № 3. — С. 278–290. DOI: 10.23873/2074-0506-2024-16-3-278-290
26. Суббот В.С., Семенов А.В., Тульских Д.А. Оценка прогностических критериев развития послеоперационных осложнений резекции печени при ее очаговых заболеваниях. Клиническая и экспериментальная хирургия // *Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. — 2023. — Т. 11 (1). — С. 104–112. DOI: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-104-112
27. Ding J., Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database // *BMC Cancer*. — 2021. — V. 21 (1). — P. 1157. DOI: 10.1186/s12885-021-08904-3
28. Bing Yan, Dou-Sheng Bai, Chi Zhang, Jian-Jun Qian, Sheng-Jie Jin, Guo-Qing Jiang Characteristics and risk differences of different tumor sizes on distant metastases of hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study in the SEER database // *Int. J. Surg.* — 2020. — V. 80. — P. 94–100. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.06.018
29. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Факторы прогноза гепатоцеллюлярной карциномы // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2017. — № 7 (ч. 2). — С. 217–221.
30. Yang S., Ni H., Zhang A., Zhang J., Zang H., Ming Z. Impact of postoperative morbidity on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after laparoscopic liver resection: a multicenter observational study // *Sci. Rep.* — 2025. — V. 15 (1). — P. 1724. DOI: 10.1038/s41598-024-85020-9
31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatology*. — 2025. — V. 82. — P. 315–374.
32. Ning-Ning Zhang, Jian Zheng, Ying Wu, Jia-Yu Lv, Shu-Wen Zhang, Ya-Min Zhang et al. Comparison of the long-term outcomes of patients with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria treated by ablation, resection, or transplantation // *Cancer Med.* — 2023. — V. 12 (3). — P. 2312–2324. DOI: 10.1002/cam4.5063
33. Малов С.И., Малов И.В., Дворниченко В.В., Marche P.N., Decaens T., Macek-Jilkova Z., Юшук Н.Д. Биомаркеры в диагностике и Прогнозировании рецидивирования гепатоцеллюлярной карциномы (обзор) // *Современные технологии в медицине*. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 183–196. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.23

34. Кустова И.Ф., Макарова А.С., Лазаревич Н.Л. Потенциал использования биомаркеров метилирования для диагностики и прогноза гепатоцеллюлярной карциномы методом жидкостной биопсии // Успехи молекулярной онкологии. — 2018. — Т. 5, № 4. — С. 8–19.
DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-4-8-19
35. Wei H., Zheng T., Zhang X. et al. Deep learning-based 3D quantitative total tumor burden predicts early recurrence of BCLC A and B HCC after resection // Eur. Radiol. — 2025. — V. 35. — P. 127–139.
DOI: 10.1007/s00330-024-10941-y
36. Мелехина О.В., Кулезнева Ю.В., Ефанов М.Г., Мусатов А.Б. Комбинированные минимально инвазивные методы в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями печени и желчных протоков // Анналы хирургической гепатологии. — 2018. — Т. 23, № 2. — С. 26–36.
DOI: 10.16931/1995-5464.2018226-36
37. Hou Y.W., Zhang T.Q., Ma L.D., Jiang Y.Q., Han X., Di T. et al. Long-term outcomes of transarterial chemoembolization plus ablation versus surgical resection in patients with large BCLC Stage A/B HCC // Acad. Radiol. — 2025. — S1076-6332(25)00114-X.
DOI: 10.1016/j.acra.2025.02.012
38. Shilun Wu, Zhuxin Li, Changyu Yao, Shuying Dong, Jun Gao, Shan Ke et al. Progression of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation: Current status of research // Front. Oncol. Sec. Gastrointestinal Cancers: Hepato Pancreatic Biliary Cancers. — 2022. — V. 12. DOI: 10.3389/fonc.2022.1032746
39. Ding J., Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database // BMC Cancer. — 2021. — V. 21 (1). — P. 1157. DOI: 10.1186/s12885-021-08904-3
40. Погребняков И.В. Стандарты проведения процедуры трансартериальной химиоэмболизации при лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой: обзор литературы. Ч. 1. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2024. — Т. 7, № 2. — С. 63–75.
DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-63-75
41. Бредер В.В., Питкевич М.Ю., Виршке Э.Р., Костякова Л.А., Джанян И.А., Лактионов К.К. К вопросу о лечении больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной стадии — BCLC-B: когда нужно начинать системную терапию // Медицинский Совет. — 2018. — № 10. — С. 27–32.
DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-27-32
42. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю. Роль методов интервенционной радиологии в лечении гепатоцеллюлярного рака // Практическая онкология. — 2019. — Т. 20, № 3. — С. 203–211.
DOI: 10.31917/2003203

© Ф.Т. Носирова, С.Г. Умарова, Н.И. Базаров, 2025
УДК 616-006-08 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-91-105

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ III СТАДИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ф.Т. Носирова, С.Г. Умарова, Н.И. Базаров

ГОУ ТГМУ им. Абуали ибн Сино, Душанбе, Таджикистан

SOME ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, CLINICS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OVARIAN CANCER STAGE III (LITERATURE REVIEW)

F.T. Nosirova, S.G. Umarova, N.I. Bazarov

Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Носирова Ф.Т. — к.м.н., ассистент кафедры онкологии
Душанбе, Республика Таджикистан, тел.: +992902040707, e-mail: firuzka.nosirova.t@mail.ru
Nosirova F.T. — PhD (Medicine), Assistant Lecturer of the Oncology Department
Dushanbe, Republic of Tajikistan, tel.: +992902040707, e-mail: firuzka.nosirova.t@mail.ru

Цель исследования — изучение особенностей клиники, диагностики, лечения рака яичников III стадии.

Материал и методы. Произведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, посвященный вопросам клиники, диагностики, лечения рака яичников III стадии.

Результаты и их обсуждение. На основе изучения 112 научных публикаций, посвященных вопросам клиники, диагностики, лечения рака яичников III стадии, было установлено, что одним из важных факторов, влияющим на выживаемость больных распространенным РЯ, является выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объемах. Эталоном лечения РЯ считается выполнение операции с последующим проведением платиносодержащей химиотерапии. Не утратило свою роль в лечении РЯ проведение предоперационной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции. Согласно современным литературным данным, критерии отбора пациентов в группу первичной или интервальной циторедуктивной операции до настоящего времени не определены и вопрос выбора первичной тактики лечения становится наиболее обсуждаемым среди онкологов, занимающихся лечением данной категории пациентов

Заключение. Рациональная оценка клинических проявлений, анамнеза жизни и заболевания, последовательное применение рентгенологических (КТ, ЯМР), морфологических методов при раке яичников III стадии являются рациональным путем к своевременному распознаванию и адекватному лечению.

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичников III стадии, клиника, диагностика, оценка эффективности лечения, онкология, гинекология.

The purpose — to study clinical features, diagnosis, and treatment of stage III ovarian cancer.

Material and methods. An analysis of domestic and foreign scientific literature devoted to the clinical issues, diagnosis, and treatment of stage III ovarian cancer was carried out.

Results and discussion. Based on the study of 106 scientific publications devoted to the clinical issues, diagnosis, and treatment of stage III ovarian cancer, we found that one of the important factors influencing the survival of patients with advanced ovarian cancer is the implementation of cytoreductive surgery in full or optimal volume. The standard for the treatment of OC is considered to be surgery followed by platinum-containing chemotherapy. Preoperative chemotherapy followed by interval cytoreductive surgery has not lost its role in the treatment of OC. According to modern literature data, the criteria for selecting patients into the group of primary or interval cytoreductive surgery have not yet been determined and the issue of choosing a primary treatment tactic is becoming the most discussed among oncologists treating this category of patients.

Conclusion. Rational assessment of clinical manifestations, life history and disease, consistent use of radiological (CT, NMR), morphological methods for stage III ovarian cancer are a rational path to timely recognition and adequate treatment of the disease.

Key words: stage III malignant ovarian tumors, clinical picture, diagnosis, evaluation of treatment effectiveness, oncology, gynecology.

Рак яичника (РЯ), являясь одним из самых тяжелых заболеваний в онкогинекологической практике, в структуре онкологической заболеваемости занимает 7 место, а в структуре смертности от злокачественных опухолей органов гениталий занимает первое место. Скудность клинических проявлений заболевания приводит к тому, что более 80% случаев выявляются в III–IV стадии, только 13% случаев РЯ диагностируется в I–II стадии [73, 97]. В 2018 г., исходя из данных базы GLOBOCAN, количество впервые выявленных случаев РЯ составило 295 414, умерших — 184 799 случаев [30]. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology End Results), 5-летние показатели выживаемости больных РЯ составили лишь 47,4% [90]. Согласно данным, опубликованным в Eurocare-5 study, 5-летняя выживаемость при РЯ не превышает 37,6% [36].

По данным регистров США, Европы и России, рак яичников стоит на восьмом месте в общей структуре онкологической патологии (4,6%) и занимает третье место среди рака органов гениталий женщин после рака молочной железы и шейки матки. Однако именно рак яичников занимает ведущее место по диагностированию на распространенных стадиях (66–88%) и смертности. Летальность при РЯ в первый год после верифицирования диагноза составляет 35% [4, 36, 97]. Доля пациенток со II–IV стадиями заболевания в России в 2018 г. составила 60% случаев [6, 54]. Средний возраст женщин на момент установления диагноза — 59,3 года. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составил 11,14 случая на 100 тыс. женского населения. Прирост показателя заболеваемости за последние 10 лет составил 4,66%. Показатель смертности женщин от РЯ в 2018 г. составил 9,48 на 100 тыс. женского населения и в структуре причин онкологической смертности среди женщин РЯ занял 8 место (5,5%) [4, 5, 54].

Необходимо отметить, что в 2014 г. классификация рака яичников была пересмотрена. Согласно обновленной классификации III стадия РЯ по FIGO означает [47]: опухоль поражает один или два яичника / маточные трубы / первичная карцинома брюшины с цитологическим или гистологическим подтверждением распространения по брюшине за пределы таза и/или метастазы в забрюшинные лимфатические узлы;

IIIA1 стадия — метастазы только в забрюшинные лимфатические узлы;

IIIA1i стадия — метастазы в лимфатических узлах размерами до 10 мм;

IIIA1ii стадия — метастазы в лимфатических узлах размерами более 10 мм;

IIIA2 стадия — микроскопически установленное поражение брюшины за пределами таза с или без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы;

IIIB стадия — макроскопически видимый метастаз вне таза до 2 см с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы;

IIIC стадия — макроскопически видимый метастаз вне таза более 2 см, с/без метастазов в забрюшинные лимфатические узлы, включая распространение опухоли на капсулу печени и селезенки без поражения паренхимы органов.

В повседневной практике онкогинеколога чаще всего используются гистологическая классификация РЯ и классификация FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics — Международная федерация акушерства и гинекологии, которая была создана в 1954 г. профессором Юбером де Уотвилем (Hubert de Watteville)). Согласно классификации FIGO (2014) выделены следующие разделы [47, 80]:

- серозные карциномы. Инвазивные серозные аденокарциномы яичника являются наиболее часто встречающимися и составляют до 68–71% от числа злокачественных эпителиальных опухолей этого органа;

- муцинозные карциномы. Первичные муцинозные опухоли яичников встречаются

значительно реже, чем считалось прежде, и составляют лишь 3% от общего числа инвазивных новообразований яичников;

- эндометриоидные опухоли. Большинство эндометриоидных опухолей яичников выявляется на ранних стадиях и имеет низкий злокачественный потенциал. Высокоагрессивные эндометриоидные карциномы встречаются гораздо реже. Доля эндометриоидных опухолей в структуре злокачественных эпителиальных новообразований яичника составляет 10%;

- светлоклеточный рак — 5%. Данный гистiotип опухоли отличается высокой агрессивностью и низкой чувствительностью к стандартным схемам химиотерапии;

- переходноклеточный рак — редкий гистiotип опухолей, отличающийся более благоприятным прогнозом, нежели серозные карциномы, частота ответа на химиотерапию первой линии высокая;

- к смешанным карциномам относят опухоли, имеющие участки, характерные более чем для одного гистiotипа, в случаях, если на долю наименьшего компонента приходится более 10% опухолевой массы;

- недифференцированные карциномы встречаются редко и отличаются высокоагрессивным течением;

- пограничные опухоли яичников представляют собой новообразования с низким злокачественным потенциалом и не входят ни в категорию доброкачественных, ни в категорию злокачественных.

По данным базы GLOBOCAN за 2021 г., наиболее распространенным подтипом РЯ у 75% клинических наблюдений является серозный рак с высокой степенью злокачественности. РЯ, являясь гетерогенным заболеванием с точки зрения генетических мутаций и фенотипов, делится на опухоли I и II типа [97]. Наиболее распространенным типом РЯ является II тип, который характеризуется высокой степенью злокачественности, сопровождается асцитом и является основной причиной смерти от злокачественных

опухолей женской репродуктивной системы [6, 8, 36].

Основными путями метастазирования при РЯ являются: а) имплантационный (распространение через брюшную полость), которая составляет 70%, наличие опухолевых клеток в асцитической жидкости и представляющего собой «пассивный» путь распространения опухоли; б) лимфатический; в) гематогенный [14, 25]. У пациентов с III–IV стадиями РЯ имплантационные метастазы и асцитическая жидкость способствуют распространению на большой сальник, правую поддиафрагмальную область и в дугласово пространство. [44, 70]. Среди большинства злокачественных опухолей именно РЯ до 38% случаев является самой частой причиной злокачественного асцита, а другими причинами ее развития могут быть злокачественные эпителиальные опухоли поджелудочной железы и желудка — 21 и 18,3% соответственно, реже — рак толстой кишки, эндометрия и опухоли экстраабдоминальной области — рак молочной железы, легких, лимфома [25, 42, 46].

Следует отметить, что при III–IV стадии РЯ в асцитической жидкости и плазме крови часто присутствуют в повышенных концентрациях по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями или здоровыми людьми, особенно сигнальные белки ангиогенеза, такие как VEGF и EGF [110]. Оба сигнальных белка играют ключевую роль в распространении и метастазировании опухоли. При РЯ асцитическая жидкость способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП), тем самым активируя трансформацию опухолевых клеток в сторону фенотипа, подобного опухолевым стволовым клеткам (ОСК), что приводит к более агрессивному течению злокачественного процесса. ЭМП считается одним из основных факторов инвазии, метастазирования и химиорезистентности РЯ [63, 68, 108].

По данным Алешикова О.И. и соавт. (2019), во время появления рецидива РЯ в асцити-

ческой жидкости определялась более высокая концентрация цитокинов по сравнению с уровнем, который был достигнут сразу после завершения НХТ (увеличение IL-6 на 86,6%, IL-8 и IL-2 на 73,3% и IL-1 β на 72,7%, $p < 0,05$) [1].

До настоящего времени были изучены клеточные и бесклеточные компоненты асцитической жидкости, а также их влияние на прогрессирование РЯ. Поэтому значение этих компонентов в развитии химиоустойчивости и метастазирования злокачественной опухоли яичников является объектом исследований во всем мире [81, 82]. В асцитической жидкости при РЯ ОСК существуют в виде отдельных клеток и сфероидов, которые могут различаться по размеру и структуре [75]. Сфероиды ограничивают эффективность классических цитотоксических препаратов за счет гипоксии клеток внутри сфероидов, а также за счет преобладания внутри мезотелиальных клеток. Установлены различия в стабильности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), транскрипции генов, эпигенетических нарушениях между сфероидными и отдельными опухолевыми клетками яичников, что обуславливает их различную чувствительность к лекарственным препаратам и их метастатический потенциал [72, 73, 75, 77].

