

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: 10.32000/2078-1466-2025-2

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
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 certificate
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

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

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

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

ИЗДАТЕЛЬ:

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

PUBLISHER:

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

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

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

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (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.

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

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

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 РФ; 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)

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 Морджа — 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 ГБУЗ «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 (г. 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 ГБУЗ «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 рентгенодиагностики 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 (опухоль головы и шеи) ГБУЗ «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 (опухоль головы и шеи) ГБУЗ «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 Лхамцэренович — 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 культуры 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 Chervnev — 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 (Саратов, 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)

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

Content

Клинический случай

Т.Л. Шарапов, А.Н. Рудык, А.А. Губеева, Е.И. Сигал,
А.И. Тимерзянов,

**Первый опыт видеолaparоскопически-ассистированной
ларингофарингоэзофагэктомии с формированием
фарингогастроанастомоза по методике
Juan Santiago Azagra.....9**

Е.В. Дементьева, О.И. Каганов, И.Б. Ермаков,

**Возможность применения 1 линии химиотерапии
по схеме FOLFOX в интермиттирующем режиме
у пациента с HER2-негативным раком желудка.....17**

Клинические исследования и опыт в онкологии

Ф.Ш. Ахметзянов, А.В. Караманян

**Значение психологической поддержки в системе
мультидисциплинарной реабилитации для улучшения
качества жизни пациентов с неходжкинскими
лимфомами.....24**

Б.И. Гатауллин, А.П. Шлычков, Р.М. Динов, И.Г. Гатауллин

**Пространственный анализ заболеваемости раком
желудка населения Республики Татарстан и ее связь
с метеорологическими условиями.....35**

О.И. Каганов, А.Е. Орлов, М.В. Ткачев, А.А. Федулов, Д.Д. Петрова

**Анализ результатов лечения пациенток с диагнозом
рак молочной железы после выполнения
органосохраняющих операций.....46**

В.П. Неведов, В.П. Давыдов

**Онкопатология у больных в многопрофильной
городской больнице.....53**

И.С. Панченко, В.В. Родионов, О.В. Бурменская,
В.В. Кометова, В.К. Боженко, М.Г. Шарафутдинов,
С.В. Панченко

**Новый метод классификации пациентов с трижды
негативным раком молочной железы на основе
экспрессии шести генов с использованием
Shiny-приложения.....57**

Clinical case

T.L. Sharapov, A.N. Rudik, A.A. Gubeeva, E.I. Sigal,
A.I. Timerzyanov

**First experience of video laparoscopic-assisted
laryngopharyngoesophagectomy with formation
of pharyngogastroanastomosis using the method
of Juan Santiago Azagra.....9**

E.V. Dementeva, O.I. Kaganov, I.B. Ermakov

**First line chemotherapy of FOLFOX regimen
in an intermittent regimen in a patient
with HER2-negative gastric cancer.....17**

Clinical research and experience in oncology

F.Sh. Akhmetzyanov, A.V. Karamanian

**Importance of psychological support in multidisciplinary
rehabilitation to improve the quality of life of patients
with non-hodgkin's lymphomas.....24**

B.I. Gataullin, A.P. Shlychkov, R.M. Dinov, I.G. Gataullin

**Spatial analysis of the incidence of gastric cancer
in the Republic of Tatarstan and its correlation
with meteorological conditions.....35**

O.I. Kaganov, A.E. Orlov, M.V. Tkachev, A.A. Fedulov, D.D. Petrova

**Results of treating patients with breast cancer
after organ-preserving operations.....46**

V.P. Nefedov, B.P. Davidov

**Oncopathology in patients of a multidisciplinary
city hospital.....53**

I.S. Panchenko, V.V. Rodionov, O.V. Burmenskaya,
V.V. Kometova, V.K. Bozhenko, M.G. Sharafutdinov,
S.V. Panchenko

**New classification method for patients with triple negative
breast cancer based on the expression of six genes using
Shiny application.....57**

*А.Н. Рудык, Е.И. Сигал, Т.Л. Шарапов, Е.А. Ацель,
А.Н. Хисамутдинов, Р.Г. Хамидуллин, М.Р. Бакиров,
М.М. Насруллаев, А.Г. Латыпов*

**Влияние коморбидности на результаты
ларингофарингоэзофагэктомии в лечении
местнораспространенного рака шейного отдела
пищевода, гортаноглотки и гортани.....71**

Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, А.Ф. Сулимов, Д.А. Калинин

**Возможная связь рака пищевода и желудка
с заболеваниями пародонта.....85**

В.Д. Черников, М.А. Сенчукова

**Рак желудка в Российской Федерации
и Оренбургской области (анализ и оценка
корректности статистических показателей
в период 2012–2021 гг.).....94**

Обзор литературы

А.А. Дацук, М.А. Осипов, С.В. Гамаюнов

**Адьювантная терапия пожилых пациентов
при колоректальном раке.....95**

Р.В. Орлова, Я.Р. Горкина

**Предиктивные факторы эффективности ингибиторов
контрольных точек у больных раком шейки матки
(обзор литературы).....118**

Р.А. Старостин, И.Г. Гатауллин, С.В. Кузьмина,

**Расстройства депрессивного спектра у пациентов
с раком молочной железы (аналитический обзор
проведенных исследований).....125**

Юбилей.....135

Правила оформления статей.....136

*A.N. Rudyk, E.I. Sigal, T.L. Sharapov, E.A. Acel,
A.N. Hisamutdinov, R.G. Khamidullin, M.R. Bakirov,
M.M. Nasrullaev, A. G. Latypov*

**Effect of comorbidity on the results
of laryngopharyngoesophagectomy
in the treatment of locally advanced cancer
of the cervical esophagus, hypopharynx and larynx.....71**

D.I. Trukhan, E.N. Degovtsov, A.F. Sulimov, D.A. Kalinichenko

**Possible association of esophageal and stomach cancer
with periodontal diseases.....85**

V.D. Chernikov, M.A. Senchukova

**Stomach cancer in the Russian Federation
and in Orenburg region
(analysis of 2012–2021 statistics).....94**

Literature review

A.A. Datsyuk, M.A. Osipov, S.V. Gamayunov

**Adjuvant therapy of elderly patients
for colorectal cancer.....95**

R.V. Orlova, Ya.R. Gorkina

**Predictive factors of checkpoint inhibitors efficacy
in patients with cervical cancer (literature review).....118**

R.A. Starostin, I.G. Gataullin, S.V. Kuzmina

**Depressive spectrum disorders in patients with breast
cancer (analytical review of previous research).....125**

Jubilee.....135

Rules of formatting the articles.....136



Уважаемые коллеги, друзья!

Прошло совсем немного времени с завершения работы XIII съезда онкологов России в Уфе. Позади три дня интенсивной работы, насыщенных дискуссий, актуальных докладов и живого профессионального обмена опытом. Съезд вновь доказал, что российская онкология движется вперед. Все делились знаниями, искали новые решения. Это

бесценный вклад в общее дело! А молодые ученые получили подарок в виде публикации тезисов в приложении 2 номера журнала Поволжский онкологический вестник.

Надеюсь, что идеи, рожденные на XIII Съезде онкологов России с международным участием, воплотятся в прорывные проекты и найдут отклик в профессиональном окружении.

Есть еще один праздник, который объединяет все медицинское сообщество России — День медицинского работника, который традиционно будем отмечать в третье воскресенье июня. История праздника начинается 1 октября 1980 г. — тогда его утвердили указом Президиума Верховного Совета СССР «О праздничных и памятных днях».

Поздравляю вас с профессиональным праздником. Наша профессия — ежедневный труд, несущий добро, заботу и свет, позволяющий людям вновь становиться здоровыми. Желаю нам достичь больших результатов в медицине, успехов в научных исследованиях, открытий, доброжелательных пациентов, бодрости и оптимизма!

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

***Главный редактор
Р.Ш. Хасанов***

© Т.Л. Шарапов, А.Н. Рудык, А.А. Губеева, Е.И. Сигал, А.И. Тимерзянов, 2025
УДК 616.329-089.844 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-9-16

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ-АССИСТИРОВАННОЙ ЛАРИНГОФАРИНГОЭЗОФАГЭКТОМИИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ФАРИНГОГASTРОАНАСТОМОЗА ПО МЕТОДИКЕ JUAN SANTIAGO AZAGRA

Т.Л. Шарапов^{1,2}, А.Н. Рудык¹⁻³, А.А. Губеева^{1,2}, Е.И. Сигал¹, А.И. Тимерзянов¹

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, кафедра хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

FIRST EXPERIENCE OF VIDEO LAPAROSCOPIC-ASSISTED LARYNGOPHARYNGOESOPHAGECTOMY WITH FORMATION OF PHARYNGOGASTROANASTOMOSIS USING THE METHOD OF JUAN SANTIAGO AZAGRA

T.L. Sharapov^{1,2}, A.N. Rudik¹⁻³, A.A. Gubeeva^{1,2}, E.I. Sigal¹, A.I. Timerzyanov¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

³Kazan State Medical Academy, Kazan

Губеева А.А. — клинический ординатор по специальности «Онкология»

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» ИФМиБ, кафедра хирургии

420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, корп. 1, тел.: +7-965-685-70-75, e-mail: gbv.a@inbox.ru, ORCID ID: 0009-0008-3114-2278

Gubeeva A.A. — clinical resident doctor majoring in oncology

18 Kremlevskaya St., build. 1, 420008, Kazan, Russian Federation, tel.: +7-965-685-70-75, e-mail: gbv.a@inbox.ru,

ORCID ID: 0009-0008-3114-2278

Реферат. В современной онкологии лечение рака шейного отдела пищевода является актуальной и нерешенной проблемой, несмотря на успехи, достигнутые за более чем столетнюю историю лечения патологии пищевода.

Ряду пациентов с опухолями шейного отдела пищевода после лучевой/химиолучевой терапии при наличии остаточной опухоли, продолженном росте либо рецидиве возможно применение хирургического вмешательства как метод спасения. У таких пациентов единственным вариантом лечения является ларингофарингоэзофагэктомия с различными способами реконструкции пищевода с шейной лимфаденэктомией V уровня и внутригрудной, внутрибрюшной лимфодиссекцией в объеме D2.

В данной статье представлен клинический опыт хирургического лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака шейного отдела пищевода, в объеме ларингофарингоэзофагэктомии, где при формировании фарингогастроанастомоза использована методика по Juan Santiago Azagra.

Ключевые слова: ларингофарингоэзофагэктомия, рак шейного отдела пищевода, фарингогастроанастомоз.

Abstract. In modern oncology, the treatment of cervical oesophageal cancer is an urgent and unsolved problem, despite the successes achieved over more than a century of treating the oesophageal pathology.

In a number of patients with cervical oesophageal tumours after radiotherapy/chemoradiation therapy in the presence of residual tumour, continued growth or recurrence, surgical intervention may be used as a salvage method. In such patients, the only treatment option is laryngopharyngoesophagectomy with various methods of reconstruction of the oesophageal route with cervical lymphadenectomy of V level and intrathoracic, intra-abdominal lymphodissection in the volume of D2.

The article presents the clinical experience of surgical treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus in the scope of laryngopharyngoesophagectomy, where the Juan Santiago Azagra technique was used to form a pharyngogastroanastomosis.

Key words: laryngopharyngoesophagectomy, cervical oesophageal cancer, pharyngogastroanastomosis.

Введение

В современной онкологии лечение опухолей пищевода, в особенности шейного отдела, является актуальной проблемой, несмотря на успехи, достигнутые за более чем столетнюю историю лечения патологий пищевода.

Рак пищевода — одно из самых агрессивных злокачественных новообразований. В 2023 г. в Российской Федерации впервые выявлено 7979 новых случаев заболевания злокачественными опухолями пищевода. В структуре общей заболеваемости рак пищевода в 2023 г. составил 1,18%. Среди заболевших преобладает мужское население, соотношение мужчин к женщинам составляет 5:1,5. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом «Злокачественное новообразование пищевода» — 65,6 лет [1].

Анатомически пищевод представлен тремя отделами: шейным, грудным и брюшным (абдоминальным). Кровоснабжение шейного отдела пищевода осуществляется правой и левой нижними щитовидными артериями, в точности — пищеводными ветвями. Между правой и левой пищеводными ветвями нижних щитовидных артерий анастомозы отсутствуют, кровоток по ним изолированный. Данная особенность выделяется как важный фактор, особенно при формировании эзофагогастроанастомоза на шее — ревизию пищевода необходимо выполнять дистальнее, ниже места вхождения обеих нижних щитовидных артерий, что приводит к снижению количества несостоятельств анастомоза с 26 до 8% [2].

Рак шейного отдела пищевода — редко встречающаяся локализация и в общей популяции пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода составляет 2–10% всех случаев [3]. Основным методом лечения рака шейного отдела пищевода является химиолучевая терапия в самостоятельном варианте. Оптимальной считают 3D-конформную дистанционную лучевую

терапию с суммарной очаговой дозой до 52–56 Гр, а в отдельных случаях — до 60 Гр с одновременной химиотерапией с использованием препаратов платины, группы таксанов и антагонистов пиримидинов [4–6].

Ряду пациентов с опухолями шейного отдела пищевода при наличии остаточной опухоли, продолженном росте либо рецидиве после лучевой/химиолучевой терапии возможно применение хирургического лечения. Максимальный объем оперативного вмешательства преимущественно составляет ларингофарингоэзофагэктомия с различными вариантами реконструкции пищеводного пути с шейной лимфаденэктомией V уровня и лимфодиссекции грудной, брюшной полостей в объеме D2 [6, 7] Ларингофарингоэзофагэктомия подразумевает собой удаление пищевода вместе с гортаноглоткой, гортанью, частью трахеи, щитовидной железой. В качестве реконструктивного материала для замещения пищевода и восстановления пищеводного пути используются различные отделы желудочно-кишечного тракта. Одним из достижений реконструкции пищевода является применение висцеральных микрохирургических реваскуляризированных аутотрансплантатов [8].

В настоящее время наиболее широко применяется трансплантат изоперистальтического стебля из большой кривизны желудка, который впервые в 1936 г. предложил Тернер. Основным преимуществом данного метода считается хорошая васкуляризация, достаточная длина, один анастомоз на шее, низкая частота развития стенозов и несостоятельств в области анастомоза, короткий реабилитационный период, сочетание радикальной операции с одновременной реконструкцией [9].

На базе ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера им. проф. М.З. Сигала» МЗ РТ в онкологическом отделении № 2 (торакальное отделение) совместно с хирургами онкологического от-

деления № 5 (отделение опухолей головы и шеи, основанное в 2000 г.) более 35 лет выполняются хирургические вмешательства в объеме тотальной ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментной эзофагопластикой изоперистальтическим стеблем желудка и наложением фарингогастроанастомоза.

Показаниями для хирургического лечения является опухолевый процесс с вовлечением гортани, шейного отдела пищевода, глотки, при отсутствии отдаленных метастазов.

В данной статье рассмотрен клинический опыт хирургического лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака шейного отдела пищевода, где была использована методика Juan Santiago Azagra при формировании фарингогастроанастомоза. Уникальность методики заключается в наложении однорядного, непрерывного шва. При этом важной составляющей является самофокусирующаяся нить, при применении которой нет необходимости накладывать узлы.

Клиническое наблюдение

Пациент 3., 36 лет, находился на стационарном лечении в онкологическом отделении № 2 (торакальное) ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера им. проф. М.З. Сигала» с 20.11.2024 по 02.12.2024.

Из анамнеза: в августе 2024 г. по месту жительства проведено исследование — видеоэзофагогастродуоденоскопия с биопсией, где было диагностировано новообразование шейного отдела пищевода, гистологически верифицирован плоскоклеточный рак.

С 03.09.2024 по 11.10.2024 находился на стационарном лечении в условиях Национального центра онкологии г. Бишкека с диагнозом «Са шейного отдела пищевода cT3N1M0 III ст.». Пациент получил радикальный курс лучевой терапии на область шейного отдела пищевода, РОД — 2 Гр, СОД — 50 Гр.

31.10.2024 г. самостоятельно обратился в ГАУЗ РКОД им. проф. М.З. Сигала, где был комплексно обследован.

Данные обследований, которые были проведены.

31.10.2024 — видеоэзофагогастродуоденоскопия: на 15 см от резцов просвет пищевода обтурирован tumorом, эндоскопом непроходим. Са в/з пищевода/после ДЛТ, продолженный рост.

31.10.2024 — видеобронхоскопия: элементы гортани симметричные, подвижные. Просвет достаточный для дыхания. Устье пищевода циркулярно поражено опухолевой инфильтрацией, которая без четких границ распространяется на грушевидные синусы и заднюю стенку гортаноглотки. Трахея проходима, в верхней трети сдавлена извне по задней стенке на 1/4–1/3 просвета.

01.11.2024 — ПЭТ/КТ всего тела с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ): на серии томограмм головы/шеи при исследовании метаболизма глюкозы в верхней трети пищевода от уровня его устья каудально на протяжении 75 мм отмечается циркулярно утолщенная стенка до 22 мм с высоким накоплением ФДГ SUVmax 15.7 с наибольшим поперечным размером пищевода 39 × 29 мм. (рис. 1, 2, 4, зеленая стрелка). Образование сдавливает заднюю стенку трахеи, сужая ее просвет примерно наполовину до 8 мм (13 мм в супрастенотическом отделе), оттесняет кнаружи обе доли щитовидной железы. На уровне нижней трети образования определяется правый паратрахеальный л/у 15 × 15 мм SUVmax 5.0 (рис. 1, синяя стрелка). Справа визуализируется парафарингеальный л/у, расположенный медиально от шиловидного отростка, размером 20 × 16 × 28 мм SUVmax 14.0 (рис. 1–3, красная стрелка).

21.11.2024 — видеолароскопически-ассистированная ларингофарингоэзофагэктомия, тиреоидэктомия с одномоментной заднедиастиальной реконструкцией пищевода изоперистальтическим стеблем желудка, фарингогастроанастомоз на шее по методике Juan Santiago Azagra с шейной лимфаденэктомией V уровня и внутригрудной, внутрибрюшной лимфодиссекцией в объеме D2.