Согласно исследованиям Тауама С. и соавт. (2017), Roy L. и соавт. (2018), Xia Y. и соавт. (2018), Bellio C. и соавт. (2019), маркерами ОСК являются поверхностные мембранные антигены CD44 (cluster of differentiation, кластер дифференцировки), CD133, CD24, участвующие в межклеточных взаимодействиях и клеточной миграции, CD117 — рецептор фактора роста стволовых клеток, семейство альдегиддегидрогеназ, EpCAM (epithelial cell adhesion molecule, молекула адгезии эпителиальных клеток), некоторые из которых экспрессируются и нормальными стволовыми клетками [31, 85, 102, 112]. Высокая экспрессия маркеров ОСК при РЯ связана с химиорезистентностью и неблагоприятным прогнозом. При рецидивах РЯ или резистентности

к ХТ в асцитической жидкости ОСК намного больше, чем при первичном РЯ и химиочувствительных злокачественных опухолях [22, 85]. ОСК, являясь компонентами стромального опухолевого микроокружения, оказывают влияние на растущие опухолевые очаги, способствуют стромальному противовоспалительному ответу и выработке цитокинов, хемокинов, факторов роста, иммуносупрессоров, способствующих опухолевой прогрессии [109]. Полученные из асцитической жидкости опухолевые клетки при РЯ могут служить субстратом для анализа мутаций, участвующих в развитии химиорезистентности, а также для анализа генома опухоли и диагностики рецидива [72, 102]. Согласно данным Batchu R.B. и соавт. (2021), повышение уровня цитокинов IL-6 и IL-10 в асцитической жидкости способствуют возникновению раннего рецидива РЯ, причем IL-10 является самым ярким индикатором неблагоприятного исхода. Кроме того, IL-10 влияет на микроокружение опухоли, способствуя ее росту, и подавляет Т-клеточный иммунный ответ [29]. По данным Lim D. и соавт. (2020), именно ангиогенез является ключевым фактором прогрессирования рака, так как по мере увеличения размеров опухоли растет потребность в крови и кислороде [61].

Оперативное лечение распространенного РЯ представляет собой серьезную проблему, так как большинство пациенток в связи с распространенностью основного процесса и сопутствующей экстрагенитальной патологии к моменту установления диагноза находятся в тяжелом состоянии. Это приводит к тому, что выполнение расширенных комбинированных оперативных вмешательств является затруднительным и порой невозможным в виду высокого риска интра- и послеоперационной летальности. По данным Della Pера С. (2015), 5-летняя выживаемость большинства больных после терапии распространенных стадий РЯ до сих пор является невысокой. Более длительного безрецидивного промежутка удавалось достичь лишь в

случае оптимальной циторедукции (резекция макроскопических очагов) [37]. В случае выполнения неоптимальной операции, когда остаточная опухоль более 1 см, выживаемость больных значительно ухудшается [110]. Ряд авторов указывают, что интерес к внедрению неоадъювантной химиотерапии (НХТ) в протокол терапии распространенного РЯ обусловил такие факторы, как технические затруднения, не позволяющие выполнить оптимальный объем циторедуктивной операции, высокая морбидность и летальность больных после расширенных резекций органов брюшной полости, значительная доля больных в тяжелом состоянии на момент верификации диагноза в связи с экстрагенитальной патологией или распространенностью опухолевого процесса. [3, 16, 17, 20, 45, 87, 99]. Все эти обстоятельства обусловили интерес к внедрению НХТ с последующей циторедуктивной операцией (ЦО) в лечении распространенного РЯ [14, 15, 19, 27, 33]. В схему лечения рекомендуется проведение трех курсов неоадъювантной химиотерапии (НХТ) перед циторедуктивной операцией (ЦО) [32, 34, 41].

Также перед исследователями возникает другой актуальный вопрос — критерии оценки эффективности проводимой НАХТ и резектабельности опухоли. К схожим выводам о связи уровня СА 125 с вероятностью успешной операции пришел ряд исследователей. Но его предиктивное значение для широкого клинического применения было недостаточным [14, 26, 52, 78].

Раунович В. (2017) в своем исследовании для прогнозирования оптимальной циторедукции использовал маркер НЕ 4. В результате оптимальный объем циторедуктивного вмешательства удалось достичь у 22 из 50 больных. Пороговое значение онкомаркера составило 413 пмоль/л. У пациенток с уровнем НЕ 4 выше 413 пмоль/л отношение шансов оптимальной циторедукции было статистически значимо ниже (ОШ 4,921; $p = 0,021$) [76].

В своем исследовании, включающем 90 пациенток, получили схожие результаты и другие ученые: пороговое значение НЕ 4 в 473 пмоль/л было у 43 женщин, которым была выполнена оптимальная циторедукция. В результате успешные оперативные вмешательства были реализованы у 27,3 и 66,7% больных со значением НЕ 4 выше и ниже порогового уровня соответственно [89, 92, 96, 100].

Более высокое прогностическое значение НЕ 4 по сравнению с СА 125 продемонстрировали Shen Y. и соавт. (2016) (AUC 0,758 против 0,633), с пороговым значением в 353,2 пмоль/л [92].

В своем исследовании Цыба А.Ф. (2012) приводит данные, указывающие на 100% выявляемость III стадии РЯ с помощью линейки современных ультразвуковых аппаратов, которые позволяют оценить не только наличие объемного новообразования в области придатков неоднородной структуры, но и определить васкуляризацию опухоли методом ЦДК в капсуле или пристеночном тканевом компоненте опухоли. По данным автора, именно снижение степени васкуляризации опухоли согласно ультразвуковым критериям является ответной реакцией РЯ на НХТ [18].

Ашрафьяном Л.А. (2012) в своем исследовании проведены морфо-ультразвуковые параллели, показавшие положительную корреляционную связь между степенью лекарственного патоморфоза, объемом образования, интенсивностью васкуляризации, скоростными показателями кровотока. По мнению автора, приведенные данные обосновывают использование современных ультразвуковых технологий в качестве методики объективной оценки в мониторинге эффективности комплексной терапии РЯ. А критериями высокой чувствительности опухоли к ПХТ являлись: уменьшение объема более чем на 75% после второго курса НХТ, снижение индекса резистентности и максимальной систолической скорости как в сосудах опухоли, так и в яичниковых и маточных.

Автор рекомендует применять УЗИ в режиме 3D, 3-мерную УЗ ангиографию, определение онкомаркеров, ЦДК, спектральную доплерографию и ЭДК с целью анализа эффективности НПХТ РЯ [2].

Так, НХТ может быть рекомендована группе больных с тяжелыми соматическими заболеваниями и наличием следующих КТ/МР-признаков нерезектабельности процесса: метастазы более 2 см в корне брыжейки тонкого кишечника, воротах печени, малом сальнике, на куполе диафрагмы, желудочно-селезеночной связке, в паренхиме легких, междолевой борозде печени; признаки вовлечения парааортальных лимфатических узлов на уровне и выше отхождения чревного ствола; поражение забрюшинного пресакрального пространства; инвазия стенок полости малого таза [14, 19, 34, 53, 60].

Аналогично в определении распространенности РЯ Baquil K. (2017) сделал акцент на врастание метастатических очагов большого сальника в соседние органы и поражение брыжейки тонкой кишки при КТ как признаки отсутствия возможности проведения оптимальной циторедукции. В его исследовании точность диагностики составила 86,1%, а специфичность и чувствительность метода КТ — лишь 68,3 и 89% соответственно [28].

На возможность применения КТ с целью отбора больных с выраженными неблагоприятными признаками, комбинацию данного метода с другими для уточнения прогноза указывали и другие исследователи [56, 67, 103].

Low R.N. с соавт. (2015) продемонстрировали, что сочетание любых двух факторов (увеличенные более 2 см паховые / тазовые лимфоузлы, интимные сращения сальника с желудком / селезенкой, узловое образование в брыжейке тонкой кишки более 2 см) определяет невозможность выполнения оптимальной циторедукции в 100% случаев [64]. Авторы, сравнивая данные КТ и МРТ при расчете индекса перитонеального карциноматоза (PCI) у пациенток распро-

страненным РЯ, установили, что в оценке PCI МРТ превосходит КТ с чувствительностью 95% и специфичностью 70%, для КТ данные показатели составили 56 и 63% соответственно. Схожие результаты представили в своих работах в 2019 г. Gadelhak B и соавт., указывающие, что при вычислении перитонеального карциноматоза согласованность заключений по данным МРТ и оперативного вмешательства выше, чем при КТ [43].

В качестве метода дифференциальной диагностики при обнаружении образования яичника неоднородной структуры при УЗИ широкое применение нашло МРТ. МРТ рекомендуется пациенткам с почечной недостаточностью, аллергическими реакциями на йодсодержащие препараты с целью оценки резектабельности опухолевого процесса и предоперационного стадирования, точность которого варьирует от 70 до 96% [11, 12, 39, 58]. Однако имеется ряд недостатков МРТ, ограничивающих его применение. Это противопоказание к исследованию при наличии кардиостимулятора, металлоконструкции, а также затрудненная диагностика при выраженном асците, длительное время сканирования и др. [10].

По сравнению с традиционной МРТ изучение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) имеет ряд преимуществ. Ряд авторов в своих исследованиях продемонстрировали более высокую чувствительность ДВМРТ по сравнению с традиционной МРТ – 87 и 58% соответственно, а специфичность обоих методов составила 88% [43, 71, 84, 93, 103]. Чувствительность ДВМРТ в качестве предиктора субоптимальной циторедукции в работе Espada (2013) составила 87,5%, при общей точности 88,2%. Также одним из перспективных направлений является метод МР-спектроскопии, основой которого является нарушение метаболизма холина в клетках РЯ и повышение концентрации фосфохолина в цитоплазме в 3–8 раз в сравнении со здоровыми клетками яичника [39].

Следует отметить, что для различных специализированных учреждений имеет место значительная вариабельность рентгенологических факторов выполнения оптимальной циторедукции.

Некоторые авторы предпринимали попытки интеграции данных КТ, уровня онкомаркера СА 125 и функционального статуса больного [93, 103].

Fago-Olsen C. (2014) в своей работе за прогностическую модель использовал данные функционального статуса больного, объема асцита более 500 мл, разделения клинически значимого размера лимфатических узлов выше и ниже уровня сосудов почек (1 и 2 см соответственно), исследования КТ и онкомаркера Са-125 [40].

Группа ученых во главе с Takashi O. (2018) выделила 11 факторов невозможности выполнения циторедуктивных операций при РЯ: возраст старше 60 лет, ASA 3–4, уровень Са-125 выше 600 Ед/мл, выраженный асцит, узел в корне брыжейки тонкой и толстой кишки, воротах селезенки, в области желчного пузыря, супраренальных парааортальных лимфоузлов. Оптимальная циторедукция выполнена в данном исследовании у 33% больных [98]. В многочисленных приведенных работах можно увидеть закономерность, что чем больше количество негативных факторов прогноза, тем меньше доля успеха хирургических вмешательств [65, 69, 74, 91, 104].

Ряд авторов в своих исследованиях выделяет индекс перитонеального канцероматоза как важный параметр резектабельности опухоли, позволяющий количественно оценить степень распространенности процесса по брюшине: значения от 0 до 20 — умеренное распространение, 20 и выше — значительное вовлечение брюшины. Согласно их заключению, значение данного индекса более 20 определяет невозможность выполнения оптимальной циторедукции и ассоциируется с высоким риском интраоперационных осложнений и послеоперационной летальности [3, 62, 64, 83].

Имеется достаточный объем данных о превосходстве ДВМРТ в стадировании и оценке степени перитонеального канцероматоза по сравнению с МСКТ [10, 43, 71, 84].

Данные, полученные в исследовании Солоповой А.Е. (2017), хорошо согласуются с данными предыдущих работ: точность предоперационной диагностики нерезектабельных опухолей — 92% при проведении ДВ МРТ, 64% — при МСКТ. Способность выявлять опухолевые импланты около 1 см в брыжейку кишечника, диафрагмальную брюшину и парааортальные лимфоузлы является бесспорным преимуществом ДВМРТ. Оно позволяет точно оценить степень перитонеального канцероматоза [9, 10, 93, 103].

С целью прогнозирования и оценки ответа на ХТ большие надежды возлагаются на внедрение в практику функциональных методик МРТ. Имеются данные о том, что рост коэффициента кажущейся диффузии для опухолей яичников при ДВМРТ коррелирует с ответом на проводимую ХТ [39, 59, 64, 84].

ПЭТ не рекомендуется применять с целью диагностики ранних стадий РЯ, что связано с высокой долей ложноположительных результатов. Однако сочетание ПЭТ с КТ способствует значительному повышению чувствительности и специфичности в предоперационном стадировании опухолевого процесса. Основным преимуществом метода является визуализация раннего метастатического поражения лимфатических узлов до начала изменения их размера за счет накопления в них 18F-фтордезоксиглюкозы (18F-ФДГ) [48, 59, 67, 96, 107].

Имеются сообщения некоторых авторов о возможности использования ПЭТ/КТ вместо КТ с целью прогнозирования возможности выполнения оптимальной циторедукции. Однако эти вопросы находятся на стадии исследования, а преимущества нового метода при планировании хирургических вмешательств еще не доказаны [71, 107].

Выявление критериев невозможности выполнения оптимальной циторедукции явля-

ется обоснованием проведения НХТ данной группе больных на первом этапе. Обязательным условием для начала НХТ служит морфологическое исследование биоптата. Пункционная биопсия образования яичника под контролем УЗ/КТ нашла широкое применение в настоящее время в качестве миниинвазивной методики получения биоптатов, зарекомендовав себя в качестве безопасной техники, которая позволяет получить достаточное количество материала для гистологического исследования [8, 9, 14, 27].

Эндовидеохирургия позволила специалистам с точностью определять степень распространения онкозаболевания, за исключением поражения ретроперитонеальных лимфатических узлов [60, 79, 87].

Мультицентровое исследование, охватившее 8 клинических баз в Нидерландах, включало выполнение диагностической лапароскопии до основного хирургического этапа у 102 больных и циторедукцию — у 99. Предварительная лапароскопия позволила уменьшить долю эксплоративных лапаротомий с 39 до 10% ($p < 0,001$). Причиной отказа от проведения циторедуктивной операции был распространенный опухолевый процесс по диафрагме и в сальнике. Тотальная циторедукция была достигнута лишь в 57% в группе с диагностической лапароскопией, в группе контроля — лишь у 40% ($p = 0,006$). Достигнутое преимущество позволило оптимизировать тактику лечения и начать НПХТ в более ранние сроки при нерезектабельном РЯ [41, 60, 79, 87].

Aletti G. (2011), Suidan R.S. (2017) предложили определение «высокой опухолевой диссеминации», которое прижилось в литературе и используется другими учеными, — наличие узлов более 4 см в диаметре в брыжейке тонкой кишки или по диафрагме и метастазов в печени. Таким пациенткам рекомендуется на первом этапе НХТ [24, 91, 96].

Согласно критериям RECIST (оценка ответа солидных опухолей на ХТ) при РЯ рекомендуют использовать лапароскопию в комби-

нации данных исследования уровня онкомаркера Ca-125 (снижение не менее чем на 50% от показателей до лечения) и лучевых методов [60, 76, 78, 79, 103].

Отмечают, что эффективность протокола лечения РЯ НХТ-ЦО не до конца определена и требует дополнительных исследований в данном направлении [3, 5, 15, 19, 57, 65, 69, 106].

В 2014 г. ученые из США представили результаты исследования 552 женщин с РЯ III–IV стадий, разделенные на 2 группы: циторедуктивная операция + АПХТ, НПХТ + ЦО [93], в котором выявлено отсутствие преимущества НПХТ с последующей циторедуктивной операцией перед выполнением последней на первом этапе. Исследование японских коллег по аналогичному сценарию 300 пациенток с РЯ III–IV стадий [94] показало, что все еще остается неясным оптимальное количество курсов НПХТ, но были подтверждены эффективность и безопасность 6 курсов НПХТ по схеме паклитаксел / карбоплатин [33, 34, 74, 94, 96, 98].

Многофакторный ретроспективный анализ применения протокола НХТ + ЦО, по данным датских исследователей, ассоциировался с повышенным риском летальности в течение последующих 2 лет. К настоящему времени схема НХТ-ЦО стала предпочтительным режимом лечения больных распространенным РЯ [33, 41, 51, 65, 104, 105].

Но также имеются ограничения на проведение НХТ у женщин с РЯ III–IV стадий, связанные с выраженным токсическим воздействием на фоне уже имеющихся метаболических нарушений в связи с нарастанием опухолевой массы [20, 33, 41, 57, 106].

Ниёзовой Ш.Х. (2019) был изучен профиль основных цитокинов иммунной системы (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-6) в сыворотке крови больных раком яичников на фоне проведения комплекса ПХТ с предварительной экстракорпоральной иммунофармакотерапией (ЭИФТ) с применением иммунокорректора в сочетании экстракорпоральной иммунофармакотерапии с плазмоферезом (ЭИФТ +

ПФ) и для сравнения с группой больных без применения методов иммунотерапии, которые находились на традиционной терапии. Согласно проведенному исследованию, появилась возможность сохранить дозовую интенсивность химиопрепаратов без увеличения длительности пребывания в стационаре, улучшить переносимость цитостатической терапии, обеспечить непрерывность своевременной комплексной терапии [7].

Неродо Г.А. и соавт. (2014) выяснили, что применение лечебного плазмафереза перед неоадъювантной ПХТ на фоне опухолевой интоксикации и снижения реактивности организма способствует оптимизации состояния общей реактивности организма, обеспечивает компенсацию эндогенной интоксикации и стабильность гомеостаза. Данный подход позволил предупредить развитие органных и системных дисфункций в процессе ХТ, сохранить дозовую нагрузку химиопрепаратов у пациентов с высоким риском осложнений [6]. Сулейманова А.Т. (2016) также указывала на то, что проведение специфической противоопухолевой терапии усугубляло имеющиеся отклонения от среднего уровня контрольной группы по содержанию интерлейкина в подавляющем большинстве случаев; существенной особенностью больных III стадией РЯ явилось прогрессирующее угнетение различных механизмов цитокиновой регуляции в процессе химиотерапии [13].

Стандартный подход в ХТ ДРЯ предполагает введение цитостатиков внутривенно и per os. Одним из альтернативных методов на сегодняшний день представляется внутрибрюшное введение, который является менее токсичным, а концентрация препаратов может быть выше в 25 раз при применении препаратов платины и в 1000 раз — при применении таксанов по сравнению с их системным введением [37]. Однако проникающая способность при данном способе составляет лишь 1 мм и может быть использована в случаях с мелкими выпячиваниями по брюшине

либо с остаточными опухолями после циторедуктивных операций менее 1 см [51].

Выполненный специалистами группы по изучению онкогинекологических заболеваний Cochrane в 2015 г. метаанализ подтверждает сопоставимость показателя ОБ больных после НХТ и пациентов, подвергнутых циторедуктивной операции с последующей АХТ [87, 88].

Вышеизложенные заключения подходят лишь для пациенток с IIIc–IV стадиями и не могут быть отнесены женщинам со стадиями IIIa, IIIb, а роль НПХТ при распространенном процессе РЯ до сих пор остается спорной. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO) НПХТ рекомендуют применять пациенткам в тяжелом состоянии при первичном обращении, с низким показателем альбумина или имеющих распространенный процесс [8, 16, 27, 51].

Шелкович С.Е. (2017) использовал НПХТ при неоперабельных распространенных процессах серозного РЯ, промежуточную циторедукцию и АПХТ. Данный подход позволил провести полную промежуточную циторедуктивную операцию у 21,6% пациенток и у 35,2% — оптимальную циторедукцию. 5-летняя общая выживаемость составила 0,256 (95%). В итоге полное удаление макроскопической опухоли улучшило показатели выживаемости женщин с IIIc–IV стадиями независимо от тактики лечения [19].

Тюляндина А.С. (2018) оценила эффективность оперативного лечения 314 пациенток с РЯ IIIc–IV стадий за период 1995–2017 гг. Медиана времени без прогрессирования при первичной ЦО составила 15,6 месяца, после НХТ + ЦО — 11,5 месяца ($p = 0,002$). Первичная ЦО достоверно увеличивала медиану продолжительности жизни с 38 месяцев при НХТ + ЦО до 57,6 месяца при первичной ЦО ($p = 0,04$). Автор пришел к заключению, что улучшение результатов лечения имело место только в группе больных с оптимальной циторедукцией на первом этапе, в то же время

увеличение числа циторедуктивных операций после НПХТ не приводило к улучшению отдаленных результатов [16].

Проведенный ретроспективный анализ онкологов, предпочитающих агрессивный подход на первоначальном этапе у больных со стадиями IIIС и IV, показал увеличение показателей медианы продолжительности жизни более 57 месяцев при увеличении доли первичных оптимальных циторедукций на 20% и выше [57, 69, 91, 104].

При выборе тактики в лечении распространенных форм РЯ необходима мультидисциплинарная команда специалистов, которая должна опираться на комплексный анализ и индивидуальный подход к каждому случаю. В приоритете — выполнение первичной циторедукции в полном объеме или как минимум в оптимальном. Тюляндина А.С. (2018) высказывает мнение, что НПХТ является терапией отчаяния в ситуациях, когда нет возможности проведения агрессивного хирургического вмешательства для больных РЯ [16].

Подводя предварительный итог, следует отметить, что одним из важных факторов, влияющим на выживаемость больных распространенным РЯ, является выполнение циторедуктивной операции в полном или оптимальном объемах. Эталонем лечения РЯ считается выполнение операции с последующим проведением платиносодержащей химиотерапии. Не утратило свою роль в ле-

чения РЯ проведение предоперационной химиотерапии с последующим выполнением интервальной циторедуктивной операции. Согласно современным литературным данным, критерии отбора пациентов в группу первичной или интервальной циторедуктивной операции до настоящего времени не определены и вопрос выбора первичной тактики лечения становится наиболее обсуждаемым среди онкологов, занимающихся лечением данной категории пациентов.

Таким образом, вопросы ХТ в лечении распространенных форм РЯ, схемы и количество курсов ХТ, достоверные критерии резектабельности опухоли, снижение токсичности НХТ на данный момент остаются спорными. Вышеприведенные результаты клинических и научных исследований являются противоречивыми, что не позволяет утвердительно принять ни один протокол как стандарт в терапии РЯ при распространенных стадиях. Поэтому необходимым условием выбора терапии является объективная оценка данных и индивидуальный подход к каждому конкретному случаю РЯ.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Алешикова О.И., Антонова И.Б., Бабаева Н.А. Динамика цитокинового профиля в асците при распространенном раке яичников // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т. 7, № 1. — С. 16–23.
DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11002
2. Ашрафян Л.А. и др. Современные ультразвуковые методы в оценке эффективности неоадъювантной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников // *Вестник РНЦРР МЗ РФ*. — 2012. — № 12. — С. 1–14.
3. Доломанова Е.В., Мириленко Л.В., Мавричев С.А. Анализ осложнений хирургического лечения пациенток, страдающих раком яичников III–IV стадий с использованием первичной и интервальной циторедукции // *Онкологический журнал*. — 2021. — Т. 15, № 1 (57). — С. 16–24.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.
5. Кузнецов С.А. и др. Неоадъювантная химиотерапия при распространенном раке яичников: данные литературы и исследования *in vitro* // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2015. — № 3. — С. 61–66.
6. Неродо Г.А. и др. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадии // *Естественные науки*. — 2014. — № 1. — С. 98–102.
7. Ниёзова Ш.Х. Основные цитокины иммунной системы у онкогинекологических больных на фоне сопроводительной иммунотерапии // *Вестник науки и образования*. — 2019. — № 17. — С. 76–82.
8. Покатаев И.А., Дудина И.А., Коломиец Л.А. и др. Рак яичников, первичный рак брюшины и рак маточных труб. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, часть 1.2. Злокачественные опухоли. — 2024. — № 14 (3s2). — С. 82–101.
9. Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Хабас Г.Н. Современные методы визуализации в стадировании и оценке резектабельности распространенного рака яичников. // *Акушерство и гинекология*. — 2019. - №10. — С.66-74
10. Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Кулабухова Е.А. Магнитнорезонансная томография в диагностике перитонеального канцероматоза при распространенном раке яичников // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 9. — С. 38–47.
11. Солопова А.Е. и др. Возможности диффузионно-взвешенных последовательностей магнитно-резонансного исследования в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии больных раком яичников // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. — 2016. — № 4. — С. 68–80.
12. Солопова А.Е. и др. Применение комплексной магнитно-резонансной томографии с диффузионно-взвешенными последовательностями в предоперационной оценке резектабельности распространенного рака яичников // *Акушерство. Гинекология. Репродуктология*. — 2017. — Т. 11, № 2. — С. 5–11.
13. Сулейменова А.Т. Динамика цитокиновой регуляции в процессе проведения полихимиотерапии рака яичников // *Вестник КазНМУ*. — 2016. — № 4. — С. 112–115.
14. Саевец В.В., Важенин А.В., Ульрих Е.А. и др. Диагностика и лечение распространенных форм рака яичников III–IV стадии // *Злокачественные опухоли*. — 2020. — Т. 10, № 3S1. — С. 15–20.
15. Саевец В.В., Ульрих Е.А., Ростовцев Д.М. и др. Выбор этапа лечения у пациенток с распространенными формами рака яичников // *Практическая онкология*. — 2021. — Т. 22, № 4. — С. 229–243.
16. Тюляндина А.С. Ретроспективный анализ отдаленных результатов применения первичной циторедукции и предоперационной химиотерапии на первом этапе лечения больных IIIС–IV стадий рака яичника // *Злокачественные опухоли*. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 86–94.
17. Хохлова С.В. Возможно ли улучшение первичного лечения распространенного рака яичников // *Медицинский совет*. — 2020. — № 9. — С. 128–135.
18. Цыб А.Ф. и др. Возможности ультразвукового исследования в оценке эффективности неоадъювантной химиотерапии рака яичников на первом этапе комбинированного лечения // *Медицинская визуализация*. — 2012. — № 6. — С. 79–86.
19. Шелкович С.Е., Анищенко А.Е. Результаты различных вариантов комплексного лечения диссеминированного серозного рака яичников // *Злокачественные опухоли*. — 2017. — Т. 7, № 3. — С. 165.
20. Яковлева М.Г., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Берлев И.В. и др. Прогнозирование исхода циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичника. // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2023. — Т. 19, № 1. — С. 35–47.
21. Adam H., Hug S., Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts // *BMC Palliat. Care*. — 2014. — № 13. — P. 26–29.
22. Ahmed N., Kadife E., Raza A. et al. Ovarian cancer, cancer stem cells and current treatment strategies: a potential role of Magmas in the current treatment methods // *Cells*. — 2020. — V. 9 (3). — P. 719.
DOI: 10.3390/cells9030719
23. Alessi A. et al. FDG-PET/CT to predict optimal primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: preliminary results // *Tumori*. — 2016. — V. 102 (1). — P. 103–107.
24. Aletti G.D. et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment // *Gynecol. Oncol.* — 2011. — V. 120 (1). — P. 23–28.

25. Almeida-Nunes D.L., Mendes-Frias A., Silvestre R. et al. Immune tumor microenvironment in ovarian cancer ascites // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — V. 23 (18). — P. 10692. DOI: 10.3390/ijms231810692
26. Arits A.H. et al. Preoperative serum CA125 levels do not predict suboptimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2008. — № 18. — P. 621–628.
27. Armstrong D.K., Alvarez R.D., Bakkum-Gamez J.N., Barroilhet L., Behbakht K., Berchuck A. et al. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J. Nat. Comp. Cancer Network.* — 2021. — V. 9 (2). — P. 191–226.
28. Bagul K., Vijaykumar D.K., Rajanbabu A., Antony M.A., Ranganathan V. Advanced primary epithelial ovarian and peritoneal carcinoma-does diagnostic accuracy of preoperative CT scan for detection of peritoneal metastatic sites reflect into prediction of suboptimal debulking? A prospective study // *Indian J. Surg. Oncol.* — 2017. — V. 8 (2). — P. 98–104.
29. Batchu R.B., Gruzdyn O.V., Kolli B.K. et al. IL-10 signaling in the tumor microenvironment of ovarian cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2021. — V. 1290. — P. 51–65. DOI: 10.1007/978-3-030-55617-4_3
30. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries: global cancer statistics 2018 // *CA Cancer J. Clin.* — 2018. — № 68.
31. Bellio C., DiGloria C., Foster R. et al. PARP inhibition induces enrichment of DNA repair-proficient CD133 and CD117 positive ovarian cancer stem cells // *Mol. Cancer Res.* — 2019. — V. 17 (2). P. 431–445. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0594
32. Chi D. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — № 124. — P. 10–14.
33. Coleridge S. L., Bryant A., Kehoe S., Morrison J. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2021. — Vol. 2. — P. 2.
34. da Costa M. et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: safety and effectiveness // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — № 132. — P. 287–291.
35. Dar S., Chhina J., Mert I. et al. Bioenergetic adaptations in chemoresistant ovarian cancer cells // *Sci. Rep.* — 2017. — V. 7 (1). — P. 8760. DOI: 10.1038/s41598-017-09206-0
36. De Angelis R. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-S-a population-based study // *J. Nat. Comp. Cancer Network.* — 2013. — № 20. — P. 1–12.
37. Della Pepa C. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? // *Chin J. Cancer.* — 2015. — № 34. — P. 17–27.
38. Eoh K.J. et al. A novel algorithm for the treatment strategy for advanced epithelial ovarian cancer: consecutive imaging, frailty assessment, and diagnostic laparoscopy // *BMC Cancer.* — 2017. — № 17. — P. 481.
39. Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., Alvarez-Moreno E., De Haro M., Gonzalez-Cortijo L. et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma // *Eur. Radiol.* — 2013. — V. 23 (9). — P. 2636–2642.
40. Fago-Olsen C. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair longterm survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — № 132. — P. 292–298.
41. Fagotti A., Ferrandina M.G., Vizzielli G., Pasciuto T., Fanfani F., Gallotta V. et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850) // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2020. — V. 11. — P. 1657–1664.
42. Ford C.E., Werner B., Hacker N.F., Warton K. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment // *Br. J. Cancer.* — 2020. — V. 123 (1). — P. 9–16. DOI: 10.1038/s41416-020-0875-x
43. Gadelhak B., Tawfik A.M., Saleh G.A., Batouty N.M., Sobh D.M., Hamdy O., Refky B. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery // *Abdominal Radiol. (New York).* — 2019. — V. 44 (6). — P. 2254–2261.
44. Geng Z., Pan X., Xu J., Jia X. Friend and foe: the regulation net-work of ascites components in ovarian cancer progression // *J. Cell. Commun. Signal.* — 2022. DOI: 10.1007/s12079-022-00698-8
45. Ghisoni E., Katsaros D., Maggiorotto F., Aglietta M., Vaira M., De Simone M. et al. A predictive score for optimal cytoreduction at interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer: a two- centers experience // *J. Ovarian Res.* — 2018. — V. 11. — P. 1–7.
46. Hodge C., Badgwell B.D. Palliation of malignant ascites // *J. Surg. Oncol.* — 2019. — V. 120 (1). — P. 67–73. DOI: 10.1002/jso.25453
47. Höhn A.K. et al. Neue FIGO-klassifikation des ovarial-, tuben und primären // *Peritoneal Karzinoms Pathologe.* — 2014. — № 35. — P. 322–326.
48. Hynninen J., Kempainen J., Lavonius M., Virtanen J., Matomäki J., Oksa S. et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — V. 131. — P. 389–394.
49. Janco J.M. et al. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — № 138. — P. 70–77.