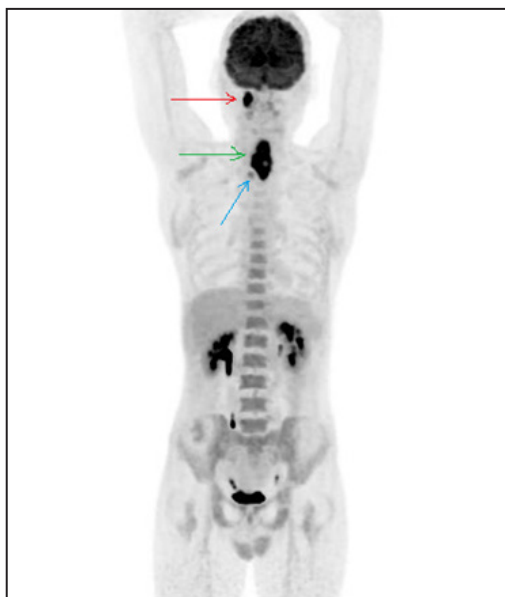


Рис. 1. ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), коронарный срез, красная стрелка — правый парафарингеальный лимфатический узел; зеленая стрелка — опухоль; синяя стрелка — правый паратрахеальный лимфатический узел

Fig. 1. PET with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), coronal slice, red arrow — right parapharyngeal lymph node; green arrow — tumour; blue arrow — right paratracheal lymph node

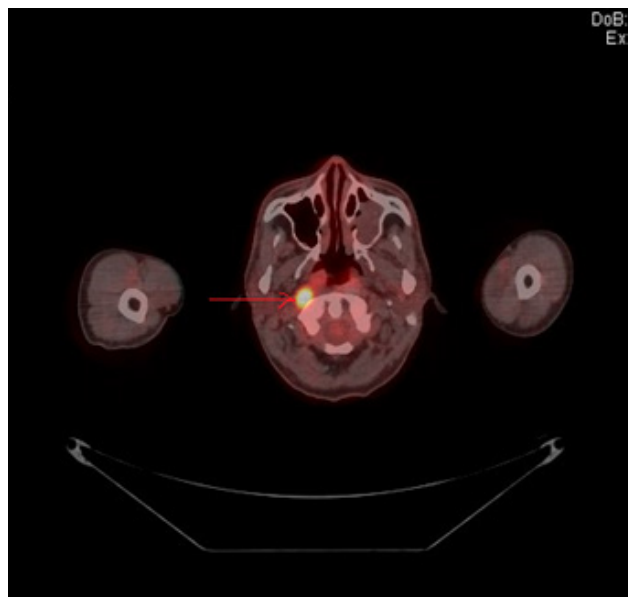


Рис. 2. ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), аксиальный срез, красная стрелка — правый парафарингеальный лимфатический узел

Fig. 2. PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), axial slice, red arrow — right parapharyngeal lymph node

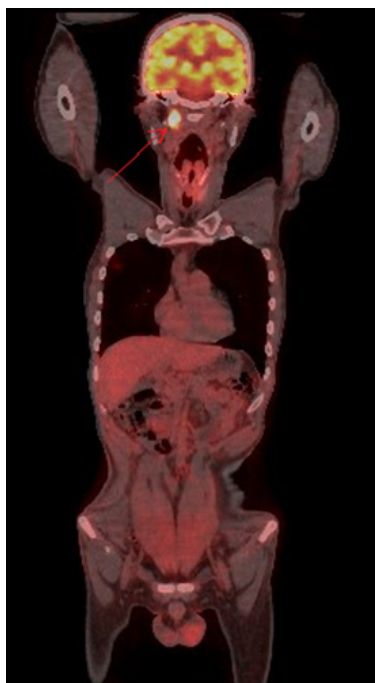


Рис. 3. ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), коронарный срез, красная стрелка — правый парафарингеальный лимфатический узел

Fig. 3. PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), coronal slice, red arrow — right parapharyngeal lymph node



Рис. 4. ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), сагитальный срез, зеленая стрелка — опухоль

Fig. 4. PET/CT with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), sagittal slice, green arrow — tumour

Операцию провели две бригады хирургов. Первая бригада хирургов работала на шее — выполняла Т-образный разрез, обнажены сосудисто-нервные пучки шеи с двух сторон. При ревизии отмечается инфильтративная, циркулярная опухоль пищевода с постлучевыми рубцами, распространяется на грушевидные синусы, заднюю стенку гортаноглотки, первое полукольцо трахеи. Левая и правая доля щитовидной железы и предпозвоночная фасция на участке 2–4 см инфильтрированы опухолью. Случай признан резектабельным. Трахею пересекли на уровне 3-го полукольца. Трахею, гортань, глотку, щитовидную железу и

пищевод мобилизовали единым комплексом до уровня подъязычной кости, предпозвоночная фасция резецирована, глотку пересекли линейным ушивающим аппаратом выше подъязычной кости (рис. 5).

Вторая бригада хирургов видеолaparоскопическим доступом выполнила мобилизацию желудка по большой и малой кривизне с лигированием основных сосудов (кроме правых желудочно-сальниковых) у устья. Далее проведено рассечение ножек диафрагмы, транshiатальная мобилизация пищевода до верхней грудной апертуры (рис. 6).

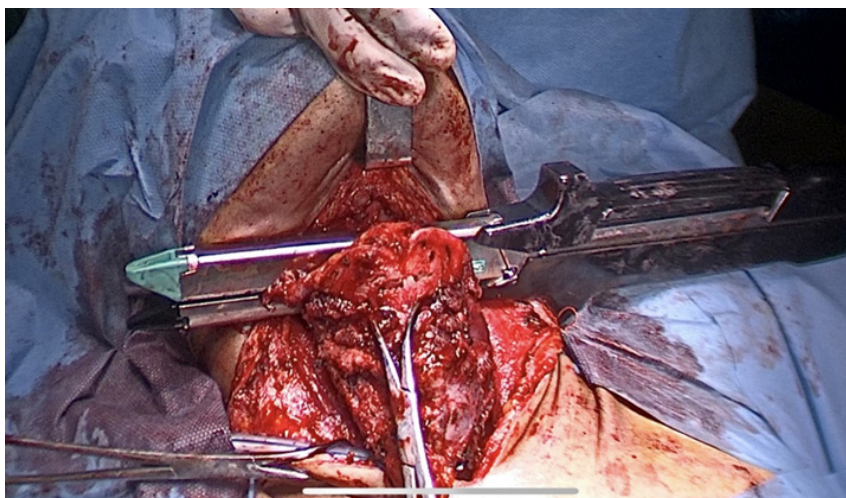


Рис. 5. Пересечение глотки линейным ушивающим аппаратом
Fig. 5. Crossing the pharynx with a linear suturing device



Рис. 6. Транshiатальная мобилизация пищевода
Fig. 6. Transhiatal oesophageal mobilisation

Через техническое отверстие из большой кривизны желудка аппаратами сформирован трансплантат. Весь препарат удален из шейного доступа (рис. 7).

После формирования изоперистальтического стебля из большой кривизны желудка трансплантат проведен в заднем средостении и выведен на шею (рис. 8), где наложен фарингогастроанастомоз «конец в бок» с применением однорядного непрерывного шва с самофиксирующейся нитью по методике Хоан Азагра (рис. 9).

Плановое морфологическое исследование удаленного препарата: XXXX5/1, продолженный рост плоскоклеточного рака с поражением глотки, пищевода, гортани и щитовидной железы. По резекционным линиям глотки, пищевода, в подъязычной кости и в лимфатических узлах элементы опухоли не обнаружены. I степень леченого патоморфоза по Г.А. Лавниковой.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводился контроль ионизированного кальция сыворотки крови, назначена стандартная заместительная терапия левотироксином и препаратом кальция.

На третьи сутки введение питания по назогастральному зонду.

На пятые сутки после операции выполнено рентгенографическое исследование пищевода с водорастворимым контрастом (рис. 10): при приеме контраста через рот отмечается свободное поступление контраста в глотку, желудочный стебель и тонкий кишечник.



Рис. 7. Удаленный препарат
Fig. 7. The removed preparation

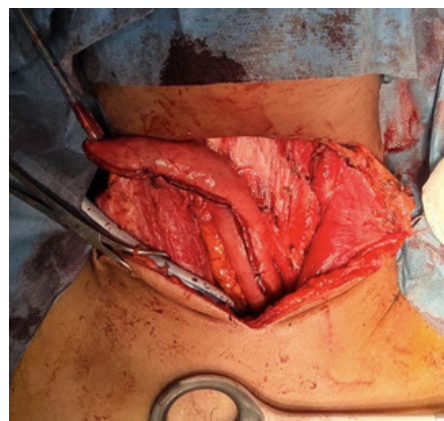


Рис. 8. Выведение трансплантата (стебель из большой кривизны) на шею

Fig. 8. Graft withdrawal (stem from the greater curvature) to the neck

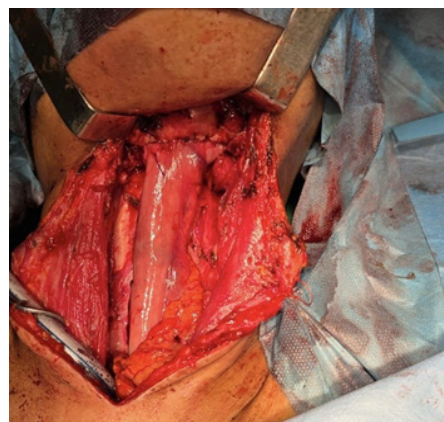


Рис. 9. Однорядный фарингогастроанастомоз по методике Хоан Азагра

Fig. 9. Single-row pharyngogastroanastomosis according to the Juan Azagra technique



Рис. 10. Рентгенологическое исследование с водорастворимым контрастом. Снимок сделан во время акта глотания

Fig. 10. Radiological examination with water-soluble contrast. The image was taken during the act of swallowing

На седьмые сутки переведен на пероральное питание.

Патоморфологический диагноз: «Са шейного отдела пищевода IIIb pT4aN0M0. Состояние после комбинированного лечения».

В удовлетворительном состоянии на 12-е сутки после операции больной выписан из стационара под амбулаторное наблюдение.

Через 1 месяц на контрольном осмотре: пациент питается через рот в полном объеме, отмечается прибавка в массе тела. Признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено.

Проведен предварительный мультидисциплинарный консилиум, рекомендовано иммуногистохимическое исследование для определения PDL.

Заключение по ИДО: ИГХ-исследование № 7567. Исследуемый образец содержит больше 100 клеток опухоли. При реакции с антителами к PD-L1 (клон sp263), выполненной на платформе Ventana, при экспрессии во внешнем тканевом контроле (ткань плаценты) и адекватной реакции исследуемого образца с реагентом негативного контроля выявлено: TPS = 20%; CPS = 25.

Проведен повторный мультидисциплинарный онкологический консилиум в составе химиотерапевта, радиотерапевта, тооракального хирурга, хирурга отделения опухолей головы и шеи. Принято решение: с учетом CPS = 25, проведенного радикального лечения, отсутствия лечебного патоморфоза рекомендовано проведение адъювантной иммунотерапии ниволумабом в течение 1 года по месту жительства. Наблюдение тооракального онколога 1 раз в 3 месяца. КТ ОГК, ОБП, ФГДС 1 раз в 3 месяца.

Обсуждение

В представленном клиническом случае применена методика Juan Santiago Azagra при наложении фарингогастроанастомоза.

Этот способ формирования анастомоза используется при малоинвазивных субто-

тальных и тотальных гастрэктомиях [10–12] Эзофагоэюноанастомоз лапароскопически реализуется путем ручного ушивания «конец в бок», где в качестве шовного материала используются синтетические, рассасывающиеся, самофиксирующиеся нити.

Проведен ряд исследований, где данная методика не уступала анастомозам, при которых применялись сшивающие аппараты – степлеры как циркулярные, так и линейные. Преимуществом такой методики являются меньшие экономические затраты, прочность и хорошее кровоснабжение анастомоза. Однако не исключаются небольшие риски возникновения послеоперационных осложнений [13, 14].

Подобную технику автор методики применяет при лапароскопических панкреатодуоденэктомиях для формирования панкреатоэнтерального анастомоза, где отмечает простоту в выполнении, безопасность и быстроту в руках хирургов, владеющих лапароскопией [15].

Техника формирования анастомоза по Juan Santiago Azagra нашла место в урологической практике, при лапароскопических простатэктомиях на этапе формирования уретровезикального анастомоза, где отмечена ее высокая эффективность. Техника не уступала традиционным методам формирования соустья [16].

Мы не нашли в литературе публикаций, в которых упоминалось о применении способа наложения анастомоза Juan Santiago Azagra в создании глоточно-желудочного соустья.

Учитывая перечисленные выше данные, было принято решение применить данную методику при формировании фарингогастроанастомоза.

Важным условием является использование в качестве шовного материала самофиксирующихся нитей, в нашем случае применялся шовный материал Ethicon Stratafix Spiral PDO. Задняя стенка анастомоза шьется однократно непрерывным швом, при кото-

ром захватывается передняя и задняя стенка глотки с дистальным концом желудочного трансплантата, затем глотка и трансплантат вскрываются электрохирургически на 2 см. Для переднего ряда анастомоза берется еще одна нить, первый стежок накладывается в области начала заднего ряда и последний — за его концом.

Таким образом, хирургами онкологическом отделении № 2 (торакальное) совместно с хирургами онкологического отделения № 5 (опухолей головы и шеи) впервые (на

основании доступных публикаций) успешно применена методика Juan Santiago Azagra при ларингофарингоэзофагэктомии для формирования фарингогастроанастомоза.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.]. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. — 276 с.
2. Еникеев Р.Ф. Профилактика несостоятельности эзофагогастроанастомоза на шее после экстирпации пищевода по поводу рака // Хирургия, Онкология. — 2011.
3. Смоленов Е.И., Миронова Д.Ю., Колобаев И.В., Рябов А.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Современные возможности терапии плоскоклеточного рака пищевода: смена парадигм? // Южно-Российский онкологический журнал. — 2023. — Т. 4, № 4. — С. 72–84. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-4-7
4. Obermannová R., Alsina M., Cervantes A., Leong T., Lordick F., Nilsson M. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // ESMO Guidelines Committee. — 2022. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.003
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 5.2024 — December 20, 2024.
6. Клинические рекомендации «Рак пищевода и кардии» АОР, 2024.
7. Niwa Y., Koike M., Fujimoto Y., Oya H., Iwata N., Nishio N. et al. Salvage pharyngolaryngectomy with total esophagectomy following definitive chemoradiotherapy // Dis. Esophagus. — 2016. — V. 29 (6). — P. 598–602. DOI: 10.1111/dote.12362
8. Ратушный М.В., Поляков А.П., Хомяков В.М., Ратушная В.В., Сугаипов А.Л., Кондрашова А.А. Тотальная фарингоэзофагопластика тонкокишечным аутоотраплантатом у больного раком шейного отдела пищевода // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. — 2019. — № 3. — С. 75–85. DOI: 10.17116/plast.hirurgia201903175
9. Рудык А.Н., Сигал Е.И., Насрулаев М.М., Латыпов А.Г., Бурмистров М.В., Чернышев В.А. и др. (на основании доступных публикаций) успешно применена методика Juan Santiago Azagra при ларингофарингоэзофагэктомии для формирования фарингогастроанастомоза.
10. Azagra J.S., Goergen M., Arru L., Facy O. Total gastrectomy for locally advanced cancer: the pure laparoscopic approach // Gastroenterol. Rep. — 2013. — V. 1 (2). — P. 119–126. DOI: 10.1093/gastro/got005
11. Pascotto B., González L., Di Saverio S. et al. Minimally invasive hand-sewn barbed anastomosis after total and near-total gastrectomy: standardized Azagra's technique // J. Gastrointest. Surg. — 2023. — V. 27. — P. 990–991. DOI: 10.1007/s11605-022-05508-5
12. De Blasi V., Facy O., Goergen M. et al. Barbed versus usual suture for closure of the gastrojejunal anastomosis in laparoscopic gastric bypass: a comparative trial // Obes. Surg. — 2013. — V. 23. — P. 60–63. DOI: 10.1007/s11695-012-0763-4
13. Gu H., Li W., Zhou L. Application of hand-sewn esophagojejunostomy in laparoscopic total gastrectomy // World J. Surg. Onc. — 2024. — V. 22. — P. 73. DOI: 10.1186/s12957-024-03350-4
14. Wang Z., Wei Y., Liu X. et al. Application value of hand-sewn anastomosis in totally laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer // World J. Surg. Onc. — 2021. — V. 19. — P. 229. DOI: 10.1186/s12957-021-02249-8
15. Azagra JS, Makkai-Popa ST, Pascotto B, Arru L, De Blasi V, Ramia JM, Ibanez-Aguirre FJ, Goergen M. Laparoscopic pancreaticojejunal anastomosis using knotless barbed absorbable sutures are simple, safe and effective: an experience with 34 procedures. Laparosc Surg 2 | DOI: 10.21037/ls.2020.03.07
16. Абдуллин И.И. Сравнительная оценка различных способов формирования уретровезикального анастомоза при лапароскопической радикальной простатэктомии // Эндоскопическая хирургия. — 2012. — Т. 18, № 6. — С. 3–6.

© Е.В. Дементьева, О.И. Каганов, И.Б. Ермаков, 2025
УДК 616-006.66 615.036.6 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-17-23

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ 1 ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ FOLFOX В ИНТЕРМЕТТИРУЮЩЕМ РЕЖИМЕ У ПАЦИЕНТА С HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Е.В. Дементьева¹, О.И. Каганов^{2,3}, И.Б. Ермаков¹

¹АО Медицинская компания ИДК, Самара

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

³ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

FIRST LINE CHEMOTHERAPY OF FOLFOX REGIMEN IN AN INTERMITTENT REGIMEN IN A PATIENT WITH HER2-NEGATIVE GASTRIC CANCER

E.V. Dementeva¹, O.I. Kaganov^{2,3}, I.B. Ermakov¹

¹Meditinskaya Kompaniya IDK JSC, Samara

²Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, Samara

³Samara State Medical University, Samara

Дементьева Е.В. — врач-онколог отделения противоопухолевой терапии
443067, г. Самара, ул. Энтузиастов, 29, тел.: +7-917-152-21-27, e-mail: dementeva.ek98@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9361-6354
Dementeva E.V. — oncologist of the Department of Antitumor Therapy
29 Entuziastov St., 443067, Samara, Russian Federation, tel.: +7-917-152-21-27, e-mail: dementeva.ek98@mail.ru,
ORCID ID: 0000-0001-9361-6354

Реферат. Ежегодно в мире выявляется около миллиона новых случаев рака желудка, притом около 40% в распространенной стадии заболевания, так как нет специфических симптомов. Основным методом лечения метастатического и неоперабельного рака желудка является системная химиотерапия. На данном этапе развития онкологии выбор опций лекарственного лечения весьма ограничен.

В данном обзоре представлен клинический случай длительного интермиттирующего применения химиотерапии 1-й линии у пациентки с метастатическим HER2-негативным раком желудка.

Ключевые слова: рак желудка, химиотерапия, FOLFOX, первая линия лечения.

Abstract. About one million new cases of gastric cancer are detected worldwide every year, with about 40% in the advanced stage of the disease, as there are no specific symptoms. The main method of treatment for metastatic and unresectable gastric cancer is systemic chemotherapy. At the present stage of oncology development, the choice of medication treatment is rather limited.

The review presents a clinical case of long-term intermittent use of first line chemotherapy in a patient with metastatic HER2 negative gastric cancer.

Key words: gastric cancer, chemotherapy, FOLFOX, first-line therapy.

Введение

Рак желудка, по данным International Agency for Reasearch on Cancer, на 2022 г. занимает 5 место в структуре онкологических заболеваний и 5 место по смертности среди злокачественных новообразований [1, 2]. В Российской Федерации злокачественные новообразования желудка занимают 5 место по заболеваемости среди злокачественных новообразований и 3 по смертности, при этом летальность на первом году с момента установления диагноза составляет 40%, достаточно часто выявляется на IV стадии заболевания (около 35% случаев) [3]. По данным SEER, пятилетняя выживаемость у пациентов с раком желудка составляет 36% [4].

Факторами риска развития рака желудка являются: семейный анамнез, инфекция *Helicobacter pylori*, возраст, питание, содержащее малое количество овощей и фруктов, злоупотребление алкоголем, курение [5].

Часто симптомы рака желудка неспецифичны: диспепсия, снижение аппетита или раннее насыщение, потеря веса, астения, анемия при распространенной опухоли со скрытым кровотечением, также дисфагия при локализации опухоли в проксимальных отделах желудка или в желудочно-пищеводном переходе, стеноз привратника при локализации в дистальных отделах желудка. С учетом вышесказанного, часто диагноз ставится в распространенной стадии и в момент экстренных состояний происходит кровотечение, перфорация стенок желудка, а также декомпенсированный стеноз привратника при расположении опухоли в выходном отделе желудка.

Основным методом диагностики злокачественных образований желудка является эндоскопическое исследование (ФГДС), позволяющее установить локализацию опухоли, а также выполнить биопсию для проведения гистологического и иммуногистохимического исследований.

Основными гистологическими классификациями гистологической природы рака желудка является: классификация ВОЗ,

классификация по Т. Lauren. Наиболее часто используемой классификацией является классификация по Т. Lauren, в которой выделяют два подтипа: кишечный, наиболее часто в дистальных отделах желудка, диффузный.

Также при постановке диагноза обязательно выполнение молекулярного исследования: определение экспрессии HER2, микросателлитной нестабильности (MSI), экспрессии PD-L1 [6–8].

Для определения распространенности опухолевого процесса необходимо выполнение компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости или ПЭТ/КТ с 18 F-ФДГ [9]. А также обязательно проведение диагностической лапароскопии при предполагаемой распространенности более T2. Так как одним из наиболее частых сайтов метастазирования является брюшина, учитывая малые размеры образований по брюшине, компьютерная томография не является выбором диагностики. При проведении лапароскопии необходимо выполнение смывов брюшной полости, так как положительные смывы увеличивают стадию до IV [10].

Основным методом лечения распространенных стадий рака желудка является лекарственное лечение. Во многих исследованиях доказано преимущество применения системной противоопухолевой терапии в сравнении с симптоматической терапией, было продемонстрировано, что общая выживаемость 8 месяцев в сравнении с 5 месяцами при симптоматической терапии, а также увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 5 против 2 месяцев соответственно. Также в группе химиотерапии в сравнении с симптоматической терапией отмечено улучшение качества жизни (снижение степени болевого синдрома, уменьшение дисфагии, улучшение нутритивного статуса) у 45% пациентов, в группе симптоматической терапии — 20%.

Но при этом пациенты, получающие комбинированную химиотерапию, имеют медиану общей выживаемости около года.

На данный момент стандартом в первой линии лечения HER2-негативного рака желудка являются двухкомпонентные режимы, включающие в себя комбинацию фторпиримидинов и препаратов платины. Основным применяемым режимом является схема FOLFOX, учитывая меньшую токсичность оксалиплатина в сравнении с цисплатином.

Исследование III фазы, проведенное немецкой исследовательской группой, сравнило лечение фторурацилом и цисплатином с FOLFOX у пациентов ($n = 220$) с ранее нелеченой распространенной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода. Результаты показали, что применение режима FOLFOX было связано со значительно меньшей токсичностью и продемонстрировало тенденцию к улучшению медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) (5,8 против 3,9 месяцев; $p = 0,77$) по сравнению с фторурацилом, лейковорином и цисплатином. Однако не было статистически значимой разницы в общей выживаемости (10,7 против 8,8 месяцев соответственно), но при этом отмечено улучшение общей выживаемости (ОВ) у пациентов старше 65 лет (13,9 против 7,2 месяцев соответственно). Также схема FOLFOX, в отличие от режима с применением цисплатина, имеет меньшую частоту осложнений [11].

Четкая длительность лечения обсуждается, в клинической практике используется несколько вариантов: 8–12 курсов лечения, лечение до прогрессирования заболевания, а также применение в интерметтирующем режиме. Применение химиотерапии до прогрессирования увеличивает токсичность, хоть и имеет тенденцию к увеличению безрецидивной выживаемости, при этом не меняет общую выживаемость, что более важно для метастатического рака желудка [12].

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 58 лет, с диагнозом «Рак тела желудка cT4aN1M1, IV стадия».

Из анамнеза известно, что впервые отметила появление периодической боли в эпигастрии после еды в январе 2022 г. Обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства, проведено ФГДС. По данным ФГДС: инфильтративные изменения стенок желудка. Взята биопсия.

Гистологическое исследование от 10.02.2022: аденокарцинома желудка.

КТ ОБП от 02.2022: инфильтративные изменения стенок желудка, дифференцированные с воспалительными изменениями.

Далее по месту жительства лечение и дообследование не проводились.

В июне 2022 г. самостоятельно обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с целью дообследования и определения тактики лечения.

Пересмотр гистологических препаратов № 17651/22 от 09.06.22: в одном из биоптатов желудка картина злокачественной опухоли, вероятно, карцинома с перстневидными клетками. Учитывая недостаточное количество материала, проведение ИГХ невозможно.

Повторно выполнено ФГДС от 02.08.2022: эндоскопическая картина более всего характерна для перстневидноклеточного рака желудка. Взята биопсия.

Гистологическое исследование от 08.08.22: в материале частицы слизистой оболочки желудка с гиперплазией покровно-ямочного эпителия, частица опухоли дискогезивной карциномы с очагами некрозов (диффузный тип по Лаурену).

Выполнено эндо-УЗИ: эндосонографическая картина опухоли тела желудка T3(T4a)N1.

Для уточнения фенотипа опухоли выполнено молекулярно-генетическое исследование от 01.09.2022: MSS, HER2 негативный подтип, PD-L1 >1.

КТ органов брюшной полости и органов малого таза от 18.08.22: асцит, инфильтрация стенок выходного отдела желудка до 20 мм с потерей дифференцировки слоев, КТ-признаки умеренной лимфаденопатии по малой кривизне желудка (рис. 1, 2.)

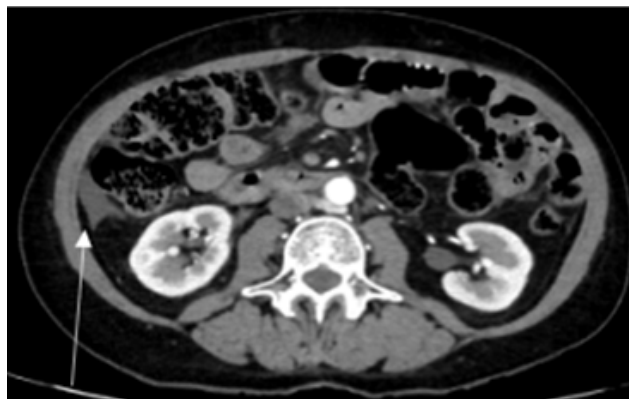
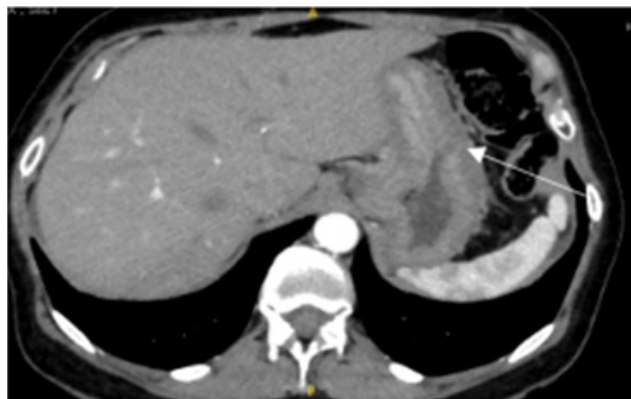


Рис. 1, 2. Инфильтрация стенок желудка, выпот в правом латеральном канале (указано стрелками)
Fig. 1, 2. Infiltration of the stomach walls, effusion in the right lateral canal (indicated by arrows)

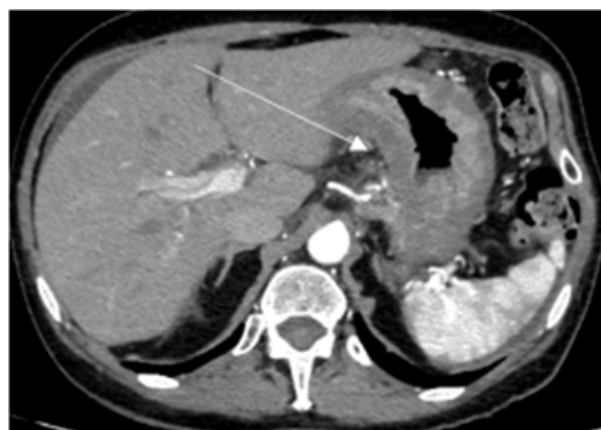


Рис. 3, 4. Выпот перигепатически, инфильтрация брюшины (указано стрелками)
Fig. 3, 4. Perihepatic effusion, peritoneal infiltration (indicated by arrows)

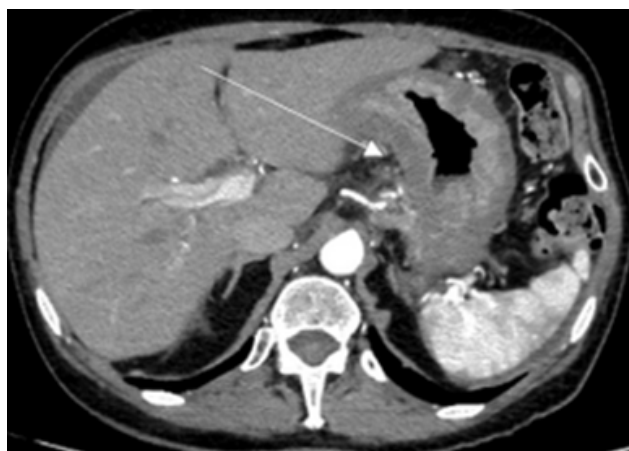


Рис. 5, 6. Инфильтрация стенок желудка, выпот перигепатически, парагастральные лимфоузлы (указано стрелками)
Fig. 5, 6. Infiltration of the stomach walls, perihepatic effusion, enlarged paragastral lymph nodes (indicated by arrows)

Онкомаркеры от 18.08.2022: Ca 72.4–7,1 Ед/мл. 08.09.2022 выполнена диагностическая лапароскопия: в брюшной полости до 300 мл асцитической жидкости. Под правым и левым куполом диафрагмы, по латеральным каналам и в малом тазу белесоватые очаги размером 5–10 мм. Выполнена биопсия образований брюшины.

Цитологическое исследование асцитической жидкости № 2022/24586-91: в полученном материале клетки аденокарциномы.

Гистологическое исследование образований брюшины от 12.09.22: картина соответствует метастазу рака желудка.

Проведен онкологический консилиум: с учетом метастатического процесса, гистологической структуры рекомендовано проведение химиотерапии первой линии по схеме FOLFOX с контрольными обследованиями через 6 курсов лечения.

С 14.09.2022 по 27.11.2022 проведено 6 курсов химиотерапии по вышеуказанной схеме. В межкурсовом периоде наблюдались: астения 1 ст., гепатотоксичность 1 ст., нейтропения 1 ст., полинейропатия 1 ст.

Выполнено контрольное КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 06.12.22: положительная динамика в рамках стабилизации процесса.

ФГДС от 06.12.22: стабилизация процесса.

С 10.12.2022 по 06.01.23 проведены 7–9 циклы химиотерапии. С учетом полинейропатии 2–3 ст. на 8 курсе лечения выполнена редукция дозы оксалиплатина на 25%.

РЭА — 2,2, СА 19.9 — 10, Ca72.4 — 10,9.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости от 20.01.2023: без динамики.

Далее с учетом нарастания полинейропатии на фоне снижения дозы оксалиплатина, проведения полного курса лечения — 9 курсов, стабилизации процесса по данным контрольных обследований принято решение о динамическом наблюдении каждые 3 месяца.

При очередном контрольном обследовании от 15.06.2023 по данным КТ: увеличение

размеров образований в большом сальнике, появление жидкости в перигепатическом пространстве (рис. 3, 4). По данным ФГДС: без динамики.

Онкомаркеры от 13.06.2024: РЭА — 1,4 нг/мл, СА19.9 — 9,4 Ед/мл, Ca72.4 — 4 Ед/мл.

Учитывая разнонаправленную динамику по данным обследований, отсутствия роста онкомаркеров, расценено как стабилизация процесса, решено выполнить контрольное обследование через 3 месяца.

ФГДС от 15.08.2023 — умеренная отрицательная динамика в сравнении с 06.23.

Онкомаркеры от 08.23: РЭА — 0,9 нг/мл, СА19.9 — 3 Ед/мл, Ca 72.4 — 51 Ед/мл.

КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 08.2023: умеренная отрицательная динамика в виде распространения опухолевой инфильтрации на субкардиальный и кардиальный отделы, увеличение размеров парагастральных лимфоузлов. Увеличение опухолевых узлов в большом сальнике. Сохранение выпота перигепатически (рис. 5, 6).

Пациентка консультирована в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: с учетом отрицательной динамики по данным контрольных обследований, а также длительного бесплатного промежутка рекомендовано проведение реинтродукции 1 линии химиотерапии по схеме FOLFOX с контрольными обследованиями через 4 курса лечения.

С 09.2023 по 11.2023 проведены 4 курса химиотерапии по вышеуказанной схеме. В межкурсовом периоде отмечались: астения 1–2 ст., нейтропения 1 ст., тошнота 1 ст., полинейропатия 1 ст.

Онкомаркеры: Ca72.4 — 52 Ед/мл, РЭА — 1,8 нг/мл, СА19.9 — 4 Ед/мл.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости от 27.11.2023: незначительное уменьшение размеров отдельных узлов в большом сальнике, в остальном без динамики.

ФГДС от 28.11.2023: эндоскопическая картина инфильтративной формы рака желудка. Без существенной динамики.

Далее проведены еще 4 курса химиотерапии по схеме FOLFOX до 04.01.23, из побочных явлений наблюдались: астения 1–2 ст., тошнота 1 ст., периферическая полинейропатия 1 ст.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости от 01.24: без динамики. Суммарно проведены 8 курсов химиотерапии, учитывая отсутствие отрицательной динамики по данным контрольных обследований, нарастание токсичности, решено отправить пациентку на динамическое наблюдение каждые 3 месяца.

Суммарно проведены 17 курсов лечения по схеме FOLFOX в течение полутора лет, из побочных явлений отмечены: астения 1–2 ст., периферическая нейропатия до 3 ст., тошнота и рвота.

Далее проводилось динамическое наблюдение каждые 3 месяца.

При очередном контрольном обследовании по данным КТ от 04.2024: прогрессирование в виде увеличения асцита, увеличения размеров очагов по малому сальнику.

На данный момент пациентка получает вторую линию лечения по схеме паклитаксел и рамучирумаб — стабилизация процесса.

Обсуждение

Данный клинический случай, безусловно, не отражает прогноз большинства пациентов, учитывая тот факт, что рак желудка представляет собой гетерогенную группу опухолей с различной чувствительностью к противоопухолевым препаратам. Проведение химиотерапии с препаратами платины и фторпиримидинов у пациентов с метастатическим раком желудка является стандартом лечения, притом равноэффективны схемы XELOX и FOLFOX. Так, к примеру, в исследовании III фазы ML 17032, в котором оценивалась эффективность комбинации капецитабина с цисплатином по сравнению с комбинацией фторурацила с цисплатином, доказано, что капецитабин и фторурацил равноэффективны [13].

Но длительность применения первой линии химиотерапии достоверно не определена, на данном этапе есть несколько возможных вариантов: продолжительность 1 линии терапии до прогрессирования, 8–12 курсов лечения, лечение в интермиттирующем режиме. Роль поддерживающей терапии фторпиримидинами обсуждается. Так, например, в поданализе исследования AGAMENON показано, что применение в поддерживающем режиме фторпиримидинов незначительно снижает риски прогрессирования, но на данный момент убедительных данных об эффективности нет [12]. В российских клинических рекомендациях отражено, что проведение 1 линии химиотерапии показано в течение 18 недель или до прогрессирования заболевания, также возможен вариант цикловой химиотерапии. При прогрессировании заболевания через 6 месяцев и более после окончания 1 линии платиносодержащей химиотерапии возможно проведение реинтродукции [14, 15].

Учитывая, что поддерживающая терапия не показала видимых преимуществ, в данном клиническом случае мы рассматриваем возможность применения интермиттирующего применения 1 линии химиотерапии (при наличии стабилизации процесса или разнонаправленной динамики). Такое применение показано в метаанализах и отражает снижение лекарственной токсичности в сравнении с применением химиотерапии до прогрессирования заболевания.

Заключение

Данный клинический случай свидетельствует о возможности эффективного длительного применения химиотерапии по схеме FOLFOX у пациентов с метастатическим HER2-негативным раком желудка. Учитывая вышеизложенное, мы предлагаем такой подход у пациентов с низкой опухолевой нагрузкой (не более 3 сайтов метастазирования), стабильным статусом ECOG, а также не бурным прогрессированием при динамиче-

ском обследовании. Применение реинтродукции возможно при прогрессировании не менее чем через 3 месяца после окончания платиносодержащей химиотерапии. Также данный клинический случай, с учетом незначительной динамики можно рассматривать как применение цикловой химиотерапии или химиотерапии в интерметтирующем режиме. Такое применение отдалает применение последующих опций лечения, особенно

учитывая невозможность применения таргетных препаратов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. 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. — P. 229–263.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2022: stomach cancer fact sheet. — 2024.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2024. — 262 с.
4. National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) Program. Cancer stat facts: stomach cancer. — 2024.
5. Thrift A.P., Wenker T.N., El-Serag H.B. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2023. — V. 20. — P. 338–349. DOI: 10.1038/s41571-023-00747-0
6. Gomez-Martin C., Garralda E., Echarri M.J. et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer // *J. Clin. Pathol.* — 2012. DOI: 10.1136/jclinpath-2012-200774
7. Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S. Microsatellite instability in gastric cancer: Between lights and shadows // *Cancer Treat. Rev.* — 2021. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102175
8. Gou Q., Dong C., Xu H. et al. PD-L1 degradation pathway and immunotherapy for cancer // *Cell Death Dis.* — 2020. DOI: 10.1038/s41419-020-03140-2
9. Lim J.S., Yun M.J., Kim M.-J. et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy // *Radiographics.* — 2006.
10. De Andrade J.P., Mezhir J.J. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review // *J. Surg. Oncol.* — 2014.
11. Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., Schmalenberg H. et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie // *Clin Oncol.* — 2008. — V. 26 (9). — P. 1435–1442. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9378
12. Viúdez A., Carmona-Bayonas A., Gallego J., Lacalle A., Hernández R., Cano J.M. et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced gastric cancer: data from the AGAMENON registry // *Clin. Transl. Oncol.* — 2020. DOI: 10.1007/s12094-019-02183-y
13. Kang Y.-K., Kang W.-K., Shin D.-B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial // *Ann. Oncol.* — 2009. DOI: 10.1093/annonc/mdn717
14. Клинические рекомендации «Рак желудка». — 2020.
15. Okines A.F.C., Asghar U., Cunningham D., Ashley S. et al. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer // *Oncology.* — 2010. DOI: 10.1159/000322114

© Ф.Ш. Ахметзянов, А.В. Караманян, 2025

УДК 616-006.442 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-24-34

ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ В СИСТЕМЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, А.В. Караманян^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань

³«Медико-санитарная часть КФУ», поликлиника, г. Казань

IMPORTANCE OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT IN MULTIDISCIPLINARY REHABILITATION TO IMPROVE THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, A.V. Karamanian^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan

³Medical and sanitary unit of KFU, Kazan

Караманян А.В. — аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии
420000, г. Казань ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-917-299-51-88, e-mail: angelina.karamanyan1997@yandex.ru,
ORCID ID: 0000-0001-7168-337X

Karamanian A.V. — postgraduate student of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy
49 Butlerova St., 420012 Kazan, Russian Federation, tel.: +7-917-299-51-88, e-mail: angelina.karamanyan1997@yandex.ru,
ORCID ID: 0000-0001-7168-337X

Реферат. Качество жизни пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) остается недостаточно изученным аспектом терапии, несмотря на его значимое влияние на эффективность лечения. В исследовании оценивалось влияние психологической поддержки на уровень тревожности, депрессии и общее качество жизни у 71 пациента с НХЛ в ходе химиотерапии. Использовались шкалы HADS и EQ-5D (оценка качества жизни по ключевым параметрам (подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия))

Результаты показали, что тревожность наиболее выражена на первых курсах химиотерапии, но снижается к третьему-четвертому курсу благодаря психологическому вмешательству. Депрессивные симптомы сохранялись дольше, улучшаясь лишь к завершению лечения, что подчеркивает необходимость длительной психологической поддержки. Интеграция психологического консультирования в комплексное лечение способствовала стабилизации эмоционального состояния и повышению субъективной оценки качества жизни, несмотря на физические ограничения.

Исследование подтверждает, что психологическая помощь не влияет на выживаемость, но критически важна для улучшения психосоциальной адаптации пациентов. Персонализированные подходы, включая консультирование и лечебную физкультуру, уменьшают усталость, нарушения сна и повышают приверженность терапии. Мониторинг качества жизни должен стать стандартом в онкогематологической практике для своевременного выявления потребностей пациентов и оптимизации терапии.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, качество жизни, психологическая поддержка, тревожность, депрессия, химиотерапия.

Abstract. Quality of life in patients with non-Hodgkin's lymphomas (NHL) remains an understudied aspect of therapy, despite its significant impact on treatment efficacy. This study evaluated the effect of psychological support on anxiety levels, depression, and overall quality of life in 71 NHL patients undergoing chemotherapy. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and quality-of-life assessments across key parameters (mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort, and anxiety/depression) were used.