50. Javadi S., Ganeshan D.M., Qayyum A., Iyer R.B., Bho-sale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system and the role of imaging // *AJR. Am. J. Roentgenol.* — 2016. — V. 206 (6). — P. 1351–1360.
51. Jiang R., Zhu J., Kim J.W., Liu J., Kato K., Kim H.S. et al. Study of upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with stage IIIC and IV ovarian cancer, SGOG SUNNY (SOC-2) trial concept // *J. Gynecol. Oncol.* — 2020. — V. 31 (5). — P. e86.
52. Kang S., Kim T.-J., Nam B.-H., Seo S.-S., Kim B.-G., Bae D.-S. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta analysis // *J. Surg. Oncol.* — 2010. — V. 101 (1). — P. 13–17.
53. Kang S. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence? // *Lancet.* — 2015. — V. 386. — P. 223–224.
54. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). — M., 2015. — 250 p.
55. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open label, randomised, controlled, non-inferiority trial // *Lancet.* — 2015. — V. 386 (9990). — P. 249–257.
56. Kim H.J. et al. Surgical outcome prediction in patients with advanced ovarian cancer using computed tomography scans and intraoperative findings // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* — 2014. — № 53. — P. 343–347.
57. Kim S.R., Kotsopoulos J., Sun P., Bernardini M.Q., Laframboise S., Ferguson S.E. et al. The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of cytoreductive surgery on 10-year survival from advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2021. — V. 153. — P. 417–423.
58. Kitajima K., Tanaka U., Ueno Y., Maeda T., Suenaga Y., Takahashi S. et al. Role of diffusion weighted imaging and contrast-enhanced MRI in the evaluation of intrapelvic recurrence of gynecological malignant tumor // *PLOS One.* — 2015. — V. 10 (1). — P. 1–11.
59. Laghi A., Bellini D., Rengo M., Accarpio F., Caruso D., Biacchi D. et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta analysis // *La Radiologia Medica.* — 2017. — V. 22 (1). — P. 1–15.
60. Lee Y.J., Chung Y.S., Lee J.Y., Nam E.J., Kim S.W., Kim Y.T., Kim S. Role of diagnostic laparoscopy in deciding primary treatment in advanced stage ovarian cancer // *J. Gynecol. Oncol.* — 2023. — V. 34 (2). — P. e17.
61. Lim D., Do Y., Kwon B.S. et al. Angiogenesis and vasculoenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer // *BMB Rep.* — 2020. — V. 53 (6). — P. 291–298. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.6.060
62. Llueca A., Serra A., Rivadulla I., Gomez L., Escrig J. and MUAPOS working group (Multidisciplinary unit of abdominal pelvic oncology surgery). Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index // *World J. Surg. Oncol.* — 2018. — V. 16. — P. 37.
63. Loret N., Denys H., Tummers P., Berx G. The role of epithelial-to-mesenchymal plasticity in ovarian cancer progression and therapy resistance // *Cancers (Basel).* — 2019. — V. 11 (6). — P. 838. DOI: 10.3390/cancers11060838
64. Low R.N., Barone R.M., Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015. — V. 22 (5). — P. 1708–1715.
65. Lyons Y.A., Reyes H.D., McDonald M.E., Newton A., Devor E., Bender D.P. et al. Interval debulking surgery is not worth the wait: a National Cancer Database study comparing primary cytoreductive surgery versus neoadjuvant chemotherapy // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2020. — V. 30 (6). — P. 845–852.
66. Mahmood R.D., Morgan R.D., Edmondson R.J., Clamp A.R., Jayson G. C. First-line management of advanced high-grade serous ovarian cancer // *Curr. Oncol. Rep.* — 2020. — V. 22. — P. 64.
67. MacKintosh M.L. et al. CT scan does not predict optimal debulking in stage III–IV epithelial ovarian cancer: a multicentre validation study // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2014. — № 34. — P. 424–428.
68. Mayani H., Chávez-González A., Vázquez-Santillan K. et al. Cancer stem cells: biology and therapeutic implications // *Arch. Med. Res.* — 2022. — V. 53 (8). — P. 770–784. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.11.012
69. Medina-Franco H., Gonzalez R.C., Lamberton-Hinojosa F., Fimbres-Morales A., Vargas-Siordia J.-C. Neoadjuvant chemotherapy increases R0 cytoreduction rate but does not improve final outcome in advanced epithelial ovarian cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2017. — V. 24 (5). — P. 1330–1335.
70. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Tykarski A., Książek K. The peritoneal «soil» for a cancerous «seed»: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2018. — V. 75 (3). — P. 509–525. DOI: 10.1007/s00018-017-2663-1
71. Michielsen K., Vergote I., Op de Beeck K., Amant F., Leunen K., Moerman P. et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG PET/CT // *Eur. Radiol.* — 2014. — V. 24 (4). — P. 889–901.
72. Nanki Y., Chiyoda T., Hirasawa A. et al. Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing // *Sci. Rep.* — 2020. — V. 10 (1). — P. 12581. DOI: 10.1038/s41598-020-69488-9

73. Narod S.A., Kotsopoulos J., Rosen B., Fan I., Moody J., McLaughlin J.R., Risch H. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — V. 140 (1). — P. 42–47.
74. Nishio S., Ushijima K. Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer // *Japanese J. Clin. Oncol.* — 2020. — V. 7 (4). — P. 379–380.
75. Paullin T., Powell C., Menzie C. et al. Spheroid growth in ovarian cancer alters transcriptome responses for stress pathways and epigenetic responses // *PLoS-One.* — 2017. — V. 12 (8). e0182930. DOI: 10.1371/journal.pone.0182930
76. Paunovic V. et al. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting optimal cytoreductive therapy in patients with advanced ovarian cancer // *J. BUON.* — 2017. — № 22. — P. 29–33.
77. Piché A. Malignant peritoneal effusion acting as a tumor environment in ovarian cancer progression: Impact and significance // *World J. Clin. Oncol.* — 2018. — V. 9 (8). — P. 167–171. DOI: 10.5306/wjco.v9.i8.167
78. Pelissier A. et al. Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer // *J. Ovarian Res.* — 2016. — № 9. — P. 61.
79. Petrillo M. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — № 139. — P. 5–9.
80. Prat Jaime and FIGO Committee on Gynecologic. Oncology FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication // *J. Gynecol. Oncol.* — 2015. — № 26. — P. 87–89.
81. Rickard B.P., Conrad C., Sorrin A.J. et al. Malignant ascites in ovarian cancer: cellular, acellular, and biophysical determinants of molecular characteristics and therapy response // *Cancers (Basel).* — 2021. — V. 13 (17). — P. 4318. DOI: 10.3390/cancers13174318
82. Ritch S.J., Telleria C.M. The transcoelomic ecosystem and epithelial ovarian cancer dissemination // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2022. — V. 13. 886533. DOI: 10.3389/fendo.2022.886533
83. Rosendahl M., Harter P., Bjørn S.F., Høgdal C. Specific regions, rather than the entire peritoneal carcinosis index, are predictive of complete resection and 137 survivals in advanced epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2018. — V. 28 (2). — P. 316–322.
84. Rockall A.G. Diffusion weighted MRI in ovarian cancer // *Curr. Opin. Oncol.* — 2014. — № 26. — P. 529–535.
85. Roy L., Cowden Dahl K.D. Can stemness and chemoresistance be therapeutically targeted via signaling pathways in ovarian cancer? // *Cancers (Basel).* — 2018. — V. 10 (8). — P. 241. DOI: 10.3390/cancers10080241
86. Roy L., Bobbs A., Sattler R. et al. CD133 promotes adhesion to the ovarian cancer metastatic niche // *Cancer Growth Metastasis.* — 2018. — V. 11. 1179064418767882. DOI: 10.1177/1179064418767882
87. Rutten M.J. et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: a randomized controlled trial // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — № 35. — P. 613–621.
88. Rutten M.J. et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer // *Cochrane Database System. Rev.* — 2014. — № CD009786.
89. Savinova A.R., Gataullin I.G. The clinical significance of CA125 in the diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer // *Prakticheskaya meditsina.* — 2016. — № 1. — P. 45–52.
90. Seer.cancer.gov [Internet]. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer [cited 25 Mar 2019]. <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
91. Seward S.M., Winer I. Primary Debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma // *Cancer Metastasis Rev.* — 2015.
92. Shen Y., Li L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer // *Tumour Biol.* — 2016. — № 37. — P. 14765–14772.
93. Son H.M. et al. Prediction of suboptimal resection in advanced ovarian cancer based on clinical and CT parameters // *Acta Radiol.* — 2017. — № 58. — P. 498–504.
94. Stoeckle E. et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxanebased chemotherapy and late interval debulking surgery // *Ann. Surg. Oncol.* — 2014. — № 21. — P. 629–636.
95. Stoeckle E. et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2011. — № 159. — P. 407–412.
96. Suidan R.S. et al. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2017. — № 145. — P. 27–31.
97. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — V. 71 (3). — P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
98. Takashi O. et al. Comparison of survival between upfront primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III[Text] / IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602 // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — V. 36. — P. 5500.

99. Tanner E.J. et al. Splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — V. 128. — P. 28–33.
100. Tang Z. Usefulness of human epididymis protein 4 in predicting cytoreductive surgical outcomes for advanced ovarian tubal and peritoneal carcinoma // *Chin. J. Cancer Res.* — 2015. — № 27. — P. 309–317.
101. Thabet A. et al. Image-guided ovarian mass biopsy: efficacy and safety // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2014. — № 25. — P. 1922–1927.
102. Tayama S., Motohara T., Narantuya D. et al. The impact of EpCAM expression on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer // *Oncotarget.* — 2017. — V. 8 (27). — P. 44312–44325.
DOI: 10.18632/oncotarget.17871
103. Thomassin-Naggara I. et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study // *Eur. Radiol.* — 2012. — № 22. — P. 738–745.
104. Van Meurs H.S. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIc or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial // *Eur. J. Cancer.* — 2013. — № 49. — P. 3191–3201.
105. Vergote I. et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer // *Eur. J. Cancer.* — 2011. — № 47. — P. 88–92.
106. Vergote I. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — № 128. — P. 6–11.
107. Vargas H. et al. Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery // *Eur. Radiol.* — 2015. — № 25. — P. 3348–3353
108. Wang Y., Yang B., Zhao J. et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by bone morphogenetic protein 9 hinders cisplatin efficacy in ovarian cancer cells // *Mol. Med. Rep.* — 2019. — V. 19 (3). — P. 1501–1508. DOI: 10.3892/mmr.2019.9814
109. Worzfeld T., Finkernagel F., Reinartz S. et al. Proteotranscriptomics reveal signaling networks in the ovarian cancer microenvironment // *Mol. Cell. Proteomics.* — 2018. — V. 17 (2). 270289.
DOI: 10.1074/mcp.RA117.000400
110. Wilkinson N. Pathology of the ovary, fallopian tube and peritoneum. — London: Springer-Verlag, 2014. — 345 p.
111. Zhu Q., Wu X., Wang X. Differential distribution of tumor-associated macrophages and Treg/Th17 cells in the progression of malignant and benign epithelial ovarian tumors // *Oncol. Lett.* — 2017. — № 13. — P. 159–166.
112. Xia Y., Wei X., Gong H., Ni Y. Aldehyde dehydrogenase serves as a biomarker for worse survival profiles in ovarian cancer patients: an updated meta-analysis // *BMC Woman's Health.* — 2018. — V. 18 (1). — P. 199.
DOI: 10.1186/s12905-018-0686-x

© И.В. Асфандиярова, Л.М. Кутлияров, В.С. Щекин, А.О. Власова, 2025

УДК • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-106-113

РОЛЬ ВАКЦИН В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ОТ БЦЖ ДО ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ СТРАТЕГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В. Асфандиярова, Л.М. Кутлияров, В.С. Щекин, А.О. Власова

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава РФ, Уфа

ROLE OF VACCINES IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF BLADDER CANCER: FROM BCG TO PERSONALIZED STRATEGIES (LITERATURE REVIEW)

I.V. Asfandiyarova, L.M. Kutliyarov, V.S. Shchekin, A.O. Vlasova

Bashkir State Medical University, Ufa

Асфандиярова И.В. — научный ординатор, врач-ординатор кафедры сестринского дела и паллиативной помощи 450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: i.asfan@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2760-7454
Кутлияров Л.М. — к.м.н., врач-уролог, онколог, доцент кафедры урологии и онкологии 450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: kutliyarovlm01@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4978-8455
Щекин В.С. — заведующий лабораторией морфологии института фундаментальной медицины, ассистент кафедры патологической анатомии 450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: vsshchelin@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2202-7071
Власова А.О. — м.н.с. лаборатории морфологии института фундаментальной медицины 450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: vlasovaangelina@mail.ru, ORCID: 0009-0002-1818-5077
Asfandiyarova I.V. — research resident, resident physician of the Department of Nursing and Palliative Care Lenin St., 3, Ufa, 450008, Russian Federation, tel.: +7-951-989-99-93, e-mail: i.asfan@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2760-7454
Kutliyarov L.M. — PhD, urologist, oncologist, associate professor of the Department of Urology and Oncology Lenin St., 3, Ufa, 450008, Russian Federation, e-mail: kutliyarovlm01@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4978-8455
Shchekin V.S. — head of the morphology laboratory of the Institute of Fundamental Medicine, assistant of the Department of Pathological Anatomy Lenin St., 3, Ufa, 450008, Russian Federation, e-mail: vsshchelin@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2202-7071
Vlasova A.O. — junior researcher of the morphology laboratory of the Institute of Fundamental Medicine Lenin St., 3, Ufa, 450008, Russian Federation, e-mail: vlasovaangelina@mail.ru, ORCID: 0009-0002-1818-5077

Реферат. В статье представлен обзор актуальных литературных данных, посвященных применению вакцин в лечении рака мочевого пузыря (РМП). Рассматриваются современные представления об эпидемиологии и факторах риска РМП, а также механизмы действия противоопухолевых вакцин, направленных на активацию специфического иммунного ответа против опухолевых клеток. Проанализированы результаты доклинических и клинических исследований различных типов вакцин, включая БЦЖ, пептидные и клеточные платформы. Обсуждаются преимущества и ограничения вакцинной терапии, ее место в существующих схемах лечения, а также перспективы интеграции в персонализированную онкологическую практику. Полученные данные указывают на высокий потенциал развития применения вакцин в лечении РМП для повышения эффективности терапии и улучшения прогноза, повышения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, противораковая вакцина, вакцина на основе пептидов, вакцина на основе дендритных клеток, вакцина на основе вирусов, вакцина на основе РНК, вакцина на основе ДНК.

Abstract. The article presents an overview of current literature data on the use of vaccines in the treatment of bladder cancer (BC). It considers current concepts of the epidemiology and risk factors of BC, as well as the mechanisms of antitumor vaccines' action aimed at activating a specific immune response against tumor cells. The results of preclinical and clinical studies of various types of vaccines, including BCG, peptide and cellular platforms, are analyzed. The advantages and limitations of vaccine therapy are discussed, as well as its place in existing treatment regimens and the prospects for integration into personalized oncology treatment. The data obtained indicate a high potential of vaccines in BC treatment to increase the therapy effectiveness and improve the prognosis and the patients' quality of life.

Key words: bladder cancer, cancer vaccine, peptide-based vaccine, dendritic cell-based vaccine, virus-based vaccine, RNA-based vaccine, DNA-based vaccine.

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований мочевыводящих путей и является одним из самых часто встречающихся видов рака в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется более 600 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря, что делает его одной из ведущих причин заболеваемости и смертности от рака среди мужчин и женщин. Рост заболеваемости раком мочевого пузыря за 2013–2023 г. составил 23,8%, смертность в этом же периоде снизилась с 5,9 до 3,9%, но остается значимой [1]. В 2023 г. В структуре онкологических заболеваний РМП занимает 9 место среди мужчин и 18 среди женщин. Среди мужчин заболеваемость за 2023 г. регистрируется на уровне 12,08 на 100 тыс., среди женщин — 2,17 на 100 тыс. населения [2]. Современный стандарт лечения рака мочевого пузыря включает хирургическое вмешательство (трансуретральные резекции, цистэктомия), системную химиотерапию и лучевую терапию (тримодальный / мультимодальный подход) [3]. Традиционные методы лечения, включая хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию, имеют свои ограничения, такие как высокий риск рецидива и значительные побочные эффекты [4]. В этом контексте возникает необходимость разработки новых, более эффективных и безопасных методов лечения.

Этиология рака мочевого пузыря (РМП) многофакторна: основными причинами признаны курение, воздействие химических веществ, радиация, лекарственные препараты и инфекции [5]. До 18% онкологических заболеваний в мире связаны с инфекционными агентами [5], при этом хронические воспаления и вирусные инфекции могут способствовать канцерогенезу [6–8].

Вирусная природа некоторых форм РМП обсуждается в контексте разработки таргетных вакцин. Наиболее изучены вирус папил-

ломы человека (ВПЧ), полиомавирусы, вирус простого герпеса, ЦМВ и Эпштейна — Барра [9–20]. ВПЧ и другие вирусы могут участвовать в опухолевой трансформации уротелия, особенно у пациентов с иммунодефицитом [16–18]. Некоторые из них рассматриваются как потенциальные цели для онколитических и профилактических вакцин [14, 19].

Развитие молекулярных технологий и иммунобиологических подходов открывает путь к созданию новых персонализированных стратегий, направленных как на предотвращение вирусной инфекции, так и на непосредственную противоопухолевую активность.