The results demonstrated that anxiety was most pronounced during initial chemotherapy cycles but decreased by the third to fourth cycle due to psychotherapeutic intervention. Depressive symptoms persisted longer, improving only toward the end

of treatment, which underscores the need for prolonged psychological support. Integrating psychotherapy into comprehensive care contributed to emotional stabilization and enhanced subjective quality-of-life assessments, despite physical limitations.

The study confirms that psychological support does not affect survival rates but is crucial for improving patients' psychosocial adaptation. Personalized approaches, including counseling and therapeutic exercise, help to reduce fatigue, sleep disturbances, and improve treatment adherence. Quality-of-life monitoring should become a standard in oncohematological practice to promptly identify patient needs and optimize therapy.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, quality of life, psychological support, anxiety, depression, chemotherapy.

Введение

Качество жизни — аспект терапии лимфопролиферативных заболеваний, на который, по нашему мнению, обращается недостаточное внимание. В современной онкогематологической практике мы привыкли оперировать объективными показателями — пятилетней выживаемостью, частотой ремиссий, показателями ответа на терапию. Но как часто мы задумываемся о том, какой ценой даются эти результаты нашим пациентам? Между тем психоэмоциональное состояние пациента — не просто «сопутствующий фактор», а важнейший компонент успешного лечения. Психологическая поддержка должна стать не дополнительной опцией, а обязательным компонентом комплексной терапии лимфопролиферативных заболеваний. Только такой целостный подход, учитывающий как физиологические, так и психологические аспекты болезни, может обеспечить по-настоящему успешные результаты лечения.

Ниже представим рисунок, показывающий патогенез депрессии при онкологических заболеваниях (рис. 1) [1].

У пациентов с онкологическими заболеваниями чаще наблюдаются симптомы депрессии, что негативно сказывается на прогнозе. Развитие злокачественных новообразований и его медикаментозное лечение могут вызывать воспалительные процессы, обусловленные провоспалительными цитокинами, что нарушает работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и может приводить к поведению, напоминающему депрессию. В свою очередь, депрессия активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-

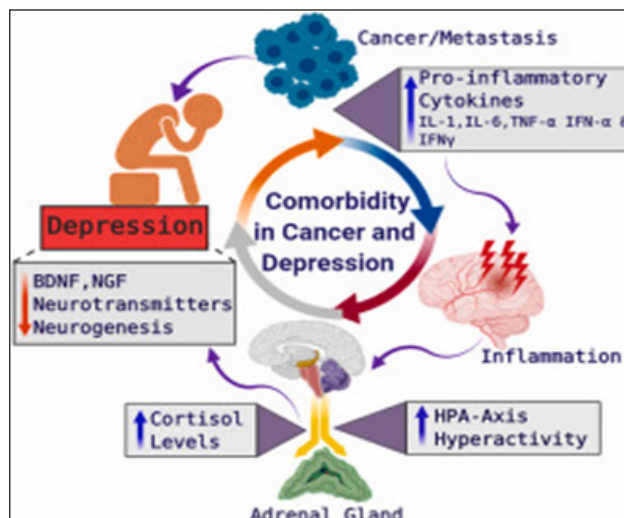


Рис. 1. Механизм возникновения депрессии при онкологических заболеваниях по Ahmad M. H. et al. [1]

Fig. 1. Mechanism of depression in oncological diseases according to Ahmad M.H. et al. [1]

никовую систему, что приводит к высвобождению эндогенных глюкокортикоидов. Это может способствовать проявлению депрессивных симптомов у некоторых онкологических пациентов. Кроме того, депрессия может привести к нарушению режима лечения и увеличить риск смертности [1].

Согласно полученным данным, психологическая помощь демонстрирует эффективность в снижении депрессивной симптоматики у пациентов с онкологическими заболеваниями.

В ряде исследований было установлено, что почти половина пациентов с онкологическими заболеваниями считают, что эмоциональные последствия болезни труднее переносить, чем физические или практические аспекты. Многие негативные последствия, такие как нарушения сна, могут сохраняться у пациентов на протяжении многих лет по-

сле завершения лечения. Приведенные ниже исследования показывают, что дистресс, связанный с онкологическим заболеванием, для различных типов рака, включая лейкемию и лимфому, имеет связь с психосоциальной адаптацией и качеством жизни пациентов [2–6].

Учитывая, что уровни тревожности и депрессии значительно различаются в зависимости от типа опухоли, пола и возраста, эти результаты дают информацию о том, какие онкологические больные с наибольшей вероятностью нуждаются в психосоциальной поддержке.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилась оценка эффективности психологического вмешательства у пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) по показателям качества жизни (уровня тревожности и депрессивной симптоматики).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 71 пациент, у которых оценивалось влияние психологического консультирования и направляемой специалистами самопомощи. Основная группа (n = 71) — стандартное (химиотерапевтическое лечение) + курсы структурированной психологической поддержки.

Данные собирались проспективно с применением стандартизированных опросников (шкала Гамильтона (HADS), EQ-5D опросник). Шкала HADS включает 14 пунктов, разделенных на субшкалы тревоги и депрессии, с оценкой от 0 до 3 баллов за каждый пункт. Суммарный показатель 8–10 баллов свидетельствует о субклинических симптомах, а 11 и выше — о клинически значимом уровне тревожности или депрессии. Опросник EQ-5D оценивает пять параметров здоровья: подвижность, самообслуживание (уход за собой), повседневную деятельность, боль/дискомфорт и тревогу/депрессию, по 5-балльной шкале, а также включает визуальную аналоговую шкалу (EQ-VAS) для субъек-

тивной оценки общего состояния (0–100 баллов). На начальном этапе все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее оценку психологического статуса и клинических показателей. После этого они получали курс психологического консультирования, самопомощи и лечебную физкультуру под руководством специалистов. Для оценки динамики показателей проводились повторные измерения в ходе терапии. Пациенты с онкологическими заболеваниями нередко испытывают множество психологических нарушений, таких как беспокойство, тоску, беспомощность, усталость, трудности с концентрацией внимания, проблемы со сном, психологический дистресс.

Эффективность этих мероприятий изучены по шкале HADS у всех пациентов с первого по четвертые курсы химиотерапии (табл. 1, 2).

Результаты измерения тяжести тревоги по шкале HADS и их сравнительный анализ показали, что имеется значительное влияние психологических мероприятий на состояние пациентов: между первым и вторым курсом выявлена незначительная разница результатов тревоги (табл. 1).

По табл. 2 видно, что у пациентов стабильно сохраняется тревога до 2 курса лечения химиопрепаратами, в группе психологической помощи значительно улучшаются показатели во всех сферах после 2 курса терапии.

Депрессия является частым сопутствующим заболеванием при онкологических заболеваниях и негативно сказывается на качестве жизни и приверженности пациентов к лечению. Существует множество факторов, способствующих развитию депрессии, однако они недостаточно изучены и требуют более глубокого анализа.

К индивидуальным факторам риска, увеличивающим вероятность депрессии, как и в общей популяции, относятся демографические аспекты, такие как возраст и пол, а также социально-экономические условия и недостаток социальной поддержки.

Таблица 1. Показатели тревоги у пациентов с НХЛ на 1, 2, 3, 4 курсах химиотерапии

Table 1. Anxiety indicators in patients with NHL in the 1st, 2nd, 3rd, and 4th courses of chemotherapy

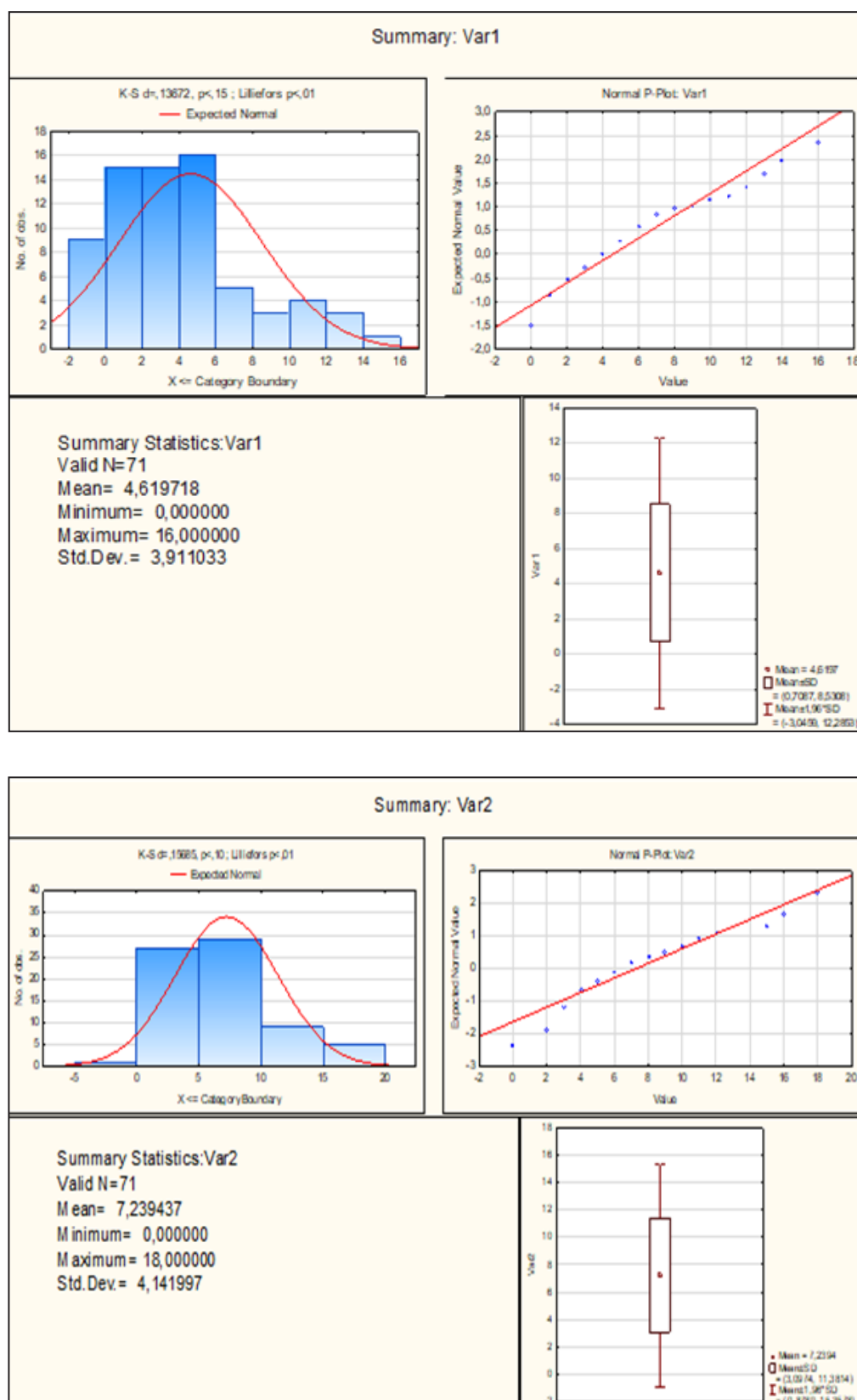


Таблица 1 (продолжение). Показатели тревоги у пациентов с НХЛ на 1, 2, 3, 4 курсах химиотерапии
Table 1 (continuation). Anxiety indicators in patients with NHL in the 1st, 2nd, 3rd, and 4th courses of chemotherapy

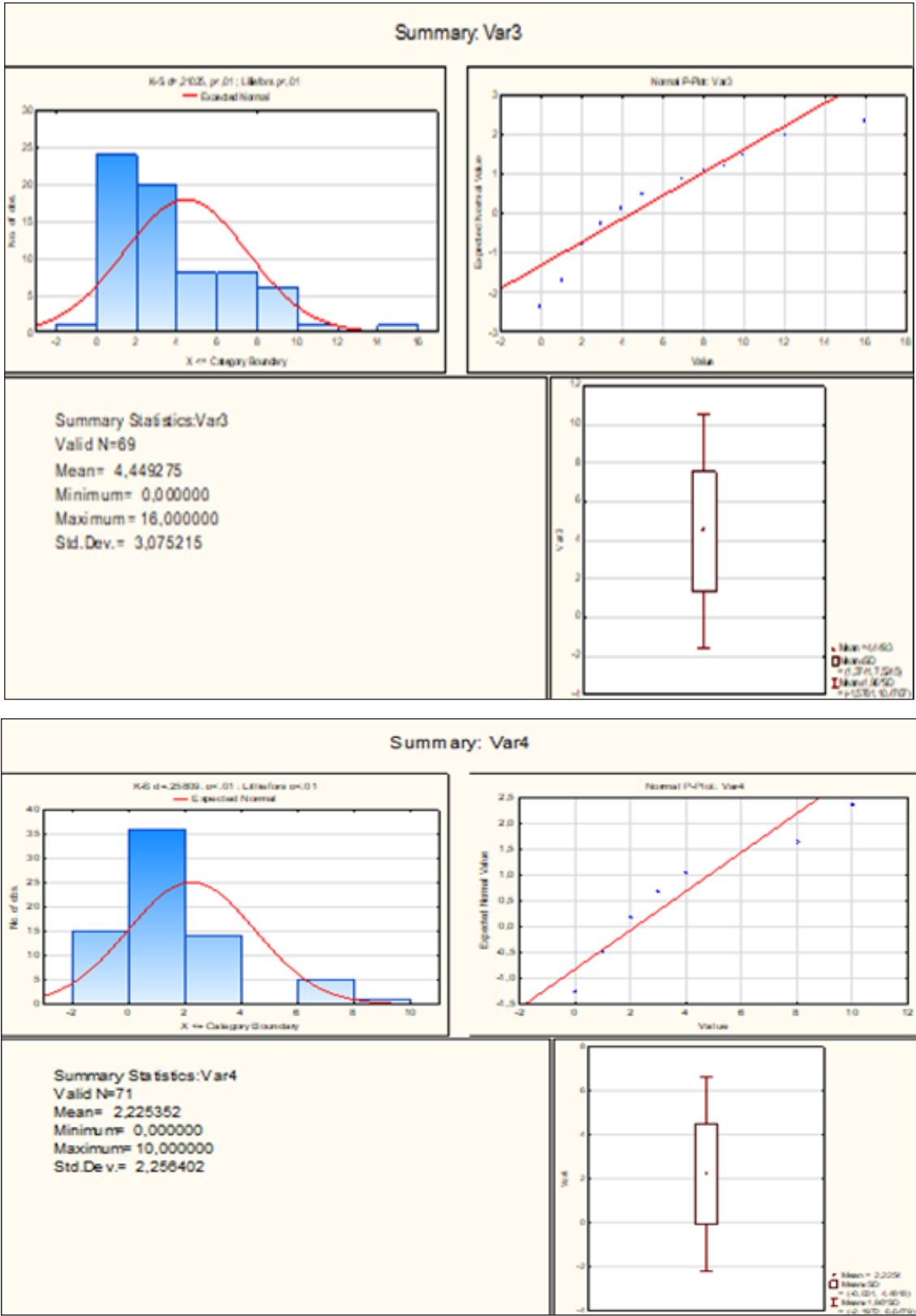
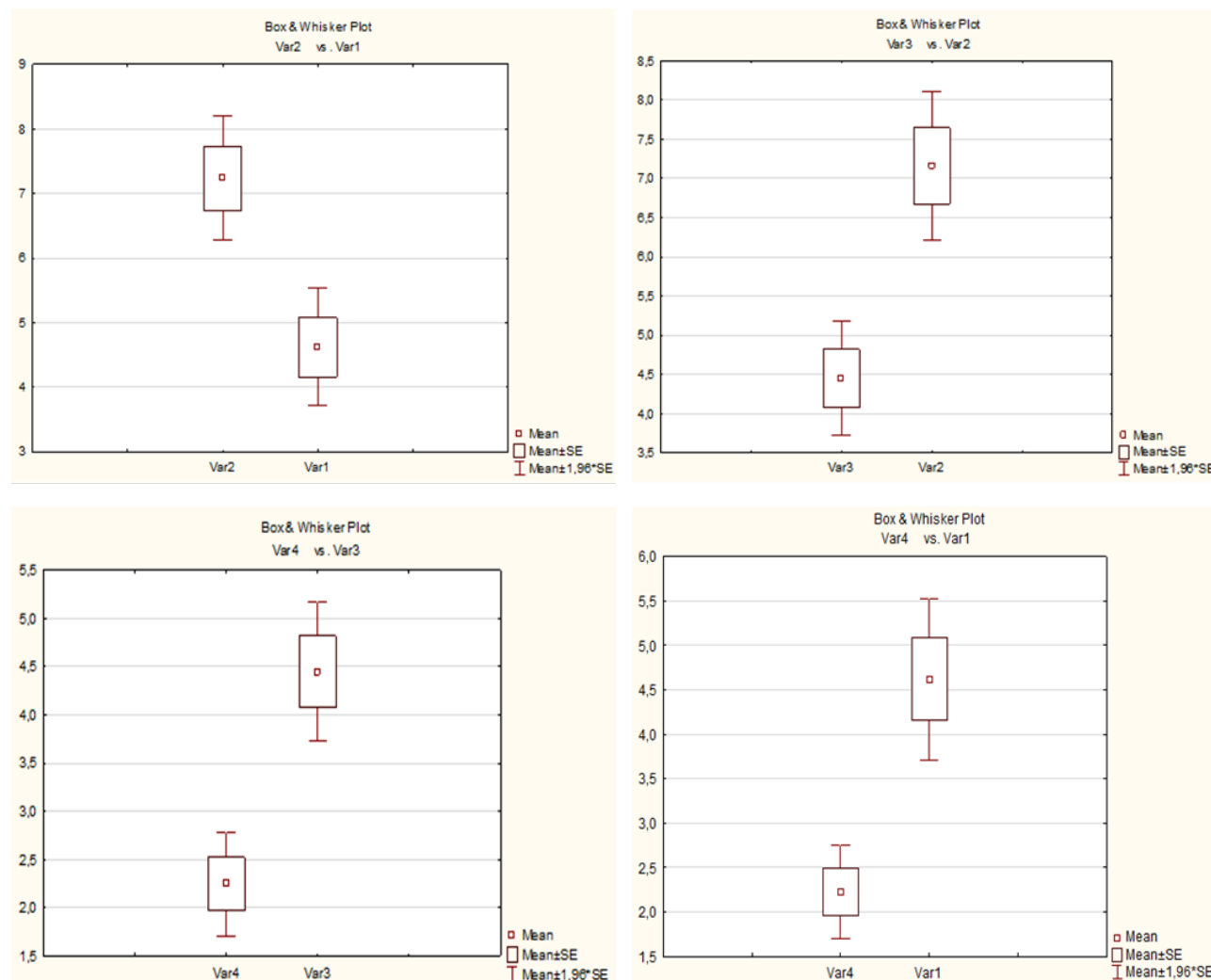


Таблица 2. Сравнительный анализ показателей тревоги у пациентов с НХЛ между первым и вторым, вторым и третьим, третьим и четвертым, первым и четвертым курсами химиотерапии

Table 2. Comparative analysis of anxiety indicators in patients with NHL between the first and second, second and third, third and fourth, first and fourth courses of chemotherapy



Деморализация представляет собой психологическую реакцию, которая часто встречается у пациентов с раком, особенно в терминальных стадиях. Депрессия и синдром деморализации у онкологических больных тесно связаны с суицидальными наклонностями. Поэтому крайне важно своевременно выявить эмоциональное состояние пациентов и обеспечить соответствующее вмешательство, что позволит им получить необходимую помощь [7–9].