Для подготовки статьи проведен целенаправленный поиск литературы в базах PubMed, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov и eLIBRARY.ru за 2010–2025 гг. Поисковые запросы включали термины, связанные с раком мочевого пузыря и вакцинами. В обзор включались оригинальные исследования, систематические обзоры, клинические рекомендации и доклинические работы, соответствующие критериям релевантности, научной новизны и доказательной значимости. Отбор проводился вручную с учетом принципов PRISMA.

Применение вакцин в лечении рака мочевого пузыря

Понимание этиологии рака мочевого пузыря (РМП), включая вирусные факторы, открывает перспективы для профилактики и лечения, в том числе с использованием вакцинной терапии [5–20]. Вакцины стимулируют иммунную систему к уничтожению опухолевых клеток и предупреждению рецидива. Они классифицируются по механизму действия: БЦЖ-вакцина (*Bacillus Calmette-Guérin*), пептидные, мРНК-, ДНК-вакцины, вакцины на основе дендритных клеток и вирусных векторов.

БЦЖ-терапия

БЦЖ остается «золотым стандартом» терапии немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП),

снижая риск рецидива и прогрессии после трансуретральной резекции [21, 22]. Ее действие основано на активации иммунных клеток — Т-лимфоцитов, макрофагов, NK-клеток и развитии локального воспалительного ответа [22]. Сравнительные исследования показали преимущество БЦЖ перед химиотерапией (митомин С) в снижении рецидивов [23], при этом оптимизированные схемы (снижение дозировки и частоты введения) улучшают переносимость [24].

Перспективным направлением является разработка рекомбинантных штаммов, таких как rBCG-S1PT, обладающих усиленной иммуногенностью [25, 26]. Выявлена роль $\gamma\delta$ -Т-клеток (особенно V δ 2-подмножества), коррелирующих с лучшими клиническими исходами. Их активация может усиливаться с помощью золедроновой кислоты, а уровень циркулирующих $\gamma\delta$ -Т-клеток рассматривается как потенциальный биомаркер эффективности лечения [27, 28].

Комбинация БЦЖ с ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1/PD-L1) демонстрирует эффективность при НМИРМП и мышечно-инвазивном РМП [29]. Также андрогенная терапия потенцирует иммунный ответ БЦЖ и PD-1-блокаторов [30]. Для пациентов, резистентных к БЦЖ, изучается внутрипузырное введение гемцитабина и доцетаксела (Gem/Dose), показавшее эффективность, сопоставимую с БЦЖ + интерферон. Дополнительно применяется математическое моделирование для персонализации терапии [31].

Несмотря на высокую эффективность, БЦЖ-терапия может вызывать побочные эффекты, включая инфекции и дизурию. Для повышения безопасности разрабатываются новые схемы введения и штаммы [24, 28]. Главной задачей остается преодоление устойчивости опухоли и подбор индивидуального подхода с учетом прогностических биомаркеров [28, 29]. Продолжается исследование таргетных и антитело-конъюгированных препаратов, а также комбинированных стратегий [29].

Клеточные вакцины

Клеточная вакцина — метод доставки опухолеассоциированных антигенов (ТАА) с использованием опухолевых клеток или иммунных клеток пациента, нагруженных специфическими антигенами [32, 33]. Особенно перспективна иммунотерапия на основе дендритных клеток (ДК), которые способны захватывать экзогенные антигены, мигрировать в лимфатические узлы, созревать и презентовать антигены Т-клеткам вместе с ко-стимулирующими сигналами, что активирует адаптивный иммунный ответ. В 2001 г. Nishiyama и соавт. разработали аутологичные дендритные клетки, нагруженные опухолевым антигеном MAGE-3, экспрессируемым при прогрессирующем раке молочной железы и некоторых формах рака мочевого пузыря. Эти клетки вызвали специфический цитотоксический Т-клеточный ответ против опухолевой линии, экспрессирующей MAGE-3 [34].

Естественные киллерные (NK) клетки как элементы врожденного иммунитета способны непосредственно распознавать и уничтожать опухолевые клетки с помощью гранзимов, перфорина и индукции апоптоза. При изменении баланса сигналов на опухолевых клетках NK-клетки активируются и вызывают их лизис [35]. Основными проблемами применения аутологичных NK-клеток являются ограниченное количество функциональных клеток и низкая эффективность из-за сниженной экспрессии активирующего рецептора NKG2D. Для решения этих проблем создаются аллогенные NK-клетки с усиленной активностью — так называемые t-haNK. Эти клетки, полученные из линии NK-92 и модифицированные для экспрессии высокоаффинного CD16, IL-2 и химерного антигенного рецептора (CAR), специфичного к PD-L1, успешно лизировали различные линии раковых клеток, включая урогенитальные, и подавляли рост опухолей мочевого пузыря у мышей [36]. Данные результаты открывают перспективы для дальнейшего клинического развития аллогенной NK-иммунотерапии.

Генетическая модификация Т-клеток с помощью Т-клеточных рецепторов (TCR) или химерных антигенных рецепторов (CAR) позволяет направлять эффекторные клетки на специфические опухолевые антигены [37]. Для этого Т-клетки выделяют из крови пациента, активируют в культуре и трансфицируют вирусными векторами, создавая устойчивые популяции для последующего введения пациенту после лимфодепрессивной химиотерапии [33]. В клинических испытаниях CAR-Т-клетки, направленные против фолатного рецептора альфа (FR α) и простат-специфического мембранного антигена (PSMA), показали потенциал при лечении рака мочевого пузыря. PSMA и FR α значимо сверхэкспрессированы в опухолевой ткани, что делает их перспективными мишенями [38, 39]. CAR-Т терапия может стать эффективным решением для пациентов с тяжелыми и метастатическими формами рака мочевого пузыря, несмотря на существующие вызовы, требующие дальнейших исследований.

Пептидные вакцины

Пептидные вакцины стимулируют иммунный ответ против опухолевых антигенов, полученных из мутировавших или сверхэкспрессирующих белков раковых клеток, что позволяет цитотоксическим Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать опухолевые клетки [40]. В работе Liu D. и соавт. отмечается, что, несмотря на перспективность пептидных вакцин в онкоиммунотерапии, лишь одна из них — Sipuleucel-T для рака предстательной железы получила одобрение FDA, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований [40].

Рандомизированное исследование II фазы оценивало эффективность персонализированной пептидной вакцины у 80 пациентов с прогрессирующим раком мочевого пузыря после химиотерапии на основе платины. Пациенты получали либо пептидную вакцину с поддерживающей терапией, либо только поддерживающую терапию. Результаты

показали значительное улучшение общей выживаемости (7,9 против 4,1 мес.) у группы с вакциной при хорошей переносимости и низкой токсичности, что важно для сохранения качества жизни во время лечения [41].

Jahangirian E. и соавт. описали мультиэпитопную пептидную вакцину, разработанную с помощью иммуноинформатики и включающую антигены BLCAP, PRAM и BAGE4. Вакцина вызывала одновременно гуморальный и клеточный иммунный ответ за счет активации как цитотоксических Т-клеток (через MHC I), так и Т-хелперов (через MHC II), что важно для эффективного противоопухолевого иммунитета [42].

Dang Y. и соавт. разработали моно- и полипептидную вакцину BLADVAC на основе антигенов CDC20, TOP2A, CCNB2, CDK1 и CEP55, выявленных при раке мочевого пузыря. В экспериментах на мышах эти вакцины вызывали сильные антиген-специфические Th1-реакции и значительно замедляли рост опухолей, подтверждая их потенциал в стимулировании иммунитета против опухоли [43].

Систематический анализ научных данных также указывает на ограничения пептидных вакцин из-за механизмов иммунного уклонения опухолей, таких как подавление презентации антигенов и повышение иммунной толерантности, что снижает эффективность данной терапии [40–43].

мРНК- и ДНК-вакцины

Пептидные вакцины содержат синтетические эпитопы опухолевых антигенов, что позволяет индуцировать MHC-I/II-зависимый иммунный ответ и направлять цитотоксические CD8⁺ и вспомогательные CD4⁺ Т-лимфоциты на распознавание и уничтожение опухолевых клеток [40]. По обзору Liu D. и соавт., несмотря на обширные доклинические данные, на сегодняшний день FDA одобрила лишь одну пептидную вакцину (Sipuleucel T) для рака предстательной железы, что подчеркивает необходимость дальнейших клинических исследований [40].

В открытом рандомизированном исследовании II фазы 80 пациентов с прогрессирующим РМП после платиновой химиотерапии получали либо персонализированную пептидную вакцину в сочетании с поддерживающей терапией, либо только поддержку. Медиана общей выживаемости составила 7,9 мес. в группе с вакциной против 4,1 мес. в контроле при хорошей переносимости и отсутствии серьезных АЭ [41].

Jahangirian E. и соавт. разработали мультиэпитопную вакцину, включающую антигены BLCAP, PRAM и BAGE4. В доклинических моделях она вызывала одновременно гуморальный (Th2) и клеточный (Th1/CTL) ответы, что критично для устойчивого противоопухолевого эффекта [42].

Dang Y. И соавт. описали моно- и полипептидные вакцины BLADVAC на основе CDC20, TOP2A, CCNB2, CDK1 и CEP55. У мышей эти вакцины индуцировали сильные Th1-реакции и значительно замедляли рост опухолей [43].

Вместе с тем опухоли могут уклоняться от распознавания путем подавления презентации антигенов и повышения иммунной толерантности, что остается серьезным ограничением пептидных вакцин [40–43].

Вакцины на основе ДНК способны активировать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, а также являются высоко селективными и безопасными. Основное беспокойство вызывает редкий, но потенциальный риск встраивания ДНК в геном с последующей активацией онкогенов [32, 48].

Вакцины, использующие вирусные векторы для доставки антигенов

В качестве многообещающего инструмента для доставки генов при лечении онкологии, в том числе и рака мочевого пузыря, были разработаны вирусные векторы, обеспечивающие безопасность и эффективность доставки в опухолевые клетки. Поскольку мочевой пузырь является закрытым органом, введение вирусных векторов

может привести к таргетному лечению нужной мишени, чего невозможно добиться при системном применении различных препаратов [48, 49].

Основным препятствием для вирусной генной терапии в контексте рака мочевого пузыря был слой гликозаминогликанов (GAG), который защищает поверхность уротелиальных клеток от вирусной инфекции и препятствует эффективной трансдукции [50]. Для решения данной проблемы Connor R.J. с соавт. определили полиамиды, которые обеспечивают эффективную вирусную трансдукцию *in vivo* [51]. Различные последующие модификации привели к созданию Syn-3, который обеспечивал повышенную эффективность *in vivo* трансдукции в мочевом пузыре и обладал благоприятным профилем безопасности [50].

В 2004 г. Benedict W.F. с соавт. объединили аденовирусный интерферон с Syn3 и провели внутривузырную инстилляцию у мышей, что привело к повышению уровня интерферона в моче как минимум на семь дней, в то время как при внутривузырной инстилляцией только белка рекомбинантного человеческого интерферона (rIFN) интерферон сохранялся в моче только 12 ч. Регрессия меченых GFP опухолевых клеток была обнаружена после 1-часовой обработки rAd-IFN/Syn-3, при этом цитотоксического воздействия на нормальные ткани не наблюдалось. Даже клеточные линии опухоли мочевого пузыря, ранее не реагировавшие на лечение rIFNα, продемонстрировали цитотоксический эффект *in vitro* и *in vivo* [52].

Заключение

Различные типы противоопухолевых вакцин отличаются механизмами действия, степенью иммуногенности, безопасностью и технологическими ограничениями. Наиболее перспективными в настоящее время считаются мРНК- и вирусные векторные вакцины благодаря высокой специфичности, способности вызывать мощный клеточный и гуморальный

иммунный ответы, а также возможностям для модификации и доставки персонализированной информации. Однако их клиническое применение требует решения задач, связанных с безопасной доставкой и контролем побочных эффектов. Пептидные вакцины обладают высоким потенциалом для персонализации, что позволяет адаптировать терапию под иммунный профиль пациента, но при этом они часто уступают в иммуногенности. ДНК-вакцины и БЦЖ продемонстрировали эффективность в отдельных клинических сценариях, отличаясь стабильностью и простотой производства, однако связаны с рисками генетической интеграции или выраженной токсичностью.

Выбор оптимального типа вакцины должен основываться на соотношении между биологическими характеристиками опухоли, стадией заболевания и индивидуальными особенностями иммунного ответа пациента. Таким образом, стратегия иммунотерапии требует комплексного и персонализированного подхода.

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в области иммунотерапии злокачественных опухолей. Противораковые вакцины рассматриваются как перспективный терапевтический ин-

струмент, обеспечивающий не только специфическую стимуляцию иммунного ответа, но и формирование иммунной памяти, способной обеспечивать долговременный контроль над опухолью. Разработка эффективных вакцин требует учета предыдущих неудач, выбора оптимальных опухолевых антигенов, совершенствования систем доставки и адъювантов, а также преодоления иммуносупрессивной микросреды опухоли. Эти подходы в совокупности способны повысить клиническую эффективность вакцин.

В оптимальной клинической модели противоопухолевые вакцины должны способствовать полной элиминации остаточных опухолевых клеток после хирургического вмешательства, тормозить прогрессирование злокачественного процесса, обеспечивать сохранение удовлетворительного качества жизни пациента и предотвращать развитие рецидивов за счет индукции стойкой и функционально активной иммунной памяти.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. — 2024. — 262 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. — 2024. — 276 с.
3. Chang S.S., Bochner B.H., Chou R. et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline // J. Urol. — 2017. — V. 198 (3). — P. 552–559. DOI: 10.1016/j.juro.2017.09.002
4. Compérat E., Amin M.B., Cathomas R. et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments // Lancet. — 2022. — V. 400 (10364). — P. 1712–1721. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01188-6
5. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // Nature. — 2002. — V. 420 (6917). — P. 860–867. DOI: 10.1038/nature01322
6. Kawanishi S., Hiraku Y. Oxidative and nitrative DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference to inflammation // Antioxid Redox Signal. — 2006. — V. 8 (5–6). — P. 1047–1058. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1047
7. Murata M., Thanan R., Ma N. et al. Role of nitrative and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis // J. Biomed. Biotechnol. — 2012. — V. 2012 (1). 623019. DOI: 10.1155/2012/623019
8. De Martel C., Georges D., Bray F. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide