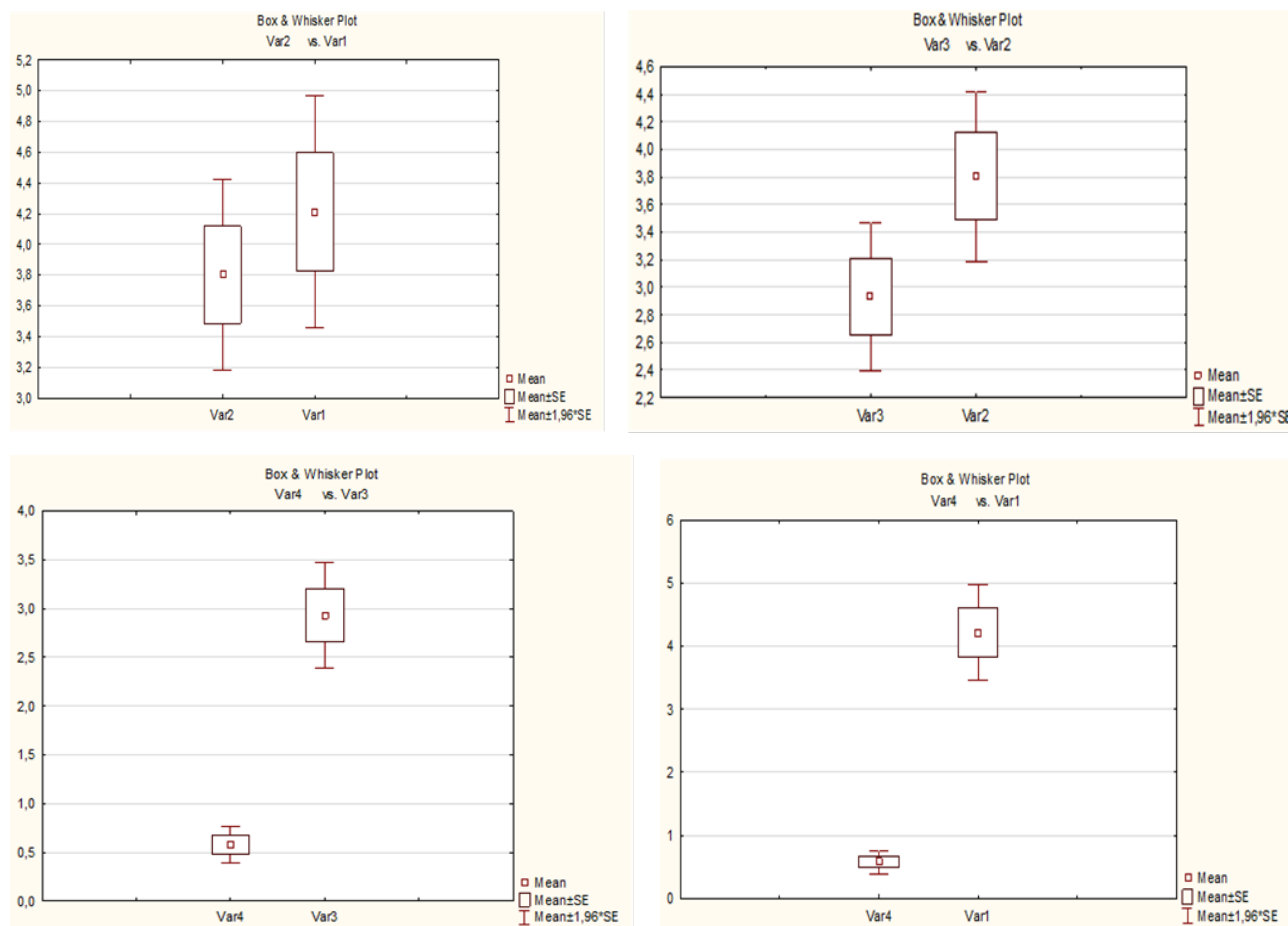
Показатели депрессии у пациентов представлены в табл. 3.

Результаты исследования показали, что пациенты с НХЛ дольше испытывают депрессию, по сравнению с тревогой. Между первым, вторым и третьими курсами химиотерапии сохраняются высокие показатели депрессии, к четвертому курсу эти показатели улучшаются, что связано, по нашему мнению, с влиянием психологической помощи пациентам и принятием своего заболевания (табл. 3).

Общее качество жизни пациентов рассматривается как многогранная концепция, отражающая восприятие влияния болезни и ее

Таблица 3. Сравнительный анализ депрессии у пациентов с НХЛ между первым и вторым, вторым и третьим, третьим и четвертым курсами химиотерапии

Table 3. Comparative analysis of depression in patients with NHL between the first and second, second and third, third and fourth courses of chemotherapy



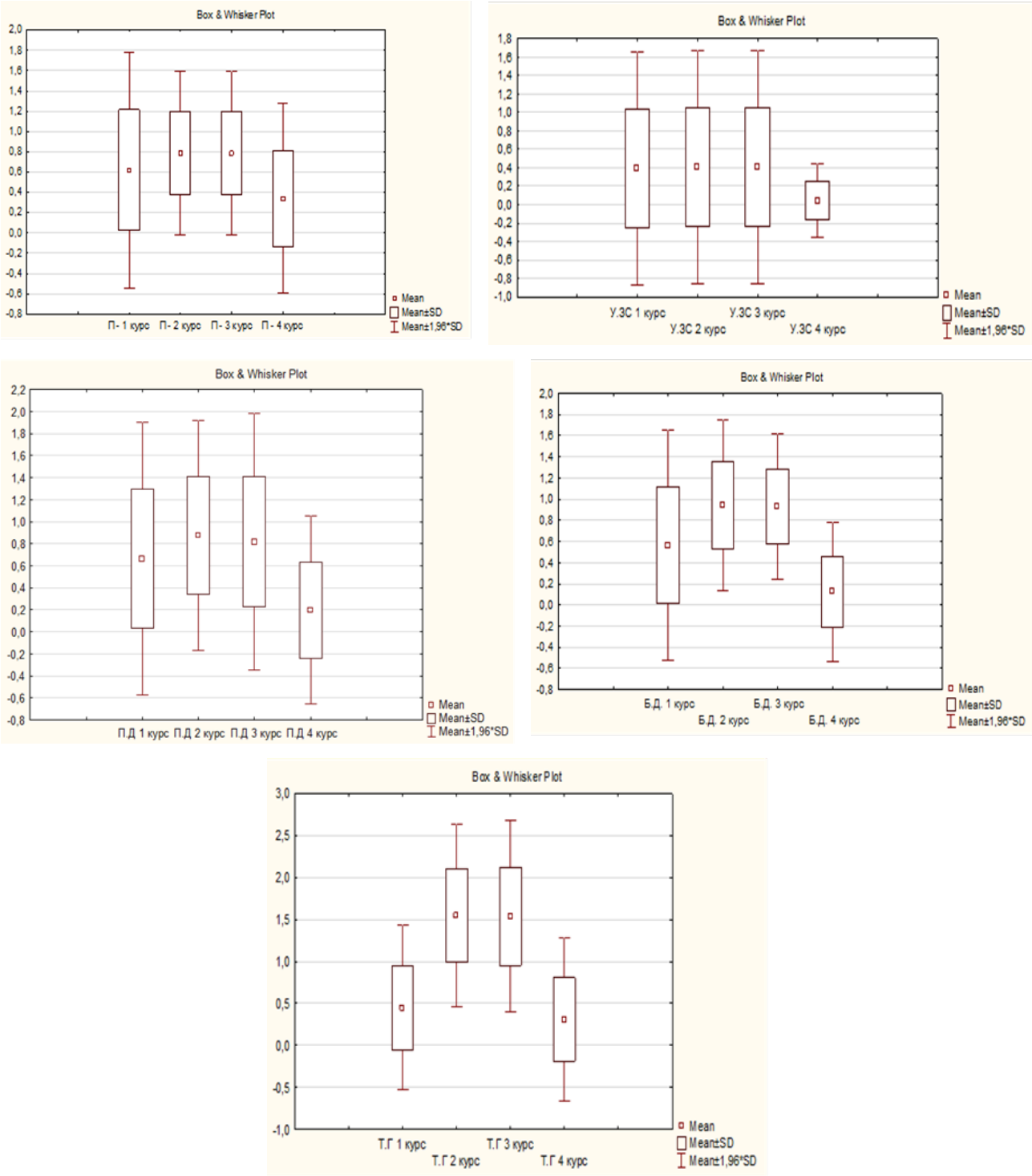
лечения на физическое, психологическое и социальное функционирование и благополучие пациентов. Однако информации о пациентах с онкогематологическими заболеваниями существенно меньше, чем о людях с другими заболеваниями [10–13]. Авторы провели исследование по качеству жизни пациентов и частично показали, что у пациентов с онкогематологическими заболеваниями результаты общего качества жизни значительно хуже, чем с другими заболеваниями. Результаты подтверждены как у мужчин, так и у женщин. Однако авторы указывают, что исследование имеет ряд ограничений и не позволяет оценить воспринимаемые различия в оценке общего качества жизни с течением времени.

Ниже представлены данные оценки качества жизни пациентов с НХЛ в зависимости числа полученных курсов химиотерапевтического лечения (табл. 4).

Учет оценки качества жизни, сделанный пациентом в ходе болезни, оказывает положительное влияние на благополучие пациентов, их семей и лиц, осуществляющих уход, а также на удовлетворенность междисциплинарной и целостной онкологической помощью. Оценка качества жизни пациентов способствует оптимизации качества жизни, несмотря на наличие онкологического заболевания, в том числе НХЛ. Этот процесс дает возможность выявить проблемы в различных аспектах жизни пациентов и вы-

Таблица 4. Сравнительный анализ общего показателя оценки качества жизни (подвижности, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) у пациентов с НХЛ между первым, вторым, третьим и четвертым курсами химиотерапии

Table 4. Comparative analysis of the overall quality of life score (mobility, self-care, daily activities, pain/discomfort, anxiety/depression) in patients with NHL between the first, second, third and fourth courses of chemotherapy



явить тех, кто находится в группе высокого риска. В зависимости от выявленных потребностей или недостатков также поможет осуществить раннее лечение и оказать нужную психологическую помощь.

Анализ литературы показал, что онкологические больные имеют разнообразные категории потребностей. Психические реакции, связанные с болезнью, а также потребности пациента зависят от его личных характеристик и восприятия новой ситуации. Психоэмоциональное состояние пациента изменяется с течением времени при прогрессировании заболевания и в ходе лечения, при этом положительное отношение окружающих имеет большое значение для процесса выздоровления.

Качество жизни, во многом определяется состоянием здоровья, то есть тем, как заболевание и его лечение влияют на физическое функционирование. Онкологические заболевания оказывают разностороннее влияние на жизнь пострадавших, особенно во время лечения химиотерапией. Они вызывают снижение физической активности пациента и влияют на изменение внешнего вида, потерю чувства привлекательности, что снижает самооценку пациента. Многие авторы подчеркивают зависимость качества жизни онкологических больных от применяемой противораковой терапии [14–19].

Оценка качества жизни онкологических больных занимает все больше места в литературе или дискуссиях специалистов. Более того, она становится стандартом. Она связана с индивидуальным, субъективным подходом к пациенту и позволяет оценить влияние заболевания и лечения на функционирование пациента и его родственников с точки зрения физического, психического и социального благополучия [20–23].

В представленных табл. 4 и 5 показаны оценка общего показателя качества жизни: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт. Они были в пределах нормы, кроме тревоги/депрессии,

которые к третьему, четвертому курсу улучшились благодаря психологическому воздействию, а субъективная оценка качества жизни пациента, которая на первом курсе были в пределах нормы, снизились после второго курса химиотерапии и улучшились к третьему и четвертому.

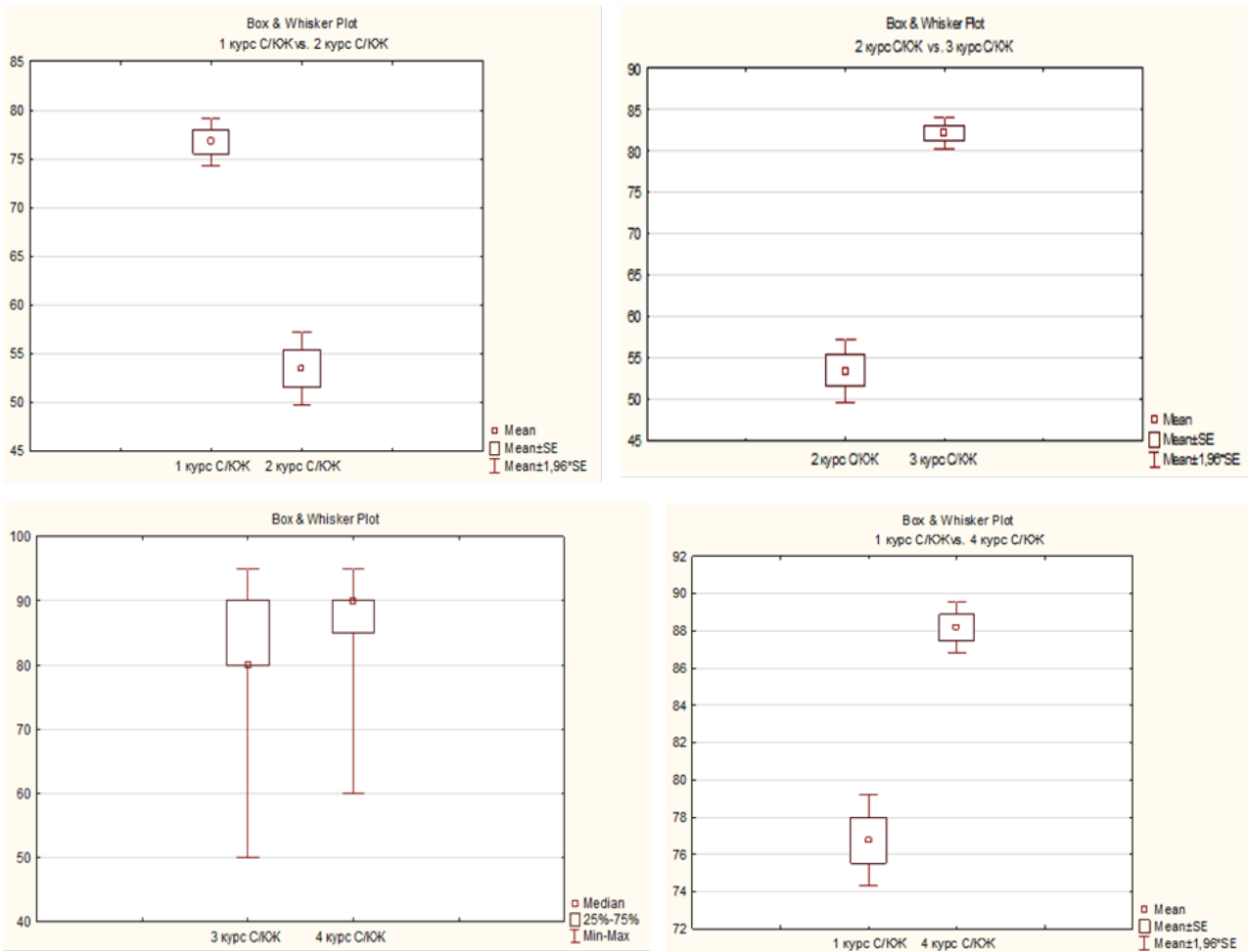
Обсуждение

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы: 1) комплексное применение лечебной физкультуры и психологического консультирования демонстрирует статистически значимый положительный эффект ($z = 1,96$; $p < 0,05$) в улучшении качества жизни пациентов; 2) наблюдаемое улучшение затрагивает как физические (повышение толерантности к нагрузкам), так и психологические (снижение уровня тревожности и депрессивных проявлений) аспекты; 3) полученные результаты подтверждают целесообразность включения данных реабилитационных методик в стандартные программы ведения пациентов; Таким образом, представленные данные обосновывают клиническую ценность комплексного подхода, сочетающего физическую реабилитацию (лечебную физкультуру) и психологическую поддержку.

Сочетание двух методик (шкал) обеспечивает комплексную оценку как психоэмоционального состояния (HADS), так и физического благополучия (EQ-5D). Применение HADS особенно оправдано в реабилитации, поскольку шкала минимизирует влияние соматических симптомов на результаты. EQ-5D оценивает качество здоровья по пяти ключевым параметрам и дает возможность сравнить данные с международными стандартами. Использование обеих методик позволяет проследить взаимосвязь между динамикой психического статуса и изменением качества жизни. Полученные результаты служат основой для персонализации реабилитационных программ и оценки их эффективности.

Таблица 5. Сравнительный анализ субъективной оценки качества жизни у пациентов с НХЛ между первым и вторым, вторым и третьим, третьим и четвертым курсами химиотерапии

Table 5. Comparative analysis of subjective assessment of quality of life in patients with NHL between the first and second, second and third, third and fourth courses of chemotherapy



Программы упражнений уменьшают усталость, нарушения сна. Несмотря на то, что психологическая помощь никак не влияет на выживаемость, тем не менее оказывает благоприятное влияние на некоторые аспекты качества жизни у пациентов. Как бы то ни было, более долгая жизнь в страданиях не обязательно лучше, чем более короткая, но проведенная в условиях лучшего самочувствия.

Заключение

В результате проведенного исследования мониторинг качества жизни необходимо интегрировать в рутинную практику для своевременного выявления потребностей пациентов и предоставления персонализированной психологической помощи.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Настоящее исследование выполнено в рамках диссертационной работы на тему «Оптимизация лечения неходжкинских лимфом», утвержденной решением ученого совета ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ № 2 от 30.09.2022.

Литература

1. Ahmad M.H., Rizvi M.A., Fatima M. et al. Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2021. — V. 520. — P. 111093.
2. Cardy P., Corner J., Evans J. Worried sick: the emotional impact of cancer. — Uxbridge; UK, 2006. — 24 p.
3. Colagiuri B., Christensen S., Jensen A.B. et al. Prevalence and predictors of sleep difficulty in a national cohort of women with primary breast cancer three to four months postsurgery // *J. Pain Symp. Manag.* — 2011. — V. 42 (5). — P. 710-720.
4. Davidson J.R., MacLean A.W., Brundage M.D. et al. Sleep disturbance in cancer patients // *Soc. Sci. Med.* — 2002. — V. 54 (9). — P. 1309-1321.
5. Savard J., Simard S., Blanchet J. et al. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer // *Sleep.* — 2001. — V. 24 (5). — P. 583-590.
6. Trask P.C., Paterson A., Riba M. et al. Assessment of psychological distress in prospective bone marrow transplant patients // *Bone Marrow Transpl.* — 2002. — V. 29 (11). — P. 917-925.
7. Hartung T.J., Brähler E., Faller H. et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types // *Eur. J. Cancer.* — 2017. — V. 72. — P. 46-53.
8. Tang P.L., Wang H.H., Chou F.H. A systematic review and meta-analysis of demoralization and depression in patients with cancer // *Psychosomatics.* — 2015. — V. 56 (6). — P. 634-643.
9. Wen S., Xiao H., Yang Y. The risk factors for depression in cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review // *Supp. Care Cancer.* — 2019. — V. 27 (1). — P. 57-67.
10. Caocci G., La Nasa G., Efficace F. Health-related quality of life and symptom assessment in patients with myelodysplastic syndromes // *Exp. Rev. Hematol.* — 2009. — V. 2 (1). — P. 69-80.
11. Efficace F., Kemmler G., Vignetti M. et al. Health-related quality of life assessment and reported outcomes in leukaemia randomised controlled trials — a systematic review to evaluate the added value in supporting clinical decision making // *Eur. J. Cancer.* — 2008. — V. 44 (11). — P. 1497-1506.
12. Efficace F., Gaidano G., Lo-Coco F. Patient-reported outcomes in hematology: is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice? // *Blood J. Am. Soc. Hematol.* — 2017. — V. 130 (7). — P. 859-866.
13. La Nasa G., Caocci G., Morelli E. et al. Health related quality of life in patients with onco-hematological diseases // *Clin. Pract. Epidemiol. Mental Health: CP & EMH.* — 2020. — V. 16. — P. 174.
14. Bray F., Goodarzi E., Naemi H. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer J. Clin.* — 2018. — V. 68 (6). — P. 394-424.
15. Lewandowska A., Rudzki G., Lewandowski T. et al. Quality of life of cancer patients treated with chemotherapy // *Int. J. Environ. Res. Pub. Health.* — 2020. — V. 17 (19). — P. 6938.
16. Kędra E.M., Wiśniewski W. Selected aspects of assessing the quality of life of patients with colorectal cancer and their families in the light of own research // *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne Nursing and Public Health.* — 2018. — V. 8 (1). — P. 33-38.
17. Maguire P. Improving communication with cancer patients // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — V. 35 (14). — P. 2058-2065.
18. Słowik-Gabryelska A., Opozda K. Effect of cytoreductive chemotherapy on quality of life in primary lung cancer // *Ann. UMCS Sect. D.* — 2004. — V. 59 (14). — P. 165-170.
19. Tamburini M., Gangeri L., Brunelli C. et al. Assessment of hospitalised cancer patients' needs by the needs evaluation questionnaire // *Ann. Oncol.* — 2000. — V. 11 (1). — P. 31-38.
20. Annunziata M.A., Muzzatti B., Flaiban C. et al. Long-term quality of life profile in oncology: a comparison between cancer survivors and the general population // *Supp. Care Cancer.* — 2018. — V. 26. — P. 651-656.
21. Lewandowska A., Rudzki G., Lewandowski T. et al. Quality of life of cancer patients treated with chemotherapy // *Int. J. Environ. Res. Pub. Health.* — 2020. — V. 17 (19). — P. 6938.
22. Montazeri A., Milroy R., Hole D. et al. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor // *Lung Cancer.* — 2001. — V. 31 (2-3). — P. 233-240.
23. Pękała M., Kozaka J. Quality of life of lung cancer patients // *Psychoonkologia.* — 2016. — V. 20 (2). — P. 90-97.

© Б.И. Гатауллин, А.П. Шлычков, Р.М. Динов, И.Г. Гатауллин, 2025
УДК 616.33-006.6 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-35-45

ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЖЕЛУДКА НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН И ЕЕ СВЯЗЬ С МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИМИ УСЛОВИЯМИ

Б.И. Гатауллин^{1,2}, А.П. Шлычков³, Р.М. Динов², И.Г. Гатауллин²

¹ФГАОУВО «Институт фундаментальной медицины и биологии» Казанский федеральный университет, г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

³Институт проблем экологии и недропользования Академии наук РТ, г. Казань

SPATIAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF GASTRIC CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN AND ITS CORRELATION WITH METEOROLOGICAL CONDITIONS

B.I. Gataullin^{1,2}, A.P. Shlychkov³, R.M. Dinov², I.G. Gataullin²

¹Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

³Institute of Ecology and Subsoil Use of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan

Гатауллин Б.И. — к.м.н., доцент кафедры хирургии Института фундаментальной медицины и биологии КФУ 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, 76, тел.: +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1695-168X

Gataullin B.I. — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgery

Institute of Fundamental Medicine and Biology, KFU

76 Karl Marx St., 420012, Kazan, Russian Federation, tel.: +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1695-168X

Реферат. Многочисленные литературные данные подтверждают положение о том, что факторы окружающей среды играют важную роль в этиологии рака желудка. Однако связь между длительным воздействием загрязняющих атмосферу веществ и раком желудка неоднозначна. Подобные исследования на территории РТ с применением геопространственного подхода ранее не проводились.

Цель данного исследования — пространственный анализ заболеваемости населения Республики Татарстан раком желудка (РЖ) за период 2012–2021 гг. и выявление ее зависимости от метеорологических величин и явлений.

Результаты. Приведены результаты исследования заболеваемости населения раком желудка в разрезе муниципальных районов и городских округов РТ за 2012–2021 гг. Выполнено районирование территории РТ по уровню заболеваемости, приведена оценка динамики средних годовых величин заболеваемости и ее тренда. Установлена связь заболеваемости с комплексом метеорологических величин и явлений. Составлен прогноз динамики заболеваемости до 2030 г.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы при планировании мероприятий по снижению заболеваемости РЖ.

Ключевые слова: заболеваемость злокачественными новообразованиями с локализацией в желудке, районирование, динамика и тренд заболеваемости, комплекс метеорологических величин и явлений.

Abstract. Numerous literature data confirm that environmental factors play an important role in the etiology of gastric cancer. However, the relationship between long-term exposure to air pollutants and gastric cancer is not unambiguous. Such studies using a geospatial approach have not been previously conducted in the Republic of Tatarstan.

The study objective is to conduct a spatial analysis of the incidence of gastric cancer (GC) in the Republic of Tatarstan in 2012–2021 and to reveal its dependence on meteorological parameters and phenomena.

Results. The article presents the results of a study of the incidence of gastric cancer in the municipalities and urban districts of the Republic of Tatarstan in 2012–2021. The territory of the Republic of Tatarstan was divided into zones by incidence levels; the dynamics of average annual incidence rates and its trend were assessed. A relationship was established between morbidity and a set of meteorological variables and phenomena. A forecast of the dynamics of morbidity up to 2030 was made.

Conclusions. The results obtained can be used in planning measures to reduce the incidence of gastric cancer.

Key words: incidence of malignant neoplasms localized in the stomach, zoning, dynamics and trend of incidence, complex of meteorological variables and phenomena.

Введение

Рак желудка (РЖ) — опухоль, которая наиболее часто встречается во многих странах мира. Согласно данным GLOBOCAN, в 2022 г. РЖ занял 5 место по заболеваемости и смертности среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в мире. В России в 2022 г. было обнаружено 29 830 (4,6% от всех ЗНО) случаев РЖ (из них на I стадии — 17,1%, II — 24,4%, III — 19,6%, IV — 37,9% и 1% с неустановленной стадией), 5-летняя выживаемость составила 58,5% [1, 2]. Наибольшее количество случаев РЖ (почти 820 тыс. новых случаев и 580 тыс. смертей) было зарегистрировано в Азии (в основном в Китае) [2, 3]. Расчетная пятилетняя выживаемость при РЖ составляет менее 20% [4, 5].

Рак желудка — многофакторное заболевание. Значительные расовые и генетические отличия между населением разных стран, образ жизни, пищевые предпочтения, различная внешняя среда существенно влияют на частоту РЖ. Во всем мире существуют заметные диспропорции в заболеваемости РЖ, а также в смертности, что обусловлено различиями в воздействии факторов риска, связанных с окружающей средой и образом жизни [6–8].

Одним из эпидемиологических свойств этой опухоли является наличие особенностей ее распространения в различных физико-географических районах мира, что косвенно указывает на то, что воздействие окружающей среды может играть ключевую роль в канцерогенезе РЖ [9]. Кроме того, исследования онкологической заболеваемости мигрантов после длительного проживания в стране с высокой заболеваемостью РЖ также указывают на то, что факторы окружающей среды играют важную роль в этиологии рака желудка [10].

Метеорологические величины и явления оказывают большое влияние на пространственно-временную изменчивость уровня загрязнения атмосферы в приземном слое селитебных территорий и урбоэкосистем.

При неблагоприятных метеорологических условиях в атмосфере отмечается повышение концентраций загрязняющих веществ, что, в свою очередь, негативно отражается на состоянии здоровья населения. Так, в работе Безуглой Э.Ю. и соавт. [11] показано, что вклад метеорологических условий в формирование среднего уровня загрязнения атмосферы иногда может составлять от 30 до 50%. Результаты изучения влияния метеорологических величин и явлений на загрязнение атмосферы и заболеваемость населения в РТ приведены в ряде работ [12–16].

Связь между факторами риска окружающей среды и РЖ широко представлена и в зарубежной литературе [17–19]. Основные факторы риска РЖ включают: употребление алкоголя, низкую физическую активность, хронические инфекции, пол, возраст, анамнез, курение и нездоровые привычки в питании [20]. Кроме того, инфекция *Helicobacter pylori* также считается важным фактором, способствующим возникновению РЖ [21].

Большинство исследований загрязнения воздуха были сосредоточены на аспекте изучения его источников, но очень немногие рассматривали метеорологические факторы, ответственные за изменение уровней загрязнения воздуха. Так, в исследовании, проведенном в Непале, метеорологические условия были признаны существенными факторами, определяющими уровни загрязнения воздуха в долине Катманду. По данным авторов, в долгосрочной перспективе атмосферные условия могут играть жизненно важную роль в изменении ситуации с загрязнением воздуха, в основном из-за изменения климата, характеризующегося изменениями метеорологических характеристик [22]. В исследовании, проведенном в Индии, взаимосвязи между метеорологическими параметрами и загрязнителями воздуха оценивались в течение 3-летнего периода с 2019 по 2021 г. Метеорологические условия значительно влияли на диффузию и рассеивание загрязняющих веществ воздуха

над Дели. Результаты исследования указывают на сезонное специфическое влияние метеорологических параметров на концентрацию загрязняющих веществ в атмосфере [23]. Исследования, проведенные в Китае, также показали, что метеорологические условия играют важную роль в качестве воздуха и влияют на формирование региональных эпизодов загрязнения воздуха [24].

Геопространственные подходы и, в частности, географические информационные системы (ГИС) описывают распространение и этиологию различных типов заболеваний. Более того, они могут предоставлять полезные стратегии для контроля заболеваний. Важной темой исследований является связь между географией и заболеваемостью раком, где применение ГИС играет важную роль [25, 26]. Инструменты ГИС обладают потенциалом для визуализации ресурсов здравоохранения, отслеживания возможных региональных улучшений в результатах заболеваний, а также выявления потенциальных различий в лечении рака [27, 28].

Геопространственный анализ с использованием ГИС может обеспечить эффективное решение для выявления пространственных различий, связанных с РЖ. Таким образом, ГИС позволяет онкологам лучше оценивать распространенность РЖ и определять регионы, где необходимы меры для контроля за онкопатологией.

Материалы и методы

Исследована заболеваемость злокачественными новообразованиями желудка в разрезе муниципальных районов (м. р.) и городских округов (г. о.) РТ за 2012–2021 гг. С этой целью были извлечены данные Канцер регистра Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ (РКОД МЗ РТ) с января 2012 г. по декабрь 2021 г. для получения отдельных случаев рака желудка. Эти сведения содержат 12 201 запись обо всех случаях рака желудка, включая возраст, пол и места проживания в РТ. На основании

этих материалов была создана персональная база геоданных всех пациентов.

Районирование территории РТ по уровню заболеваемости РЖ в разрезе м. р. и г. о. выполнено с использованием ГИС-технологий.

В качестве комплекса метеорологических величин и явлений, оказывающих наибольшее влияние на накопление загрязняющих веществ в атмосфере, использовали метеорологический потенциал загрязнения атмосферы (ПЗА), разработанный Безуглой Э.Ю. в ГГО им. А.И. Воейкова [29]. ПЗА — это комплексная характеристика, которая дает возможность оценить потенциальную способность к рассеиванию примесей в атмосфере в зависимости от географического положения местности, а также метеорологических величин и явлений.

Величину ПЗА рассчитывали по формуле [29]:

$$ПЗА = 2,5 \exp |0,04/(Z_2 - Z_1)^2 - 0,4Z_1/(Z_2 - Z_1)|,$$
 где Z_1 и Z_2 являются аргументами интеграла вероятности $\Phi(z)$.

При этих аргументах $\Phi(z_1) = 1 - 2P_1$,

$\Phi(z_2) = 1 - 2P_2$.

При расчетах ПЗА, согласно рекомендации [29], принято:

$P_1 = P_{инв.} + P_{сл.} - P_3 + P_{т'}$

$P_2 = P_3 + P_{т'}$

где $P_{инв.}$ — повторяемость приземных инверсий,

$P_{сл.}$ — повторяемость скорости ветра 0–1 м/с,

P_3 — повторяемость застоев воздуха,

$P_{т'}$ — повторяемость туманов.

С целью получения сопоставимой информации обработку исходных данных проводили с использованием физико-статистических методов анализа, приведенных в монографии А.А. Исаева (1988) [30].

Результаты и обсуждение

По данным Канцер регистра РКОД МЗ РТ, максимальная заболеваемость РЖ — 28 человек на 100 тыс. населения наблюдалась в 2012 г., 27,76 — в 2016 г. и 27,83 — в 2018 г.,

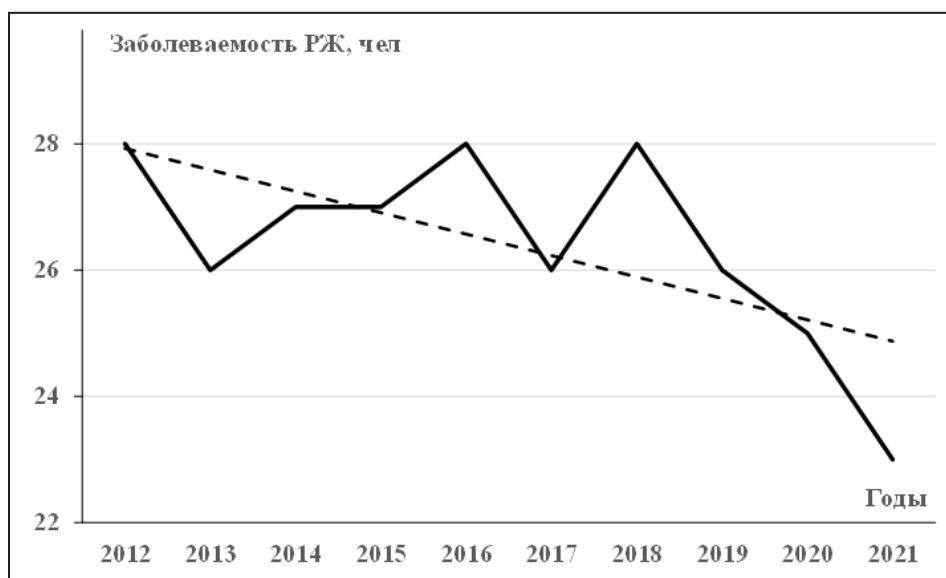


Рис. 1. Динамика заболеваемости РЖ в РТ за 2012–2021 гг.

Fig.1. Dynamics of gastric cancer incidence in the Republic of Tatarstan in 2012–2021

Таблица 1. Критерии оценки уровней заболеваемости РЖ (случаев на 100 тыс. населения)

Table 1. Criteria of assessing the gastric cancer incidence (cases per 100 thousand of the population)

Уровень заболеваемости РЖ	Критерии оценки уровней заболеваемости РЖ (случаев на 100 тыс. населения)
Низкий	Заболеваемость РЖ ≤ 25
Средний	$25 < \text{заболеваемость РЖ} < 30$
Высокий	Заболеваемость РЖ ≥ 30

а минимальная — 22,41 в 2021 г. На рис. 1 приведена динамика заболеваемости РЖ (чел. на 100 тыс. населения) и ее тренд в РТ за 2012–2021 гг.

Анализ данных, представленных на рис. 1, показывает, что за рассматриваемый период выявлен тренд снижения заболеваемости РЖ в РТ.

Для качественной оценки уровня заболеваемости РЖ авторами приняты критерии оценки уровней: «низкий», «средний» и «высокий» (табл. 1).

Районирование территории РТ по уровню заболеваемости РЖ в разрезе м. р. и г. о. приведено на рис. 2.

Анализ данных рис. 2 показывает, что по территории РТ наблюдается неравномерное

распределение заболеваемости населения РЖ.

Высокий уровень заболеваемости РЖ выявлен в 12 м. р., это: Верхнеуслонский, Черемшанский, Новошешминский, Апастовский, Спасский, Азнакаевский, Муслимовский, Рыбно-Слободский, Высокогорский, Ютазинский, Камско-Устьинский и Зелено-дольский.

Следует отметить, что здесь и далее списки м. р. и г. о. приводятся в ранжированном по убыванию уровню заболеваемости. Наиболее высокий уровень заболеваемости РЖ отмечался в Верхнеуслонском, Черемшанском, Новошешминском м. р.

Средний уровень заболеваемости РЖ наблюдался в г. о. Казань и в 20 м. р.: Аксубаевский, Бавлинский, Алексеевский, Дрожжа-

новский, Менделеевский, Буинский, Мамадышский, Лаишевский, Лениногорский, Сабинский, Алькеевский, Сармановский, Тюлячинский, Мензелинский, Балтасинский, Чистопольский, Тукаевский, Кукморский, Арский и Бугульминский.

Низкий уровень заболеваемости РЖ выявлен в г. о. Набережные Челны и в 11 м. р.: Альметьевский, Нурлатский, Нижнекамский, Заинский, Тетюшский, Агрызский, Актанышский, Атнинский, Елабужский, Кайбицкий и Пестречинский.

Для оценки интенсивности роста (снижения) заболеваемости РЖ с использованием рекомендаций, приведенных в моно-

графии Исаева А.А. (1988) [30], для каждого муниципального района и городского округа построены линейные уравнения регрессии вида $y = ax + b$, с использованием которых определялся тренд заболеваемости. В случае, когда в уравнении регрессии $a > 0$, в м. р. и г. о. отмечается тенденция роста заболеваемости РЖ, а при $a < 0$ — тенденция снижения. Кроме того, интенсивность роста (снижения) заболеваемости РЖ зависит от абсолютной величины коэффициента a .

Для качественной оценки роста (снижения) заболеваемости РЖ разработаны критерии оценки тенденции как «существенная», «заметная» и «слабая» (табл. 2).

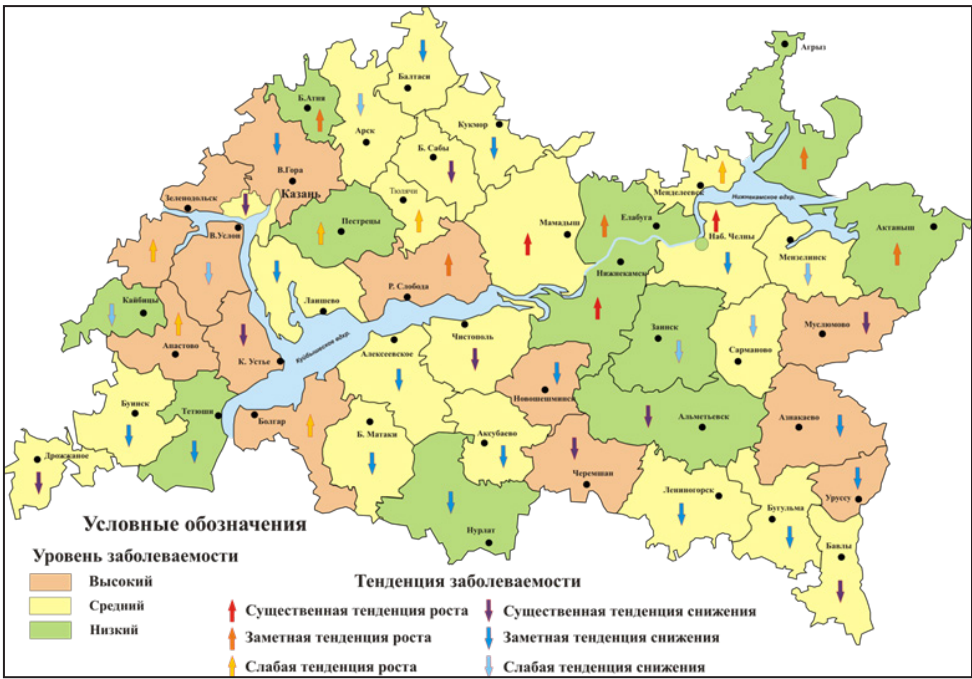


Рис. 2. Районирование территории РТ по уровню заболеваемости РЖ в разрезе м. р. и г. о.
Fig. 2. Zoning of the Republic of Tatarstan by incidence of gastric cancer in municipalities and urban districts

Таблица 2. Критерии оценки тенденции заболеваемости РЖ
Table 2. Criteria of assessing the trend of gastric cancer incidence

Тенденция роста (снижения) заболеваемости РЖ	Критерии оценки тенденции заболеваемости РЖ
Существенная	$ a \geq 0,55$
Заметная	$0,13 < a < 0,55$
Слабая	$ a \leq 0,13$

Существенная тенденция роста заболеваемости РЖ наблюдалась в г. о. Набережные Челны и двух м. р.: Нижнекамский и Мамадышский, а снижения — в г. о. Казань и в 8 м. р.: это Черемшанский, Камско-Устьинский, Сабинский, Чистопольский, Муслюмовский, Бавлинский, Альметьевский и Дрожжановский.