- incidence analysis // *Lancet Glob. Health.* — 2020. — V. 8 (2). — P. e180—e190.
DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
9. Косова И.В., Лоран О.Б., Сияякова Л.А. и др. Иммуногистохимические аспекты рака мочевого пузыря на фоне вирусной инфекции // *Онкоурология.* — 2018. — № 2. — С. 142–154.
DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-142-154
10. Panagiotakis G.I., Papadogianni D., Chatziioannou M.N. et al. Association of human herpes, papilloma and polyoma virus families with bladder cancer // *Tumor Biology.* — 2013. — V. 34 (1). — P. 71–79.
DOI: 10.1007/s13277-012-0512-2
11. Saeed Na-Haah, Shakir I.W., Sabah R. Cytomegalovirus correlation with bladder cancer patients by using insitu hybridization technique in Baghdad city // *Int. J. Pharm. Tech. Res.* — 2016. — V. 9 (7). — P. 218–225.
12. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J.Jr. The story of human cytomegalovirus and cancer increasing evidence and open questions // *Neoplasia.* — 2009. — V. 11 (1). — P. 1–9. DOI: 10.1593/neo.81178
13. Лоран О.Б., Сияякова Л.А., Гундорова Л.В. и др. Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2015. — № 3. — С. 32–37.
14. Rangsitratkul C., Lawson C., Bernier-Godon F. et al. Intravesical immunotherapy with a GM-CSF armed oncolytic vesicular stomatitis virus improves outcome in bladder cancer // *Mol. Ther. Oncol.* — 2022. — V. 24. — P. 507–521.
15. Yao X., Xu Z., Duan C. et al. Role of human papillomavirus and associated viruses in bladder cancer: An updated review // *J. Med. Virol.* — 2023. — V. 95 (9). e29088. DOI: 10.1002/jmv.29088
16. Golovina D.A., Ermilova V.D., Khachatryan V.A. et al. HPV-status of bladder cancer, morphological characteristics of tumor and clinical features of the disease // *Oncourology.* — 2014. — V. 1. — P. 35–38.
17. Griffiths T.R., Mellon J.K. Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer // *BJU international.* — 2000. — V. 85 (2). — P. 211–217.
18. Sun J.X., Xu J.Z., Liu C.Q. et al. The association between human papillomavirus and bladder cancer: Evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization // *J. Med. Virol.* — 2023. — V. 95 (1). e28208. DOI: 10.1002/jmv.28208
19. Joo K.J., Li H., Zhang X. et al. Therapeutic effect on bladder cancer with a conditionally replicating oncolytic virus derived from type II herpes simplex virus // *Bladder Cancer.* — 2015. — V. 1 (1). — P. 81–90.
DOI: 10.3233/BLC-150013
20. Starrett G.J., Yu K., Golubeva Y. et al. Evidence for virus-mediated oncogenesis in bladder cancers arising in solid organ transplant recipients // *Elife.* — 2023. — V. 12. e82690. DOI: 10.7554/elife.82690
21. Alexandroff A.B., Nicholson S., Patel P.M. et al. Recent advances in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in bladder cancer // *Immunotherapy.* — 2010. — V. 2 (4). — P. 551–560. DOI: 10.2217/imt.10.32
22. Sayour E., Mendez-Gomez H., Mitchell D. Cancer vaccine immunotherapy with rna-loaded liposomes // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — V. 19 (10). — P. 2890.
DOI: 10.3390/ijms19102890
23. cillus Calmette — Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials // *BJU International.* — 2004. — V. 93 (4). — P. 485–490.
24. Nouhaud F.X., Rigaud J., Saint F. et al. Final results of the phase III URO-BCG 4 multicenter study: efficacy and tolerance of one-third dose BCG maintenance in nonmuscle invasive bladder cancer // *Anti-Cancer Drugs.* — 2017. — V. 28 (3). — P. 335–340.
DOI: 10.1097/CAD.000
25. Rodriguez D., Goulart C., Pagliarone A.C. et al. In vitro evidence of human immune responsiveness shows the improved potential of a recombinant BCG strain for bladder cancer treatment // *Front. Immunol.* — 2019. V. 10. — P. 1460. DOI: <https://doi.org/10.3389/fi>
26. Andrade P.M., Chade D.C., Borra R.C. et al. The therapeutic potential of recombinant BCG expressing the antigen S1PT in the intravesical treatment of bladder cancer // *Urol. Oncol.: Semin. Original Invest.* — 2010. — V. 28 (5). — P. 520–525.
27. Nguyen S., Chevalier M.F., Benmerzoug S. et al. Vδ2 T cells are associated with favorable clinical outcomes in patients with bladder cancer and their tumor reactivity can be boosted by BCG and zoledronate treatments // *J. Immunother. Cancer.* — 2022.
28. Larsen E.S., Joensen U.N., Poulsen A.M. et al. Bacillus Calmette — Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections // *Apmis.* — 2020. — V. 128 (2). — P. 92–103.
29. Khalili N., Khalili N., Rezaei N. Immunotherapy in bladder and renal cancers. *Cancer Immunology: Cancer Immunotherapy for Organ-Specific Tumors.* — 2020. — P. 451–474.
30. Besançon M., Gris T., Joncas F.H. et al. Combining antiandrogens with immunotherapy for bladder cancer treatment // *Eur. Urol. Open Sci.* — 2022. — V. 43. — P. 35–44. DOI: 10.1016/j.euros.2022.06.007
31. Guzev E., Halachmi S., Bunimovich-Mendrazitsky S. Additional extension of the mathematical model for BCG immunotherapy of bladder cancer and its validation by auxiliary tool // *Int. J. Nonlinear Sci. Num. Simul.* — 2019. — V. 20 (6).
32. Giudice G.C., Sonpavde G.P. Vaccine approaches to treat urothelial cancer // *Hum. Vac. Immunother.* — 2024. — V. 20 (1). 2379086.
33. Morales L., Paramio J.M. Cell therapies in bladder cancer management // *Int. J. Mol. Sciences.* — 2021. — V. 22 (6). — P. 2818. DOI: 10.3390/ijms22062818
34. Nishiyama T., Tachibana M., Horiguchi Y. et al. Immunotherapy of bladder cancer using autologous dendritic cells pulsed with human lymphocyte antigen-

- A24-specific MAGE-3 peptide // *Clin. Cancer Res.* — 2001. — V. 7. — P. 23–31.
35. Wong Y.N.S., Joshi K., Pule M. et al. Evolving adoptive cellular therapies in urological malignancies // *Lancet Oncol.* — 2017. — V. 18. — P. e341–e353. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30327-3
 36. Fabian K.P., Padget M.R., Donahue R.N. et al. PD-L1 targeting high-affinity NK (t-HaNK) cells induce direct antitumor effects and target suppressive MDSC populations // *J. Immunother. Cancer.* — 2020. — V. 8. e000450. DOI: 10.1136/jitc-2019-000450
 37. Pantuck M., Palaskas N., Drakaki A. Next generation T-cell therapy for genitourinary malignancies, Part A: introduction and current state of the art // *Cancer Treat. Res. Commun.* — 2018. — V. 17. — P. 8–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2018.08>
 38. Schreiber H., Hänze J., Nimphius W. et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) in urothelial cell carcinoma (UCC) is associated with tumor grading and staging // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2020. — V. 146. — P. 305–313. DOI: 10.1007/s00432-01
 39. Yu D.-S., Yan H.-Y., Wu C.-L. Folate receptor expression in bladder cancer and its correlation with tumor behaviors and clinical outcome // *J. Cancer Res. Pract.* — 2017. — V. 4. — P. 130–133. DOI: 10.1016/j.jcrpr.2017.05.001
 40. Gulley J.L., Arlen P.M., Tsang K.Y. et al. Pilot study of vaccination with recombinant cea-Muc-1-Tricom pox-viral-based vaccines in patients with metastatic carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — V. 14 (10). — P. 3060–3069. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-08-0126
 41. Liu D., Liu L., Li X. et al. Advancements and challenges in peptide-based cancer vaccination: a multi-disciplinary perspective // *Vaccines (Basel)*. — 2024. — V. 12 (8). — P. 950. DOI: 10.3390/vaccines12080950
 42. Noguchi M., Matsumoto K., Uemura H. et al. An open-label, randomized phase II trial of personalized peptide vaccination in patients with bladder cancer that progressed after platinum-based chemotherapy // *Clin. Cancer Res.* — 2016. — V. 22 (1). — P. 54–60.
 43. Jahangirian E., Jamal G.A., Nouroozi M. et al. Novel multiepitope vaccine against bladder cancer based on CTL and HTL epitopes for induction of strong immune using immunoinformatics approaches // *Int. J. Peptide Res. Ther.* — 2022.
 44. Dang Y., Corulli L., Rodmaker E. et al. 1177 Identification of and vaccination with antigen specific Th1 selective epitopes in bladder cancer: a step towards a multi-antigen vaccine for bladder cancer prevention. — 2022. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-202>
 45. Wang G., Gao Y., Chen Y. et al. Identification of novel tumor antigens and the immune landscapes of bladder cancer patients for mRNA vaccine development // *Front. Oncol.* — 2022. — V. 12. 921711. DOI: 10.3389/fonc.2022.921711
 46. Zhang X., Zhang Y., Zhao L. et al. Exploitation of tumor antigens and construction of immune subtype classifier for mRNA vaccine development in bladder cancer // *Front. Immunol.* — 2022. — V. 13. 1014638. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1014638
 47. Kong N., Zhang R., Wu G. et al. Intravesical delivery of KDM6A-mRNA via mucoadhesive nanoparticles inhibits the metastasis of bladder cancer // *Proc. Nat. Acad. Sci.* — 2022. — V. 119 (7). e2112696119. DOI: 10.1073/pnas.2112696119
 48. Sarangi R.L., Mishra S., Mahapatra S. Cancer vaccines: a novel revolutionized approach to cancer therapy // *Indian J. Clin. Biochem.* — 2025. — V. 40 (2). — P. 191–200.
 49. Bogen J.P., Grzeschik J., Jakobsen J. et al. Treating bladder cancer: engineering of current and next generation antibody-, fusion protein-, mRNA-, cell- and viral-based therapeutics // *Front. Oncol.* — 2021. — V. 11. — P. 672262. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc>
 50. Duplisea J.J., Mokkapati S., Plote D. et al. The development of interferon-based gene therapy for BCG unresponsive bladder cancer: from bench to bedside // *World J. Urol.* — 2019. — V. 37. — P. 2041–2049. DOI: 10.1007/s00345-018-2553-7
 51. Connor R.J., Engler H., Machemer T. et al. Identification of polyamides that enhance adenovirus-mediated gene expression in the urothelium // *Gene Ther.* — 2001. — V. 8. — P. 41–48. DOI: 10.1038/sj.gt.3301348
 52. Benedict W.F., Tao Z., Kim C.-S. et al. Intravesical Ad-Iflna causes marked regression of human bladder cancer growing orthotopically in nude mice and overcomes resistance to IFN- α protein // *Mol. Ther.* — 2004. — V. 10. — P. 525–532.

© А.А. Исимбаева, С.В. Зинченко, Н.А. Шаназаров, Р.К. Кумисбекова, Б.Т. Жусупова, Б.А. Мусабеков, 2025
УДК 616.994.63–615.33 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-114-120

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Исимбаева¹, С.В. Зинченко², Н.А. Шаназаров³, Р.К. Кумисбекова¹, Б.Т. Жусупова¹, Б.А. Мусабеков¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Астаны, Республика Казахстан

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

³РГП на ПХВ «Больница Управления делами президента Республики Казахстан», Астана, Республика Казахстан

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

А.А. Isimbaeva¹, S.V. Zinchenko², N.A. Shakhnazarov³, R.K. Kumisbekova¹, B.T. Zhusupova¹, B.A. Musabekov¹

¹Multi-profile Medical Center, Astana, Republic of Kazakhstan

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

³Hospital of the Kazakhstan President's office, Astana, Republic of Kazakhstan

Исимбаева А.А. — онколог-химиотерапевт отделения химиотерапии

010000, г. Астана, ул. Манаса, 17, e-mail: aselisimbaeva@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0000-8305-2268

Isimbaeva A.A. — oncologist of the Chemotherapy Department

17 Manas St., Astana, 010000, Republic of Kazakhstan, e-mail: aselisimbaeva@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0000-8305-2268

Реферат. Тройной негативный рак молочной железы (ТНМЖ) представляет собой агрессивный и биологически гетерогенный подтип РМЖ, характеризующийся отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2. В обзоре рассмотрены современные представления о молекулярных особенностях ТНМЖ, включая классификацию Lehmann и Burstein, выделяющую биологически обоснованные подтипы заболевания, отличающиеся по прогнозу и чувствительности к терапии. Обобщены данные ведущих клинических исследований (GeparSixto, KEYNOTE-522, ASCENT, OlympiAD и др.), показавших эффективность современных подходов — химиотерапии, иммунотерапии (ингибиторы PD-1/PD-L1), таргетной терапии (ингибиторы PARP, VEGF) и антитело-лекарственных конъюгатов.

Цель настоящего обзора — представить современные представления о биологических и клинических особенностях трижды негативного рака молочной железы, оценить его молекулярную гетерогенность, терапевтические варианты противоопухолевой терапии, а также представить последние достижения в лечении.

Материал и методы Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, Elibrary, Cochrane Library, NCBI, по ключевым словам: тройной негативный рак молочной железы, биологические типы рака молочной железы, химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия рака молочной железы, вынесенным в заголовок. Включены статьи с 2010 по 2025 г.: метаанализы, клинические исследования, систематические обзоры. Тип статей: систематический обзор, рандомизированное контролируемое исследование, обзор, метаанализ, клиническое исследование. Всего найдено более 50 источников, посвященных изучению противоопухолевой терапии тройного негативного рака молочной железы. В написании обзора использованы данные 31 статей.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, молекулярная классификация, пембролизумаб, PARP-ингибиторы, сацитузумаб говитекан, иммунотерапия, персонализированное лечение.

Abstract. Triple negative breast cancer (TNBC) is an aggressive and biologically heterogeneous subtype of breast cancer with a low expression of estrogen, progesterone, and HER2 receptors. The review examines the current understanding of the TNBC molecular features, including Lehmann and Burstein's classification, which identifies biologically substantiated subtypes of the disease that differ in prognosis and sensitivity to therapy. The data from leading clinical trials (GeparSixto, KEYNOTE-522, ASCENT, OlympiAD, etc.) were summarized, which have shown the effectiveness of modern approaches — chemotherapy, immunotherapy (PD-1/PD-L1 inhibitors), targeted therapy (PARP inhibitors, VEGF), and antibody-drug conjugates.

The purpose is to present current understanding of the biological and clinical features of triple negative breast cancer, to evaluate its molecular heterogeneity, therapeutic options for antitumor therapy, and to present the latest advances in treatment.

Material and methods. Literature search was conducted in the PubMed, Elibrary, Cochrane Library, and NCBI databases, by keywords: triple negative breast cancer, biological types of breast cancer, chemotherapy, immunotherapy, and targeted breast cancer therapy, included in the title. Articles from 2010 to 2025 were included: meta-analyses, clinical studies, and systematic reviews. Article types included systematic reviews, randomized controlled trials, reviews, meta-analyses, and clinical trials. In total, we found more than 50 sources devoted to the antitumor therapy of triple negative breast cancer. The data from 31 articles were used in writing the review.

Key words: triple negative breast cancer, molecular classification, pembrolizumab, PARP inhibitors, sacituzumab govitecan, immunotherapy, personalized treatment.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляется более 2 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ), что делает его наиболее распространенной онкологической патологией среди женщин [1]. Основные молекулярно-биологические подтипы РМЖ включают HR-положительный/HER2-отрицательный, HER2-положительный и тройной негативный [2]. Последний подтип, ТНРМЖ, диагностируется примерно в 15–20% всех случаев и считается наиболее агрессивным и прогностически неблагоприятным вариантом заболевания. Отличительной чертой ТНРМЖ является отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2/neu, что делает невозможным применение гормональной и анти-HER2 терапии. Кроме того, этот подтип часто характеризуется высокой степенью злокачественности (Grade 3), наличием плохо дифференцированных клеток с высоким митотическим индексом и выраженным клеточным атипизмом [3, 4]. На гистологическом уровне ТНРМЖ демонстрирует значительное разнообразие: помимо классической низкодифференцированной протоковой карциномы, встречаются и менее типичные формы, включая дольковый рак, атипичные медуллярные опухоли и редкие морфологические варианты [5]. Заболевание преимущественно поражает женщин молодого возраста и нередко манифестирует стремительным прогрессированием, ранним метастазированием и высоким риском рецидивов в первые три года после лечения [6, 7]. Наиболее частым является метастазирование в головной мозг и легкие.

Продолжительность жизни при метастатическом поражении ЦНС составляет в среднем 26 месяцев — значительно меньше по сравнению с другими подтипами РМЖ [8, 9].

Молекулярная гетерогенность и подтипы ТНРМЖ

Тройной негативный рак молочной железы отличается выраженной биологической и генетической гетерогенностью, что затрудняет как диагностику, так и подбор эффективного лечения. С целью систематизации этого многообразия были предложены различные классификационные подходы, основанные на молекулярном профилировании опухолей.

Одним из первых и наиболее известных подходов является классификация, предложенная Lehmann и соавт., которая выделяет семь молекулярных подтипов ТНРМЖ (табл. 1) [10, 11].

BL1 и BL2 (базальноподобные) — наиболее распространенные формы, встречаются у 50–75% пациентов [11].

IM (иммуномодулирующий) — выраженная иммунная инфильтрация делает данный подтип перспективным для применения иммунотерапии, в частности ингибиторов контрольных точек [12].

M и MSL (мезенхимальные) — характеризуются экспрессией генов, ассоциированных с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT), ангиогенезом и сигнальными путями Rho, Wnt, Notch [13].

LAR (рецепторный) — наблюдается у 10–16% пациентов. Характеризуется активной экспрессией андрогеновых рецепторов и мутациями в гене PIK3CA, встречающимися до 55% случаев [13].