Заметная тенденция роста заболеваемости РЖ наблюдалась в пяти м. р.: Елабужский, Агрызский, Актанышский, Атнинский и Рыбно-Слободский, а снижения — в 16 м. р.: Лениногорский, Лаишевский, Высокогорский, Балтасинский, Бугульминский, Ютазинский, Аксубаевский, Алексеевский, Буинский, Азнакаевский, Тетюшский, Алькеевский, Тукаевский, Нурлатский, Кукморский и Новошешминский.

Слабая тенденция роста заболеваемости РЖ отмечалась в шести м. р. — Спасский, Апастовский, Менделеевский, Тюлячинский, Зеленодольский и Пестречинский, а снижения — также в шести м. р.: Верхнеуслонский, Мензелинский, Арский, Заинский, Кайбицкий и Сармановский.

Систематические наблюдения за загрязнением атмосферы проводятся Управлением по гидрометеорологии и мониторингу окру-

жающей среды РТ лишь в крупных промышленных центрах РТ: г. Казань, Набережные Челны, Нижнекамск, Альметьевск и Зеленодольск. Для комплексной характеристики загрязнения атмосферы используют индекс загрязнения атмосферы (ИЗА₅) [11], который часто применяют в исследованиях при оценке влияния загрязнения атмосферы на заболеваемость населения.

Для использования показателя ПЗА в целях оценки влияния комплекса метеорологических величин и явлений на заболеваемость населения установлена корреляционная связь между индексом ИЗА₅ и ПЗА.

Уравнение модели, которая описывает связь между индексом ИЗА₅ и ПЗА, имеет вид:

$$\text{ИЗА}_5 = 9,04 \times \text{ПЗА} - 17,78 \quad (1)$$

Коэффициент корреляции между ПЗА и ИЗА₅ является значимым на уровне $\alpha = 0,05$ и составляет $r = 0,83$. Фактор ПЗА объясняет 69% изменчивости ИЗА₅. Коэффициент детерминации $0,5 < R^2 < 0,7$, что свидетельствует о заметной силе связи между исследуемыми показателями.

На рис. 3 графически представлена связь заболеваемости РЖ (случаев на 100 тыс. населения) с ПЗА в РТ.

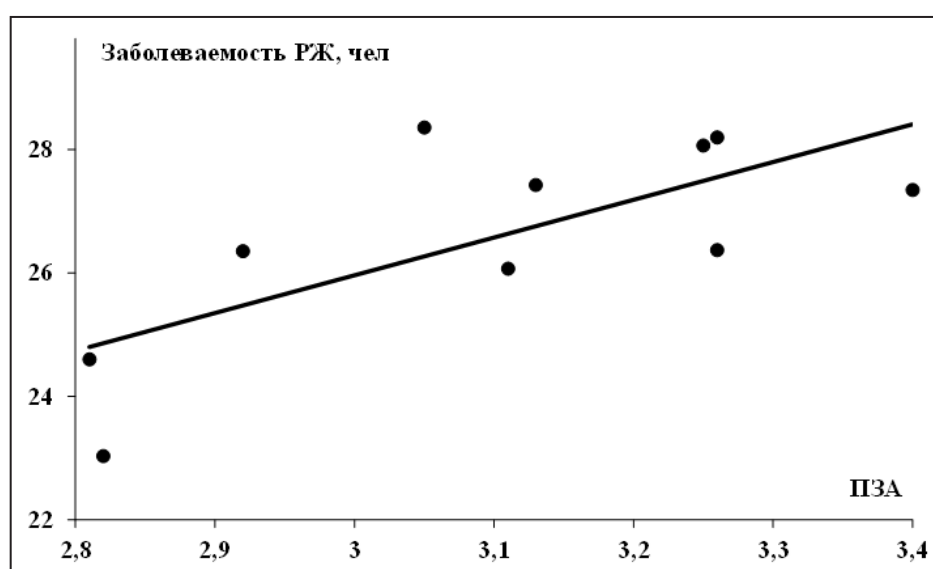


Рис. 3. Связь заболеваемости РЖ с ПЗА в РТ

Fig. 3. Correlation between gastric cancer incidence and atmospheric pollution potential (APP) in the Republic of Tatarstan

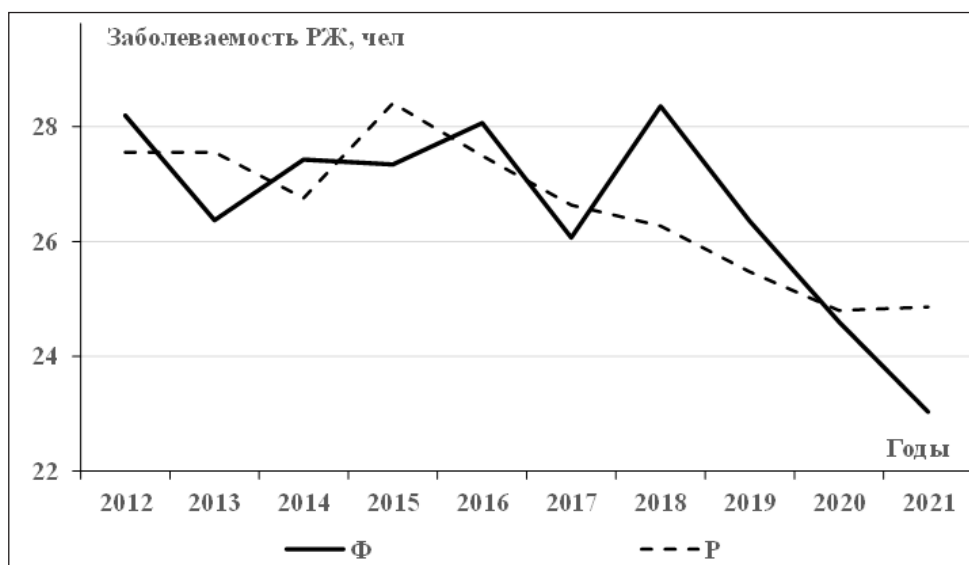


Рис. 4. Динамика фактических (Φ) и рассчитанных (Р) с использованием модели (2) значений заболеваемости РЖ в РТ
Fig. 4. Dynamics of the actual (Φ) and calculated (P) with the (2) model values of gastric cancer incidence in the Republic of Tatarstan

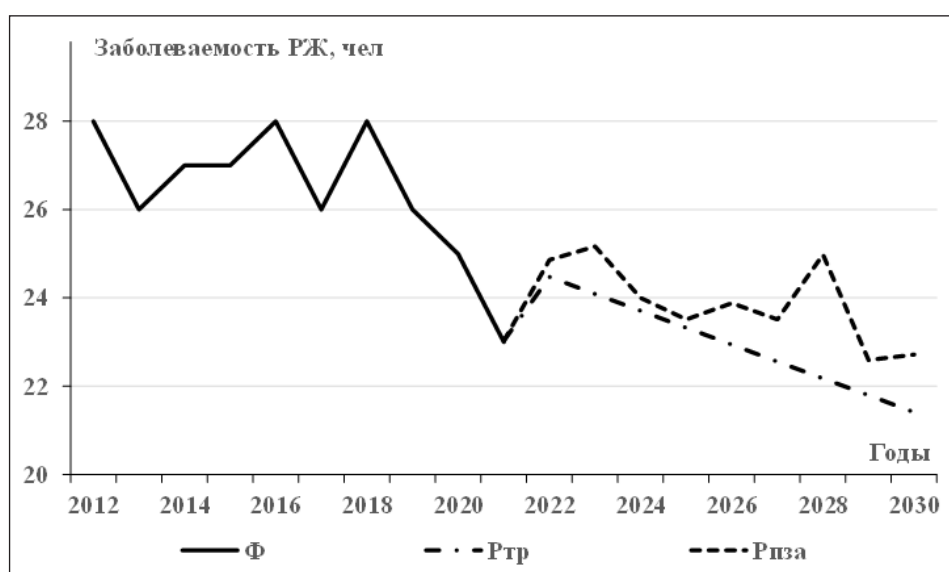


Рис. 5. Динамика заболеваемости РЖ в РТ за период 2012–2021 гг. и ее прогноз на период 2022–2030 гг. – инерционный (Ртр) и инновационный с использованием модели (2) (РПЗА)

Fig. 5. Dynamics of gastric cancer incidence in the Republic of Tatarstan in 2012–2021 and forecast for 2022–2030 – inertial (Ртр) and innovative using (2) model (РПЗА)

Анализ данных рис. 3 показывает, что с ростом ПЗА отмечается рост заболеваемости РЖ.

Уравнение модели, которая описывает связь между заболеваемостью РЖ и ПЗА в РТ, имеет вид:

$$\text{РЖ} = 6,12 \times \text{ПЗА} + 7,60 \quad (2)$$

Коэффициент корреляции между ПЗА и заболеваемостью РЖ является значимым на уровне $\alpha = 0,05$ и составляет $r = 0,75$. Фактор ПЗА объясняет 56% заболеваемости РЖ в РТ. Коэффициент детерминации $0,7 < R^2 < 0,9$, что свидетельствует о высокой силе связи между исследуемыми показателями.

Динамика фактических (Ф) и рассчитанных (Р) с использованием модели (2) значений заболеваемости РЖ в РТ приведена на рис. 4.

Как показывает анализ рис. 4, отмечается удовлетворительная симбатность (совпадение по фазе) фактических и рассчитанных с использованием модели (2) значений заболеваемости РЖ в РТ.

Фактическая динамика заболеваемости РЖ в РТ (Ф) за период 2012–2021 гг. и ее прогноз на период 2022–2030 гг. — инерционный и инновационный (с учетом ПЗА) с использованием модели (2) приведена на рис. 5.

Анализ рис. 5 показывает, что в соответствии с инерционным прогнозом в 2030 г. ожидается снижение заболеваемости РЖ на 7 чел. на 100 тыс. населения, или на 25% относительно 2012 г.

Как следует из инновационного прогноза, к 2030 г. ожидается снижение заболеваемости РЖ на 5 чел. на 100 тыс. населения, или на 18% относительно 2012 г.

Таким образом, с вероятностью 95% можно утверждать, что с 2012 по 2030 г. можно ожидать снижения заболеваемости РЖ не менее чем на 18%.

Статистические данные за 2023 г. подтверждают тренд на снижение заболеваемости раком желудка, которая составила 23,67 чел. на 100 тыс. населения РТ.

Заключение

Результаты проведенного анализа показывают, что наблюдается неравномерное распределение заболеваемости РЖ по территории РТ. Высокий уровень заболеваемости отмечается преимущественно в муниципальных районах, где преобладает сельскохозяйственное производство. В большинстве м. р. отмечается тенденция снижения заболеваемости РЖ.

Выявлено, что максимальная заболеваемость РЖ — 28 чел. на 100 тыс. населения наблюдалась в 2012 г., 27,76 — в 2016 г. и 27,83 — в 2018 г., а минимальная — 22,41 в 2021 г. Согласно статистическим данным, в рассмат-

риваемый период наблюдается тренд снижения заболеваемости РЖ в РТ. Выявлена статистически значимая связь заболеваемости РЖ и ПЗА. Установлено, что с ростом ПЗА отмечается рост заболеваемости РЖ.

Наши исследования, проведенные в РТ, подтверждают имеющиеся российские и зарубежные публикации на эту тему.

В мировой литературе относительно мало исследований, посвященных изменению климата и злокачественным опухолям. Хотя уже есть исследования, которые показывают влияние изменения климата на хронические заболевания, исследований, посвященных злокачественным опухолям, немного [31].

В одном из них ученые из Китая впервые изучили краткосрочную нелинейную корреляцию между метеорологическими факторами и смертностью от всех злокачественных опухолей [32].

Между загрязнением атмосферы и рядом метеорологических элементов, таких как солнечная радиация, температура воздуха, влажность воздуха, осадки, ветер, имеется определенная корреляционная связь, описанная в ряде работ [33, 34].

В связи с этим при оценке загрязнения атмосферы возможно использование вместо отдельных метеорологических элементов комплексных параметров, характеризующих конкретную метеорологическую ситуацию и конкретные метеорологические условия [34].

Как показали исследования влияния загрязняющих выбросов в атмосферу на количество выявленных онкологических больных за 2020 г. по 12 субъектам Российской Федерации, большая часть — 70% всех выявленных злокачественных новообразований объясняется загрязнением атмосферы в исследуемых регионах, а остальные 30% приходятся на неконтролируемые факторы: генетическую предрасположенность к заболеванию, качество жизни и др., а также на случайные факторы: ошибочные диагнозы и позднее диагностирование заболевания [35]. Крупное многоцентровое когортное исследе-

дование в течение периода наблюдения в 14,1 лет у 305 551 чел. показало связь между длительным воздействием загрязняющих атмосферу веществ и раком желудка, что позволяет предположить, что загрязнение воздуха может способствовать риску рака желудка [36].

В заключение следует отметить, что глобальный климат меняется по мере развития общества и, как следствие, увеличивается груз хронических неинфекционных заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований. Это первое исследование, проведенное в Республике Татарстан, и одно из немногих в России, посвященных изучению взаимосвязи между метеорологическими факторами и заболеваемостью злокачественными опухолями, в частности раком желудка. Результаты этого исследования призваны дать предложения для будущих исследований в этой области, а также предоставить определенную справочную информацию для медицинской общественности. В дальнейшем необходимы дополнительные поисковые исследования для изучения воздействия изменения климата на здоровье человека. Таким образом, в данном исследовании продемонстрирована актуальность оценки рисков заболевания РЖ от метеорологических величин и явлений на территории РТ.

Выводы:

1. Тенденции и динамика заболеваемости, обнаруженные в этом исследовании, предполагают, что рак желудка может быть частично связан с метеорологическими факторами. Корреляция между метеорологическими параметрами и показателями заболеваемости раком желудка на уровне муниципальных районов и крупных городов респуб-

лики требует дальнейшего изучения на примере других злокачественных новообразований.

2. В целях снижения заболеваемости РЖ необходимо принятие мер, направленных на снижение количества поступающих в атмосферный воздух загрязняющих веществ с выбросами промышленных, сельскохозяйственных предприятий и автотранспорта, особенно в период неблагоприятных метеорологических условий для их рассеивания (температура, влажность, подвижность воздуха, солнечные излучения).

3. Полученные результаты исследования могут быть использованы при планировании организационных и профилактических мероприятий по снижению заболеваемости РЖ (диспансеризация, выделение среди населения групп риска по раку желудка, повышение онкологической настороженности врачей и населения).

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан, утвержденный постановлением президиума Академии наук Республики Татарстан от 26 ноября 2024 г.

Литература

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. — 2024. — URL: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, 2022. — 239 с.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2021. — V. 71. — P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of stomach cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2022. — V. 28 (12). — P. 1187–1203. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1187
5. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview // *Int. J. Cancer.* — 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588
6. Asplund J., Kaupila J.H., Mattsson F., Lagergren J. Survival trends in gastric adenocarcinoma: a population-based study in Sweden // *Ann. Surg. Oncol.* — 2018. — V. 25. — P. 2693–2702. DOI: 10.1002/ijc.33588
7. Lyons K., Le L.C., Pham Y.T., Borron C., Park J.Y., Tran C.T.D. et al. Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review // *Eur. J. Cancer Prev.* — 2019. — V. 28. — P. 397–412. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000480-22.
8. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — V. 5. — P. 42–54. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0
9. Aragonés N., Pérez-Gómez B., Pollán M., Ramis R., Vidal E., Lope V. et al. The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: environmental hypotheses revisited // *BMC Cancer.* — 2009. — V. 9 (1). — P. 316. DOI: 10.1186/1471-2407-9-316
10. Guo G., Zhang Y., Guo P., Wang L., Huang Y., Li K. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis // *Int. J. Cancer.* — 2017. — V. 141. — P. 1333–1344. DOI: 10.1002/ijc.30835
11. Безуглая Э.Ю., Расторгуева Г.П. и др. Чем дышит промышленный город. — Л.: Гидрометеиздат, 1991. — 255 с: ил.
12. Шлычков А.П. Метеорологические аспекты загрязнения атмосферы на территории Республики Татарстан: дис. ...канд. гео. наук: 11.00.09. — Казань, 1999. — 146 с.
13. Переведенцев Ю.П., Шлычков А.П., Хабутдинов Ю.Г. Загрязнение атмосферы в городах Татарии // *Метеорология и гидрология.* — 1996. — № 9. — С. 52–57.
14. Даутов Ф.Ф., Хакимова Р.Ф. и др. Здоровье населения: влияние природных и антропогенных выбросов // *Экология города Казани.* — Казань: Изд-во «ФЭН», 2005. — С. 357–360.
15. Даутов Ф.Ф. Изучение здоровья населения в связи с факторами среды // Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1990. — 117 с.
16. Даутов Ф.Ф., Шлычков А.П., Минакова Е.А., Латыпова В.З., Хакимова Р.Ф. Окружающая среда и здоровье городского населения // *Климат Казани и его изменения в современный период.* — Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2006. — С. 158–165.
17. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention // *Przeglad Gastroenterol.* — 2019. — V. 14 (1). — P. 26. DOI: 10.5114/pg.2018.80001
18. Fei X., Lou Z., Christakos G., Ren Z., Liu Q., Lv X. The association between heavy metal soil pollution and stomach cancer: a case study in Hangzhou City // *China Environ. Geochem. Health.* — 2018. — V. 40 (6). — P. 2481–2490. DOI: 10.1007/s10653-018-0113-0
19. Yin J., Wu X., Li S., Li C., Guo Z. Impact of environmental factors on gastric cancer: A review of the scientific evidence, human prevention and adaptation // *J. Environ. Sci.* — 2020. — V. 89. — P. 65–79. DOI: 10.1016/j.jes.2019.09.025
20. Alhdiri M.A.S., Samat N.A., Mohamed Z. Disease mapping for stomach cancer in libya based on Besag–York–Mollié (BYM) Model // *APJCP.* — 2017. — V. 18 (6). — P. 1479. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.6.1479
21. Poorolajal J., Moradi L., Mohammadi Y., Cheraghi Z., Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis // *Epidemiol. Health.* — 2020. — V. 42. DOI: 10.4178/epih.e2020004
22. Srijan Lal Shrestha. Quantifying effects of meteorological parameters on air pollution in Kathmandu valley through regression models // *Environ. Monit. Assess.* — 2022. — V. 194 (10). — P. 684. DOI: 10.1007/s10661-022-10347-7
23. Garsa K., Amir Khan A., Jindal P., Middey A., Luqman N., Mohanty H., Tiwari Sh. Assessment of meteorological parameters on air pollution variability over Delhi // *Environ. Monit. Assess.* — 2023. — V. 195 (11). — P. 1315. DOI: 10.1007/s10661-023-11922-2
24. Guo Q., Wu D., Yu Ch., Wang T., Ji M., Wang Xin. Impacts of meteorological parameters on the occurrence of air pollution episodes in the Sichuan basin // *Environ. Sci. (China).* — 2022. — V. 114. — P. 308–321. DOI: 10.1016/j.jes.2021.09.006
25. Goshayeshi L., Pourahmadi A., Ghayour-Mobarhan M., Hashtarkhani S., Karimian S., Dastjerdi R.S. et al. Colorectal cancer risk factors in north-eastern iran: A retrospective cross-sectional study based on geographical information systems, spatial autocorrelation and regression analysis // *Geospat. Health.* — 2019. — V. 14 (2). — P. 219–228. DOI: 10.4081/gh.2019.793
26. Halimi L., Bagheri N., Hoseini B., Hashtarkhani S., Goshayeshi L., Kiani B. Spatial analysis of colorectal cancer incidence in Hamadan Province, Iran: a retrospective cross-sectional study // *Appl. Spatial.*