Ретроспективные данные показали, что наилучшие результаты химиотерапии достигаются у пациенток с подтипом BL1, в то время как формы BL2, LAR и M демонстрируют значительно более низкий уровень полного патоморфологического ответа (pCR) [14, 15].

В таблице 1 представлены 7 подтипов ТНРМЖ.

Впоследствии Burstein и соавт. предложили разделить ТНРМЖ на четыре подгруппы на основе биологических признаков (табл. 2) [16, 17].

Все подтипы значительно различаются не только по прогнозу и ответу на химиотерапию, но и по начальным проявлениям и срокам рецидивирования [17].

Таблица 1. Классификация Lehmann и соавт.
Table 1. Classification by Lehmann et al.

Подтип	Основные характеристики	Молекулярные маркеры / мутации
BL1 (базальноподобный 1)	Высокая пролиферация	MYC↑, TP53, PTEN↓, RB1↓, CK5/6/17, EGFR
BL2 (базальноподобный 2)	Активация сигнальных путей факторов роста	EGFR, TP53
IM (иммуномодулирующий)	Иммунная активация (JAK/STAT, TNF, интерфероны)	PD-L1, TIL↑
M (мезенхимальный)	EMT, ангиогенез	Wnt, Notch, Rho
MSL (мезенхимальный с клеточной стволовостью)	Клаудины↓, EMT+, стволовые признаки	
LAR (люминальный андроген-рецепторный)	Активность андрогеновых рецепторов	AR↑, PIK3CA↑
UNS (не классифицированный / неопределенный)	Отсутствие четкой принадлежности	Недостаточно данных; требует дополнительного профилирования

Таблица 2. Классификация Burstein и соавт.
Table 2. Classification by Burstein et al.

Подтип (сокращенное название)	Характеристики
BLIA (базальноподобный иммуноактивированный)	Характеризуется выраженной иммунной инфильтрацией и высокой чувствительностью к терапии
BLIS (базальноподобный иммуносупрессированный)	Ассоциирован с худшими клиническими результатами и низкой чувствительностью к стандартной терапии
MES (мезенхимальный)	Преимущественно метастазирует в легкие
LAR (люминальный андроген-рецепторный)	Характеризуется экспрессией андрогеновых рецепторов и гормональной сигнальной активностью. Имеет тенденцию к метастазированию в костную ткань и отличается слабым ответом на химиотерапию

Авторы исследования, проведенного на опухолевых образцах от шести пациенток с первичным неметастатическим ТНPMЖ до начала какого-либо локального или системного лечения, показали, что внутриопухолевая гетерогенность формируется в результате геномной эволюции. Это приводит к появлению функционально различных субклонов, среди которых идентифицирована консервативная субпопуляция с агрессивным транскриптомным профилем, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом заболевания. Согласно полученным данным, разработка улучшенных классификаций ТНPMЖ, которые бы основывались на количественных показателях внутриопухолевой гетерогенности, может привести к более точным клинически значимым подтипам [18].

Определение подтипа ТНPMЖ должно проводиться для подбора противоопухолевой персонализированной терапии. Молекулярное профилирование ТНPMЖ применяется в высокоспециализированных центрах в рамках научных исследований, но еще не внедрены в клинические рекомендации и широкую клиническую практику. Так, в рутинной клинической практике специалистам приходится ограничиваться иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) для постановки диагноза ТНPMЖ. Это связано с ограничениями по стоимости, доступности оборудования и временем выполнения тестов.

Лечение тройного негативного рака молочной железы: химиотерапия и современные направления терапии

Стандартом системного лечения ТНPMЖ остается химиотерапия, в частности в неоадъювантном и адъювантном режимах. Согласно результатам исследования **ECOG 1199**, наиболее эффективной схемой признано сочетание антрациклинов и таксанов. Было показано, что применение паклитаксела каждые три недели способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости [19]. Метаанализ 12 клинических исследований,

охвативших почти 12 тыс. пациентов, показал, что средняя частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR) составляет около 33,6%. Использование дозуплотненных режимов (dose-dense) в восьми рандомизированных исследованиях позволило снизить риск смерти на 20%, а у пациенток в пременопаузе — на 35%. Анализ данных от **EBCTCG** (более 37 тыс. пациентов) подтвердил, что такой подход снижает риск рецидива на 16% [20]. Особое значение имеет исследование **GeparSixto**, где было установлено, что добавление карбоплатина к стандартной ХТ повышает частоту pCR с 37 до 53% ($p = 0,005$), особенно в подтипе BL1, где этот показатель достигал 80%. При этом подтип LAR продемонстрировал наименьшую чувствительность — лишь 14,3% [21].

Иммунотерапия

Иммунотерапевтический подход стал значимым прорывом в лечении ТНPMЖ. Высокая экспрессия PD-L1 и наличие опухолю-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) открыли возможности для применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Исследование **KEYNOTE-522** продемонстрировало, что добавление пембролизумаба (ингибитор PD-1) к неоадъювантной ХТ достоверно повышает частоту pCR (64,8 против 51,2%) и улучшает 3-летнюю бессобытийную выживаемость (84,5 против 76,8%) вне зависимости от уровня PD-L1 [22]. В исследовании **KEYNOTE-355**, где оценивалась комбинация пембролизумаба с различными схемами химиотерапии у пациентов с метастатическим ТНPMЖ и уровнем PD-L1 ≥ 10 (CPS), комбинированная терапия обеспечила медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 9,7 против 5,6 месяца, а общую выживаемость — 23 против 16,1 месяца [23].

Таргетная терапия и биологически активные препараты

ТНPMЖ демонстрирует активный ангиогенез, что стало предпосылкой для приме-

нения бевацизумаба — ингибитора VEGF. В исследовании **GeparQuinto** добавление бевацизумаба к неоадъювантной терапии повысило частоту pCR с 27,9 до 39,3%. Аналогичные результаты получены в исследовании **E2100**, где комбинация с паклитакселом увеличила ВБП до 10,6 по сравнению с 5,3 месяца при монотерапии [24].

Одним из наиболее перспективных направлений стало применение ингибиторов PARP у пациенток с мутациями BRCA1/2 (встречаются до 20% случаев ТНРМЖ). Препараты олапариб (OlympriAD) и талазопариб (**EMBRACA**) продемонстрировали значительное улучшение ВБП и частоты объективного ответа (ЧОО) по сравнению с химиотерапией [25, 26]. Дополнительно в подтипе LAR, ассоциированном с мутациями PIK3CA, изучается эффективность ингибиторов PI3K/AKT/mTOR. В исследовании **LOTUS** комбинация ингибитора AKT ипатасертиба с паклитакселом у пациентов с мутациями PIK3CA или потерей PTEN увеличила ВБП до 9 против 4,9 месяца [27].

В подгруппе пациентов с амплификацией MYC и активностью сигнального пути MEK, комбинация ингибитора MEK (кобиметиниб) с паклитакселом (исследование **COLET**) показала умеренное увеличение выживаемости, хотя и без статистической значимости [28].

Также исследуется блокада Notch-сигналинга у мезенхимального подтипа (особенно MSL). В исследовании фазы Ib/I (**NCT01876251** инактивация γ -секретазы (**PF03084014**) в сочетании с доцетакселом дала частичный ответ у 16% пациентов и стабилизацию заболевания у 36% при медиане выживаемости без прогрессирования в 4,1 месяца [29].

Инновационные подходы в терапии ТНРМЖ: перспективные препараты и клинические исследования

Одним из наиболее значимых достижений в лечении тройного негативного РМЖ стало внедрение анти-Trop-2 антитело-ле-

карственного конъюгата — сацитузумаб говитекана. Trop-2 является трансмембранным белком, гиперэкспрессируемым в более чем 90% случаев ТНРМЖ. Сацитузумаб говитекан представляет собой конъюгат гуманизированного антитела (hRS7), направленного против Trop-2, и цитотоксического компонента — SN-38, активного метаболита иринотекана. Благодаря гидролизуемому линкеру препарат высвобождается преимущественно в опухолевых тканях, снижая системную токсичность [30].

В клиническом исследовании **ASCENT (III фаза)** пациенты с метастатическим ТНРМЖ, ранее получившие как минимум две линии системной терапии, были рандомизированы для сравнения сацитузумаб говитекана с терапией по выбору врача (эрибулин, капецитабин, гемцитабин или винорелбин). В группе, получавшей конъюгат, частота объективного ответа составила 35%, в то время как в контрольной — лишь 5%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,6 против 1,7 месяца соответственно, а общая выживаемость — 12,1 против 6,7 месяца [30].

Активное изучение молекулярных мишеней продолжает расширять терапевтический арсенал. В частности, комбинации ингибиторов MEK и mTOR, таких как селуметиниб и вистусетиниб, в рамках исследований I фазы (**NCT02583542**) продемонстрировали стабилизацию заболевания на срок до 16 недель. Это указывает на потенциал двойной блокировки сигнальных путей как стратегии торможения опухолевого роста [31].

Заключение

Лечение трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) стремительно развивается, однако остается сложной задачей из-за биологической агрессивности и высокой гетерогенности заболевания. Появление таргетной терапии расширило терапевтические возможности. Применение PARP-ингибиторов (олапариб, талазопариб) у

пациентов с мутациями BRCA1/2 продемонстрировало клинически значимые улучшения в выживаемости без прогрессирования и частоте ответов. Активно изучаются новые молекулы, направленные на онкогенные сигнальные пути (PI3K/AKT/mTOR, MEK, Notch), особенно в контексте молекулярных подтипов (LAR, MSL).

Данный обзор показал, что стратегия лечения ТНРМЖ эволюционирует от традиционной химиотерапии к индивидуальным подходам, основанным на биологических особенностях опухоли. Наряду с подтипом опухоли, активно изучается значение опухолевого микроокружения, особенно инфильтрации опухоли иммунными клетками и экспрессии PD-L1, что стало основой для разработки и клинического применения ингибиторов контрольных точек (например, пембролизумаба). Они уже продемонстрировали эффективность в неoadъювантной и метастатической терапии ТНРМЖ. Тем не менее, несмотря на успехи в понимании биологии заболевания и расширение терапевтического арсенала, основным методом лечения при метастатических формах остается химиотерапия. Медиана общей выживаемости при метастатическом ТНРМЖ составля-

ет всего 14–18 месяцев. Комбинированные подходы с использованием иммунной и таргетной терапии открывают новые горизонты терапии.

Необходимы дополнительные клинические исследования с учетом подтипов и молекулярного профиля ТНРМЖ. Современные исследования демонстрируют, что ТНРМЖ имеет молекулярные подтипы, которые отличаются по характеристикам, чувствительности к терапии и клиническому прогнозу. Таким образом, персонализированный подход, основанный на молекулярном профилировании, становится в перспективе необходимым условием выбора эффективной терапии. Комбинации химиотерапии с иммуно- и таргетными препаратами, использование антитело-лекарственных конъюгатов и развитие молекулярно-направленного лечения открывают новые возможности для улучшения выживаемости пациентов с ТНРМЖ.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022 [Электронный ресурс] // International Agency for Research on Cancer. — URL: <https://gco.iarc.fr/4a0fa875-134f-4c6a-a7d7-21b06fb4d259>
2. Yersal O. et al. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications // *World J. Clin. Oncol.* — 2014. — P. 412–424.
3. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н. Современный взгляд на проблему трижды негативного и базальноподобного рака молочной железы // *Онкология.* — 2014. — № 2. — С. 78–80.
4. Colpaert C. et al. Intratumoral hypoxia resulting in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relaps in lymph node-negative breast cancer patients // *Histopathology.* — 2001. — V. 39. — P. 416–425.
5. Поддубная И.В., Карселадзе Д.А. «Тройной негативный рак» молочной железы // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2009. — № 3. — С. 12–20.
6. Орлова Р.В. и др. Оценка возможности противоопухолевой терапии трижды негативного рака молочной железы // *Клиническая больница.* — 2012. — № 1. — С. 110–118.
7. Chang-Qing Y. et al. Recent treatment progress of triple negative breast cancer // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* — 2020. — V. 151. — P. 40–53.
8. Cheang M.C. et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — V. 14. — P. 1368–1376.
9. Hines S.L. et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer // *Ann. Oncol.* — 2008. — V. 19 (9). — P. 1561–1565.
10. Masuda H. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes // *Clin. Cancer Res.* — 2013. — V. 19. — P. 5533–5540.

11. Вторушин С.В., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В. Тройной негативный рак молочной железы: современные молекулярно-генетические представления и их клиническое значение // *Архив патологии*. — 2021. — Т. 83, № 2. — С. 46–51.
DOI: 10.17116/patol20218302146
12. Garrido-Castro A.C. et al. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment // *Cancer. Discov.* — 2019. — V. 9 (2). — P. 176–198.
13. Lehmann B.D. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors // *Breast Cancer Res.* — 2014. — V. 16. — P. 406–411.
14. Echavarria I. et al. Pathological response in a triple-negative breast cancer cohort treated with neoadjuvant carboplatin and docetaxel according to Lehmann's refined classification // *Clin. Cancer Res.* — 2018. — V. 24. — P. 1845–1852.
15. Denkert A. et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer — the road to new treatment strategies // *Lancet*. — 2017. — V. 389. — P. 2430–2442.
15. Gerber B. et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG 44) // *Ann. Oncol.* — 2013. — № 12. — P. 2978–2984.
16. Smirnova O.V., Borisov V.I., Guens G.P. The evolution of knowledge of triple-negative breast cancer: from biology to novel drug treatment // *Malignant Tumours*. — 2017. — № 1. — P. 5–17.
17. Burstein M.D., Tsimelzon A., Poage G.M., Covington K.R., Contreras A., Fuqua S.A. et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2015. — V. 21 (7). — P. 1688–1698.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
18. Karaayvaz M. et al. Unravelling subclonal heterogeneity and aggressive disease states in TNBC through single-cell RNA-seq // *Nat. Commun.* — 2018. — № 9. — P. 3588.
19. Joseph A. et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer // *N Engl. J. Med.* — 2008. — V. 358 (16).
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials // *Lancet*. — 2019. — V. 393. — P. 1440–1452.
21. Hahnen E. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* — 2017. — V. 3 (10). — P. 1378–1385.
22. Schmid P. et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer // *New Engl. J. Med.* — 2022. — V. 386.
23. Cortés J. et al. KEYNOTE-355: Final results from a randomized, doubleblind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC // *Ann. Oncol.* — 2021. — V. 32.
24. Brufsky A.M. et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 — negative metastatic breast cancer // *JCO*. — 2011. — V. 29 (32). — P. 4286–4293.
25. Robson Mark et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation // *New Engl. J. Med.* — 2017. — V. 377.
26. Jennifer K. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation // *New Engl. J. Med.* — 2018. — V. 379.
27. Kim S.-B. et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2017. — V. 18. — P. 1360–1372.
28. Brufsky A. et al. Phase II COLET study: tezolizumab () + cobimetinib () + paclitaxel (P)/nab-paclitaxel (nP) as first-line (1L) treatment (tx) for patients (pts) with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNB) // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — V. 37. — P. 1013–1015.
29. Nedeljković M. et al. Divide and conquer — targeted therapy for triple-negative breast cancer // *J. Mol. Sci.* — 2025. — V. 26 (4). — P. 1396.
30. Bardia A. et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer // *New Engl. J. Med.* — 2019. — V. 380 (8). — P. 741–751.
31. Schmid Peter et al. A study of vistusertib in combination with selumetinib in patients with advanced cancers: TORCMEK phase Ib results // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — V. 35 (15).

© Р.Ш. Хасанов, З.А. Афанасьева, И.Г. Гатауллин, Л.Г. Карпенко, Б.И. Гатауллин, 2025

УДК • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-3-121-128

К 80-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ОНКОЛОГИИ, РАДИОЛОГИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ КАЗАНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ (КАЗАНСКОГО ГИДУВА)

Р.Ш. Хасанов, З.А. Афанасьева, И.Г. Гатауллин, Л.Г. Карпенко, Б.И. Гатауллин

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Казань

Реферат. 29 августа 2025 г. исполняется 80 лет со дня образования кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины (ранее онкологии и хирургии) Казанской государственной медицинской академии — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Настоящая публикация приурочена к 80-летию со дня основания кафедры и посвящена историческому аспекту ее деятельности, включая научные достижения, образовательные программы и клиническую работу на базе Республиканского клинического онкологического диспансера им. проф. М.З. Сигала МЗ РТ. Отражение исторических и современных этапов развития кафедры позволяет оценить ее вклад в формирование современной онкологической науки и практики, а также постдипломного образовательного процесса.

Не зная прошлого, невозможно понять подлинный смысл настоящего и цели будущего.
Максим Горький



Приказ Наркомздрава СССР № 323 от 24 мая 1945 г.

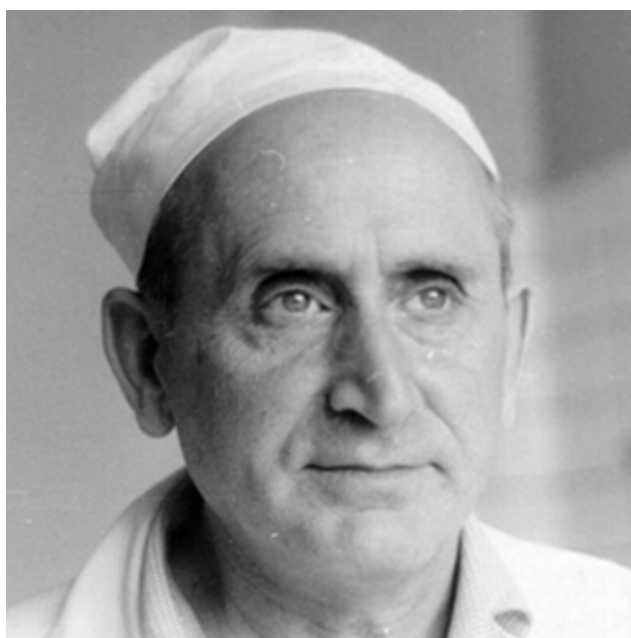
29 августа 1945 г. был издан приказ о создании в Казанском ГИДУВе кафедры онкологии, возглавил которую ученик замечательного хирурга проф. В.Л. Боголюбова проф. Юрий Александрович Ратнер, один из пионеров торакоабдоминальной онкохирургии в СССР и огромный авторитет в науке и практической медицине. Юрий Александрович вместе с учениками разрабатывал вопросы хирургии легких, пищевода и средостения при опухолевой и неопухолевой патоло-

гии последних. Кроме того, Ю.А. Ратнер — основатель хирургических методов лечения туберкулеза в Казани, заслуженный деятель науки РСФСР возглавлял общество онкологов республики и состоял в правлении Всесоюзного общества онкологов.

В 1967 г. в результате реформирования хирургического факультета ГИДУВа кафедра разделилась на кафедру хирургии и онкологии № 1 и 2 с разными клиническими базами. На одной из них продолжил научную и практическую деятельность проф. Ю.А. Ратнер. В дальнейшем заведование кафедрой принял его ученик, блестящий онкохирург, многогранная личность — доцент Харитонов Роман Константинович. Он был заведующим кафедрой хирургии Казанского ГИДУВа в 1972—1983 гг. Роман Константинович был многогранной личностью. Глубокие знания в хирургии, владение несколькими языками, знание русской и зарубежной литературы, музыки — это все о нем! Он был отличным лектором, большой опыт практической работы и умение завладеть вниманием слушателей делали его лекции поистине уникальными.



**Первый заведующий кафедрой онкологии
и хирургии (1946–1967) —
Юрий Александрович Ратнер**



**Мойша Зельманович Сигал —
заведующий кафедрой с 1967 по 1990 г.**

Заведующим кафедрой хирургии и онкологии № 2 стал Мойша Зельманович Сигал, которую он возглавлял до 1990 г. Под его научным руководством в практику клиники внедрены многие методики диагностики и лечения злокачественных новообразований, составившие в дальнейшем стандарты лечения онкологических больных на многие годы. М.З. Сигал одним из первых в стране начал выполнять расширенную лимфаденэктомию при раке желудка и прямой кишки. Совместно с казанским инженером К.В. Кабановым им был сконструирован расширитель-подъемник реберных дуг (РСК-10), который до настоящего времени широко используется в хирургических клиниках России и СНГ. Долгие годы проф. Мойша Зельманович возглавлял Общество онкологов Татарии. М.З. Сигал по праву считается основателем Казанской хирургической школы онкологов.

В 1990 г. после смерти М.З. Сигала кафедру возглавил его ученик Рафкат Мингазович Тазиев. При нем усовершенствуются и внедряются в практику сложнейшие комбинированные и реконструктивные хирургические операции на органах брюшной и грудной полости. Р.М. Тазиевым совместно с профессором Ильдаром Рауфовичем Аглуллиным была унифицирована методика панкреатодуоденальной резекции при раке поджелудочной железы.

Проф. Р.М. Тазиев был выдающимся хирургом-онкологом, курировал лечебную работу в Республиканском клиническом онкологическом диспансере и передавал свой опыт ученикам. Рафкат Мингазович был член-корреспондентом Петровской академии наук и искусств, заслуженным врачом Республики Татарстан и России.

С 2003 г. кафедру возглавил проф. Рустем Шамильевич Хасанов. Он без малого в течение почти 30 лет являлся главным врачом Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ. Сегодня проф. Хасанов — директор Казанской государственной

ной медицинской академии — филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рустем Шамильевич является также главным внештатным онкологом в Приволжском федеральном округе, заслуженным врачом Республики Татарстан и Российской Федерации, лауреатом Государственной премии РТ в области науки и техники, лауреатом Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, членом-корреспондентом Российской академии наук. Сферой интересов Р.Ш. Хасанова, а значит, и кафедры, стала организация онкологической службы в Республике Татарстан и Приволжском Федеральном округе, совершенствование информационного обеспечения деятельности онкологической

службы, разработка, научно-методическое обоснование и внедрение в практическое здравоохранение комплекса программных мероприятий в целях совершенствования онкологической помощи населению.

То, что за 80 лет истории кафедры было только четыре заведующих, говорит о сохранении и преумножении традиций Казанской онкологической службы. В 2014 г. в связи с решением новых задач, связанных с реализацией противораковой программы, и расширением функционала кафедра онкологии и хирургии была переименована в кафедру онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

С 1945 по 1964 г. базой кафедры онкологии и хирургии была городская больница № 5, с 1964 до 1972 г. — Казанский городской онкологический диспансер и железнодорожная больница. С 1972 г. по настоящее время кафедра размещается на базе Республиканского клинического онкологического диспансера



**Рафкат Мингазович Тазиев —
заведующий кафедрой с 1990 по 2003 г.**



**Рустем Шамильевич Хасанов — заведующий
кафедрой с 2003 г. по настоящее время**

МЗ РТ (РКОД МЗ РТ), с 2024 г. носящего имя профессора М.З. Сигала. Здесь работают все сотрудники кафедры, что значительно повышает оперативность внедрения новых эффективных методов и технологий диагностики и лечения опухолей, позволяя ученым-онкологам постоянно находиться на острие актуальнейших задач практической онкологии.

Главный ресурс кафедры, несомненно, люди, способные созидать. В разные годы в ее составе были замечательные хирурги-онкологи: доценты В.С. Ефимов, О.С. Кочнев, Н.Г. Баширова, Г.Ф. Фатыхова, В.Н. Дмитриевский, Б.К. Дружков, А.В. Солнышкин, профессора Р.М. Тазиев, В.П. Потанин, д.м.н. М.В. Бурмистров.



Кафедра онкологии и хирургии Казанского ГИДУВа, 1969 г.



Кафедра онкологии и хирургии Казанского ГИДУВа, 1987 г.



Сотрудники кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, 2024 г.

И сегодня на кафедре работают специалисты высочайшего профессионального мастерства, которые способствуют дальнейшему становлению кафедры. Это профессора И.Г. Гатауллин, Е.И. Сигал, И.Р. Аглуллин, З.А. Афанасьева, А.Х. Исмагилов, доценты — д.м.н. А.В. Ларюков, к.м.н. О.Б. Дружков, к.м.н. Л.Г. Карпенко, к.м.н. К.Т. Шакиров, к.м.н. И.М. Шаймуратов, к.м.н. А.И. Нестерова, к.м.н. Г.З. Мухаметшина, к.м.н. И.В. Шаймарданов, к.м.н. Э.Ю. Миндубаев, к.м.н. А.Н. Хисамудинов, ассистенты — к.м.н. О.В. Мороз, к.м.н. А.Н. Рудык, к.м.н. Б.И. Гатауллин, М.С. Кацюба, М.В. Аглуллина.

Современные научные направления, разрабатываемые на кафедре, затрагивают практически все разделы онкологии.

Кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины — важное звено системы подготовки специалистов-онкологов. Ее первоочередная задача заключается в подготовке ординаторов и высококвалифицированных врачей, которые были бы способны внедрять в клиническую практику новые методы диагностики, лечения и реабилитации больных злокачественными опухолями и участвовать в научных исследованиях. В течение последних лет кафедра расширила свои научные интересы, сосредоточившись на изучении этиологии и патогенеза онкологических заболеваний, на вопросах первичной и вторичной профилактики рака, скринин-

га, реабилитации онкологических больных. Приоритетом стало развитие персонализированного подхода к лечению рака, включая иммунную и генную таргетную терапии, что позволило значительно обновить образовательные программы и внедрить результаты исследований в клиническую практику.

В свете реализации федеральной и региональных программ «Борьба с онкологическими заболеваниями» одной из основных направлений кафедры остается профессиональная переподготовка для практикующих врачей различных специальностей. Реализуемые на кафедре образовательные программы переподготовки и повышения квалификации врачей направлены на изучение и освоение новейших методов скрининга, диагностики, лечения, а также реабилитации больных со злокачественными опухолями, на повышение квалификации по актуальным направлениям онкологии. Кафедра постепенно сформировалась как инновационная площадка, объединяющая образовательную, научную и клиническую деятельности.

Кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины сыграла важную роль в создании и функционировании диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности «Онкология и лучевая терапия», действующего с 2019 г. на базе КГМА. Председателем

диссертационного совета является заведующий кафедрой, член-корреспондент РАН, профессор Р.Ш. Хасанов, членами совета — сотрудники кафедры З.А. Афанасьева, И.Г. Га-тауллин, А.Х. Исмагилов.

Научный потенциал сотрудников способствовал тому, что на базе кафедры выполнено более 150 кандидатских диссертаций, более 25 докторских диссертаций, опубликовано более 100 учебных пособий и руководств для врачей, более 3000 тыс. научных работ, получено более 30 патентов и издано 25 монографий.

Научные достижения кафедры по достоинству оценены государством. Сотрудники кафедры — лауреаты Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники и Государственной премии Республики Татарстан в области науки и техники, премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине». Среди сотрудников кафедры 6 заслуженных врачей России, 11 заслуженных врачей Республики Татарстан, 2 заслуженных деятеля науки Республики Татарстан.

С ноября 2009 г. при непосредственном участии сотрудников кафедры регулярно издается журнал «Поволжский онкологический вестник», учредителями которого являются ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала» и «Ассоциация онкологических учреждений Приволжского федерального округа». Главным редактором журнала является директор КГМА, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА, главный онколог Приволжского федерального округа, член-корреспондент РАН, профессор Р.Ш. Хасанов, ответственный секретарь редакции, к.м.н., доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА Карпенко Луиза Гайнутдиновна. Основная цель издания — знакомство врачей различных специальностей с новыми достиже-

ниями современной онкологии. Решением Президиума ВАК журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Прошло 15 лет с начала выпуска первого номера, и жизнь показала, что журнал востребован авторами, рекомендован к публикациям научных работ аспирантами, докторантами и соискателями.

В настоящее время научными направлениями кафедры являются: совершенствование информационного обеспечения деятельности онкологической службы Республики Татарстан и Приволжского ФО; оптимизация деятельности специализированных онкологических учреждений; разработка и научно-методическое обоснование комплекса программных мероприятий в целях совершенствования онкологической помощи населению; эпидемиология злокачественных новообразований и изучение подходов к первичной профилактике злокачественных опухолей новообразований на территории республики; разработка методологии и практических мероприятий в целях раннего выявления новообразований на популяционном уровне; снижение смертности от рака молочной железы и шейки матки; разработка и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации при новообразованиях; фундаментальные исследования, касающиеся аутофагии, апоптоза, генетических аномалий при различных опухолях. Сотрудники кафедры выполняют целый комплекс научных и образовательных мероприятий, в том числе в рамках федеральной программы «Приоритет-2030».

Все эти годы неотъемлемой частью научного процесса была и остается клиническая база Республиканского онкологического диспансера Минздрава Татарстана им. проф. М.З. Сигала. Результатом совместной рабо-

ты является внедрение новейших методов и технологий в практическое здравоохранение. Совместно с сотрудниками РКОД МЗ РТ планируются новые инновационные разработки в хирургической и терапевтической онкологии. Это оригинальные расширенные и комбинированные операции при злокачественных опухолях различной локализации, видеоскопические диагностические и оперативные вмешательства при злокачественных и доброкачественных опухолях грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, малоинвазивные паллиативные вмешательства с применением современных аппаратов при метастатических поражениях различных органов, иммуноморфологические, иммуноцитометрические и генетические методы исследования для диагностики и прогнозирования злокачественных опухолей, диагностические и лечебные процедуры под контролем УЗИ при опухолях различной локализации, применение ПЭТ-диагностики, пластические и реконструктивные операции (в том числе и с применением микрососудистой техники) при злокачественных опухолях молочной железы, мягких тканей, костей и кожи, трансплантация искусственных суставов, применение открытых изотопов в лечении рака различ-

ных локализаций, применение новых химиотерапевтических лекарственных средств. У кафедры достаточный научный, практический и преподавательский потенциал, чтобы соответствовать требованиям времени и двигаться в будущее.

Заключение

Кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии на протяжении восьми десятилетий демонстрирует высокую эффективность в образовательной, научной и клинической деятельности. Ее работа основана на интеграции фундаментальных исследований, инновационных технологий и практической медицины, что позволяет не только готовить квалифицированных специалистов, но и вносить значительный вклад в развитие отечественной онкологии. Следуя славным традициям своих учителей, коллектив кафедры продолжает активную педагогическую и научно-исследовательскую деятельность, интенсивную работу на ниве практического здравоохранения. Юбилей — это стимул для дальнейшего успешного развития кафедры и формирования перспективных направлений в борьбе с онкологическими заболеваниями.

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по следующим специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНИТИ, базы метаанных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте www.oncovestnik.ru

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Общие требования по предоставлению рукописей

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном виде по адресу ответственного секретаря: klg5@mail.ru, Карпенко Л.Г., +7 987 290 23 36.

В печатном виде — по адресу: 4200126, г. Казань, ул. Бутлерова, 36, а/я 27.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждается, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала.

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала (www.oncovestnik.ru).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта www.oncovestnik.ru.

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

- заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
- статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

3. Требования к соблюдению этических норм

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуется избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо указать, что

в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата A4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате *.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, записанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6х9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуются следующим образом: фамилия первого автора_краткое описание, например: «Петров_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты www.udc.biblio.uspu.ru, www.kod-udk.narod.ru, www.gyrnal.ru > udk/ru/),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);

- сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;

- информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;

- подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие подразделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи.

Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено.

При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translation-services/> (печать платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу www.amwa.org (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу www.councilscienceeditors.org (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу www.sspnet.org (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимально эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запятые.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

Введение. Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

Материал и методы. В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст

пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

Результаты. В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, проценты), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

Обсуждение. Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

Заключение. В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Приставленный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:

1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы. Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью:

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Оpubл. 10.09.2012. Бюлл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // J. Clin. Oncol. –2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ. В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Пристатейный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год Месяц Дата; Том (Номер журнала): Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85–94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. J. Clin. Oncol. 2015 Nov 11;33(31):3675–6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6х9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к ри-

сунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате *.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel.

В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

6. Порядок рецензирования и редактирования статей

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала www.oncovestnik.ru и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4 Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентам (см. п. 12).

6.5 Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6 Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубликованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии

подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки/с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке/снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

**Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, а/я 27.
КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Ответственному секретарю журнала «Поволжский онкологический вестник»
Карпенко Луизе Гайнутдиновне
e-mail: klg5@mail.ru
Тел. +7-987-290-23-36**

Уважаемые коллеги!

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).