- Anal. Policy. — 2020. — V. 13 (2). — P. 293–303.
DOI: 10.1007/s12061-019-09303-9
27. Aneja S., Gross C.P., Soulos P.R., Yu J.B. Geographical information systems: applications and limitations in oncology research // *Oncology* (Williston Park). — 2011. — V. 25 (12). — P. 1221–1225.
28. Amin F.H., Ghaemi M., Mostafavi S.M., Goshayeshi L., Rezaei Kh., Vahed M., Kiani B. A Geospatial database of gastric cancer patients and associated potential risk factors including lifestyle and air pollution // *BMC Res Notes*. — 2021. — V. 14 (1). — P. 91.
DOI: 10.1186/s13104-021-05506-x
29. Безуглая Э.Ю. Мониторинг состояния загрязнения атмосферы в городах. — Л.: Гидрометеоиздат, 1988. — 189 с.
30. Исаев А.А. Статистика в метеорологии и климатологии. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1988. — 245 с.
31. Haines A., Ebi K. The imperative for climate action to protect health // *N Engl. J. Med.* — 2019. — V. 380 (3). — P. 263–273. DOI: 10.1056/NEJMr1807873
32. Pan Z., Yu L., Shao M. et al. The influence of meteorological factors and total malignant tumor health risk in Wuhu city in the context of climate change // *BMC Public Health*. — 2023. — V. 23. — P. 346.
DOI: 10.1186/s12889-023-15200-1
33. Лазарева Е.О., Попова Е.С. Особенности пространственно-временной динамики антропогенных примесей воздуха г. Санкт-Петербурга за период времени с 1980 по 2012 гг. (на примере оксида углерода, диоксида азота, взвешенных веществ) // *Ученые записки РГГМУ*. — СПб, 2014. — № 37. — С. 204–215.
34. Крюкова С.В., Симакина Т.Е. Анализ температурных инверсий в Санкт-Петербурге // *Ученые записки Российского государственного гидрометеорологического университета*. — СПб, 2015. — Вып. 40. — С. 150–159.
35. Сарафанова К.Д., Заворотний А.А. Статистический анализ влияния выбросов в атмосферу загрязняющих веществ на заболеваемость злокачественными новообразованиями // *Молодой ученый*. — 2022. — № 42 (437). — С. 40–44. — URL: <https://moluch.ru/archive/437/95663/> (дата обращения: 10.02.2025).
36. Nagel G., Stafoggia M., Pedersen M. et al. Air pollution and incidence of cancers of the stomach and the upper aerodigestive tract in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) // *Int. J. Cancer*. — 2018. — V. 143 (7). — P. 1632–1643.
DOI: 10.1002/ijc.31564

© О.И. Каганов, А.Е. Орлов, М.В. Ткачев, А.А. Федулов, Д.Д. Петрова, 2025
УДК 616-006 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-46-52

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ

О.И. Каганов^{1,2}, А.Е. Орлов¹, М.В. Ткачев^{1,2}, А.А. Федулов², Д.Д. Петрова¹

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара
ГБУЗ СОКОД, Самара

RESULTS OF TREATING PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER ORGAN-PRESERVING OPERATIONS

O.I. Kaganov^{1,2}, A.E. Orlov¹, M.V. Tkachev^{1,2}, A.A. Fedulov², D.D. Petrova¹

Samara State Medical University, Samara
Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, Samara

Федулов А.А. — врач-ординатор по специальности «Онкология»

Институт профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, тел.: +7-906-146-41-31, e-mail: fedulov-2000@inbox.ru

ORCID: 0009-0007-9796-9481, SPIN-код: 6664-8324

Fedulov A.A. — resident doctor majoring in oncology

Institute of Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

«Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

89 Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russian Federation, tel.: +7-906-146-41-31, e-mail: fedulov-2000@inbox.ru

Реферат. Проведено ретроспективное исследование результатов лечения 132 больных диагнозом рак молочной железы (РМЖ) на базе онкологического отделения (опухолей молочной железы) № 1 Самарского областного клинического онкологического диспансера. В исследовании использовалось устройство для биопсии сигнального лимфатического узла (патент на полезную модель № 176191 11.01.2018). Разработанное устройство значительно улучшает процесс биопсии сигнального лимфатического узла, позволяя получить образец ткани, не повреждая структуру лимфатического узла, что повышает точность диагностики. Устройство дает возможность сократить время проведения операции, уменьшить кровопотерю.

Ключевые слова: рак молочной железы, сигнальный лимфатический узел, устройство.

Abstract. A retrospective research of the treatment results of 132 patients with breast cancer was conducted at the Oncology Department (for breast tumors) No. 1 of the Samara Regional Clinical Oncological Dispensary. The study used a device for biopsy of the sentinel lymph node (utility model patent No. 176191 11.01.2018). The developed device significantly improves the biopsy of the sentinel lymph node and makes it more convenient. It allows the surgeon to obtain a tissue sample without damaging the lymph node structure which increases the diagnosis accuracy. The device allows reducing the time of surgery and blood loss.

Key words: breast cancer, sentinel lymph node, device.

Введение

В настоящее время у больных с данным диагнозом на начальных стадиях применяют органосохраняющие операции [1]. Методика выполнения операций заключается в достижении баланса между полным удалением опухоли с негативными краями резекции и сохранением максимального объема молочной железы в пределах здоровых тканей. Согласно литературным данным, расширение объема операции не приводит к улучшению выживаемости больных [2–4]. Хороший косметический результат оперативного вмешательства приумножает физиологические преимущества сохранения тканей железы. Неудовлетворительные эстетические результаты лечения рака молочной железы являются распространенной проблемой, негативно влияющей на качество жизни пациенток [5]. Послеоперационная асимметрия молочных желез может привести к серьезным психологическим и социальным последствиям, таким как снижение самооценки, эмоциональная нестабильность и социальная дезадаптация [6]. В настоящее время одним из показателей хирургического лечения является количество послеоперационных койко-дней. Его снижение до определенного уровня имеет первостепенное значение для оптимизации загруженности стационара, сокращения затрат на оказание медицинских услуг. Современная медицина стремится к максимальному сокращению времени госпитализации и обеспечению максимально комфортных условий для пациентов, сохраняя при этом высокое качество проводимого лечения. При лечении пациентов с диагнозом РМЖ одним из ключевых этапов является определение вовлеченности регионарных лимфатических узлов, в связи с чем и выполняется биопсия сигнального лимфатического узла (СЛУ).

Цель исследования — провести анализ ближайших результатов и экономических затрат в группах сравнения после выполнения органосохраняющих операций.

Материал и методы

Выполнено ретроспективное исследование результатов лечения 132 больных с диагнозом «Рак молочной железы» (РМЖ) на базе онкологического отделения (опухолей молочной железы) № 1 Самарского областного клинического онкологического диспансера. Пациентам проводились резекции молочных желез с биопсией СЛУ с использованием анатомического пинцета (рис. 1) (контрольная группа, $n = 62$) и устройства для биопсии СЛУ (патент на полезную модель № 176191 11.01.2018), (рис. 2, 3) (основная группа, $n = 70$). Устройство для биопсии СЛУ выполнено из нержавеющей стали, содержит бранши, на рабочей части которых расположены полые кольца с насечками, отличается тем, что полые кольца имеют овальную форму с полукруглыми насечками. Схема устройства представлена на рис. 4 и 5. Принцип работы: при проведении операции хирург выполняет дугообразный разрез, выделяя подмышечную клетчатку. Визуализируют сигнальный лимфатический узел, производят его фиксацию предложенным устройством и аккуратно отделяют от прилежащих тканей. Полученный образец подвергается срочному гистологическому исследованию.

Возраст пациенток был от 35 до 78 лет, составив в среднем в контрольной группе $60,6 \pm 1,28$ лет, в основной — $60,27 \pm 1,35$ лет. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту ($p = 0,065$). Распределение больных по возрасту представлено в табл. 1.

У большинства пациентов данного исследования масса тела соответствовала ожирению. Распределение больных по индексу массы тела отражено в табл. 2.

По стороне поражения группы сравнения были сопоставимы ($p = 0,309$). Распределение больных по стороне поражения представлено в табл. 3.

У всех пациенток в обеих группах был диагностирован инвазивный рак.

По стадии заболевания распределение пациенток произошло следующим образом.



Рис. 1. Анатомический пинцет
Fig. 1. Anatomical tweezers



Рис. 2. Устройство для биопсии СЛУ (прямая проекция)
Fig. 2. Device for biopsy of the sentinel lymph node (direct projection)



Рис. 3. Устройство для биопсии СЛУ (боковая проекция)
Fig. 3. Device for biopsy of the sentinel lymph node (lateral projection)

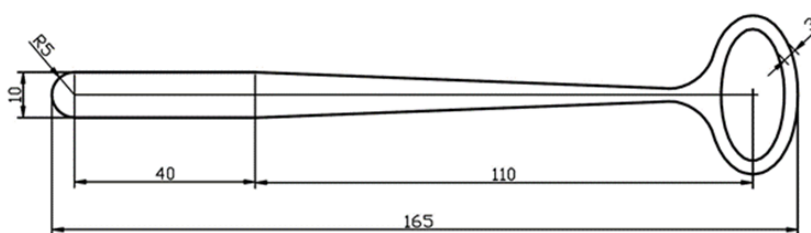


Рис. 4. Схема устройства для биопсии СЛУ (прямая проекция)
Fig. 4. Device for biopsy of the sentinel lymph node schematics (direct projection)

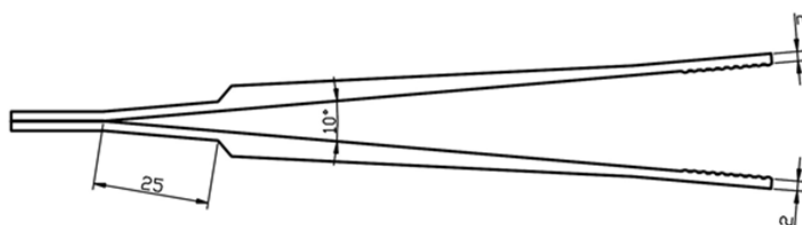


Рис. 5. Схема устройства для биопсии СЛУ (боковая проекция)
Fig. 5. Device for biopsy of the sentinel lymph node schematics (lateral projection)

Таблица 1. Распределение больных по возрасту
Table 1. Distribution of patients by age

Возраст больных (в годах)	Контрольная группа (n = 62)		Основная группа (n = 70)	
	абс. число	%	абс. число	%
30–39	2	3,2	4	5,7
40–49	9	14,5	4	5,7
50–59	16	25,8	14	20,0
60–69	27	43,6	25	35,7
70–79	8	12,9	23	32,9
Всего	62	100	70	100

t-критерий Стьюдента = 8,839, *p* = 0,065.
Student's t-test = 8.839, *p* = 0.065.

Таблица 2. Распределение больных в группах сравнения по индексу массы тела
Table 2. Distribution of patients in comparison groups by body mass index

Соответствие между массой человека и его ростом	ИМТ (индекс Кетле) (кг/м²)	Контрольная группа (n = 62)		Основная группа (n = 70)	
		абс. число	%	абс. число	%
Недостаточная (дефицит) масса тела	16.5–18.49	0	0	3	4,3
Норма	18.5–24.99	7	11,3	7	10
Избыточная масса тела (предожирение)	25–29.99	20	32,2	20	28,6
Избыточная масса тела (ожирение)	30–34.99	35	56,5	40	57,1
Всего		62	100	70	100

t-критерий Стьюдента = 2,466, *p* = 0,481.
Student's t-test = 2.466, *p* = 0.481.

Таблица 3. Распределение больных в группах сравнения относительно стороны поражения
Table 3. Distribution of patients in comparison groups in terms of the lesion side

Сторона поражения	Контрольная группа (n = 62)		Основная группа (n = 70)	
	абс. число	%	абс. число	%
Справа	35	56,5	45	64,2
Слева	27	43,5	25	35,8
Всего	62	100	70	100

Критерий Хи-квадрат = 1,036, *p* = 0,309.
Chi-square = 1.036, *p* = 0.309.

Контрольная группа: I стадия — 37 (59,68%), II стадия — 25 (40,32%); основная группа: I стадия — 51 (72,86%), II стадия — 19 (27,14%). Группы сопоставимы ($p = 0,109$). Распределение больных в зависимости от стадии заболевания в исследуемых группах отражено в табл. 4.

По биологическому подтипу пациентки распределились следующим образом. Контрольная группа: люминальный тип А — 45 (72,58%), люминальный тип В — 17 (27,42%); основная группа: люминальный тип А — 44 (62,86%), люминальный тип В — 26 (37,14%), группы сопоставимы ($p = 0,234$).

В работе все статистические анализы были выполнены с использованием Statistica 10.0.

Результаты

Проведен анализ времени операций и величин кровопотерь в группах сравнения (табл. 6).

Проведен анализ показателей эффективности использования госпитальных коек в лечебном учреждении. Средняя продолжительность койко-дня отражена в табл. 7.

Проведен анализ нарушения структуры СЛУ при проведении биопсии, результаты отражены в табл. 8.

Таблица 4. Распределение больных в зависимости от патоморфологической стадии в исследуемых группах
Table 4. Distribution of patients in the studied groups in terms of the pathomorphological stage

Стадия	Контрольная группа (n = 62)		Основная группа (n = 70)		P
	абс. число	%	абс. число	%	
Стадия I	37	59,68	51	72,86	0,109
Стадия II	25	40,32	19	27,14	0,109
Всего	62	100	70	100	0,109

Критерий Хи-квадрат = 2,057, $p = 0,109$.
Chi-square = 2.057, $p = 0.109$.

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли
Table 5. Distribution of patients depending on the biological subtype of the primary tumor

Биологический подтип	Контрольная группа (n = 62)		Основная группа (n = 70)	
	абс. число	%	абс. число	%
Люминальный А	45	72,58	44	62,86
Люминальный В	17	27,42	26	37,24

Критерий Хи-квадрат = 1,415, $p = 0,234$.
Chi-square = 1.415, $p = 0.234$.

Таблица 6. Ближайшие результаты лечения пациентов в группах сравнения
Table 6. Nearest results of treatment of the patients in comparison groups

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n = 62)	Основная группа (n = 70)	p
Время операции, мин	62,5 ± 3,67	52,9 ± 1,64	0,006
Кровопотеря, мл	38,49 ± 2,24	35,14 ± 1,6	0,006

Таблица 7. Средняя длительность пребывания больной на койке
Table 7. Average bedtime of a patient

Длительность пребывания	Контрольная группа (n = 62)	Основная группа (n = 70)	p
Всего	17,08 ± 0,4	12,46 ± 0,23	0,000

Таблица 8. Частота нарушения структуры СЛУ при проведении биопсии
Table 8. Frequency of disturbing the sentinel lymphatic node during biopsy

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n = 62)	%	Основная группа (n = 70)	%	p
Архитектоника лимфатического узла	15	24,194	2	2,941	0,000

Проведен анализ экономических затрат на лечение. Затраты на 1 случай стационарного лечения в ГБУЗ СОКОД больных группы сравнения составили 109 705,70 руб., при этом 1 койко-день — 6 453,28 руб. Эффективность использования коечного фонда повысилась на 26,59%, что было достигнуто путем сокращения среднего числа койко-дней. Так, при стоимости 1 койко-дня 6453,28 руб. (из расчета на 2023 г.) применение способа «Выбор объема хирургического лечения для больных с диагнозом рак молочной железы» позволило сократить затраты на лечение 70 пациентов основной группы на 2 695 541,72 руб. (p = 0,000).

Заключение

Используемое устройство для биопсии СЛУ позволило статистически значимо сократить кровопотерю (p = 0,006), время выполнения операции (p = 0,006), частоту нарушения архитектоники лимфатического узла

(p = 0,000). Применение устройства позволило значимо сократить послеоперационный койко-день (p = 0,000), что дало возможность снизить экономические затраты на лечение пациентов (p = 0,000). Разработанное устройство значительно улучшает процесс биопсии сигнального лимфатического узла и делает его более удобным. Кроме того, его использование сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре после операции, благодаря этому снижаются расходы на лечение, что позволяет направить сэкономленные средства на улучшение других аспектов медицинского обслуживания.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Каприн А.Д. Органосохраняющее лечение при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2022. — Т. 18, № 4. — С. 26–31.
DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-26-31
2. Греков Д.Н., Лебединский И.Н., Долидзе Д.Д., Сухотько А.С., Евсиков А.И., Джамилов Ш.Р. Онкопластические резекции при раке молочной железы // Вопросы онкологии. — 2022. — № 3.
3. Круглова П.Л., Орлов А.Е., Воздвиженский М.О., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачёв М.В. Результат выполнения радикальных резекций у больных с диагнозом рак молочной железы // Злокачественные опухоли. — 2020. — № 351.
4. Греков Д.Н., Багателья З.А., Долидзе Д.Д., Лебединский И.Н., Сухотько А.С., Евсиков А.И. и др. Выбор метода онкопластической резекции при раке молочной железы // Злокачественные опухоли. — 2022. — № 351.
5. 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. — 2019. — № 5.
6. Солодкий В.А., Ходорович О.С., Саркисян К.Д., Калинина-Масри А.А. Симметризирующие вмешательства при органосохранных и реконструктивных операциях у больных раком молочной железы // Вестник РНЦРР. — 2019. — № 2.

© В.П. Нефедов, В.П. Давыдов, 2025
УДК 616-006 • DOI: 10.32000/2078-1466-2024-5-2-53-56

ОНКОПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

В.П. Нефедов, В.П. Давыдов

Патологоанатомическое отделение МСЧ ФГАОУ К(П)ФУ, г. Казань

ONCOPATHOLOGY IN PATIENTS OF A MULTIDISCIPLINARY CITY HOSPITAL

V.P. Nefedov, B.P. Davidov

Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

Нефедов В.П. — к.м.н., врач-патологоанатом

Патологоанатомическое отделение МСЧ ФГАОУ К(П)ФУ

420012, г. Казань, ул. Муштари, 13, e-mail: nefedovvp1941@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7936-6889

Nefedov V.P. — PhD (Medicine), pathoanatomist

13 Mushtari St., 420012 Kazan, Russian Federation, e-mail: nefedovvp1941@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7936-6889

Реферат

Цель исследования — определить характер и локализацию сопутствующих раковых заболеваний у больных, умерших от разных причин в многопрофильной больнице.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ протоколов вскрытий (2923) за 9 лет (2016–2024). Все случаи с раковыми опухолями были разделены по полу (148 мужчин и 163 женщины) и возрасту (до 50 лет, 51–70 лет и старше 70 лет), а также были распределены на 16 групп в зависимости от локализации опухолевого процесса.

Результаты. Наше исследование показало, что у больных, умерших от инфаркта миокарда, инсульта головного мозга (чаще геморрагического), перитонита, пневмонии или тромбоза легочной артерии, в качестве сопутствующего заболевания в патанатомическом диагнозе фигурирует рак того или иного органа. Чаще всего выявляется рак толстого кишечника (73 случая, или 23,5%), а на долю раков пищеварительного тракта приходится 33,8% случаев. С большим отрывом от рака кишечника отстают рак желудка (27 случаев) и рак предстательной железы (24 случая), а также раки других органов.

Заключение. Анализ 2923 протоколов вскрытий показал, что раковый процесс чаще наблюдается у больных старше 50 лет. Следовательно, надо направить усилия на диспансеризацию лиц пожилого и старческого возраста для раннего обнаружения онкопатологии и проведения своевременного и эффективного лечения опухолевых заболеваний. Наши показатели онкопатологии у больных с острыми заболеваниями (инфаркты миокарда, инсульты, перитониты, тромбоэмболии легочной артерии и мезентериальных сосудов) в основном совпадают со статистическими данными по онкозаболеваемости населения в России.

Ключевые слова: опухолевые заболевания, локализация раковых опухолей, летальность.

Abstract

Objective — to determine the nature and localization of concomitant cancers in patients who died from various causes in a multidisciplinary hospital.

Material and methods. A retrospective analysis of autopsy protocols (2923) for 9 years (2016–2024) was carried out. All cases with cancerous tumors were divided by gender (148 men and 163 women) and age (under 50 years, 51–70 years and over 70 years), and into 16 groups depending on the localization of the tumor process.

Result. Our study showed that patients who died from myocardial infarction, cerebral stroke (more often hemorrhagic), peritonitis, pneumonia or pulmonary thrombosis had cancer of a certain organ as a concomitant disease in the pathanatomic diagnosis. Colon cancer was most often detected (73 cases, or 23.5%), and cancers of the digestive tract account for 33.8% of cases. Stomach cancer (27 cases) and prostate cancer (24 cases), as well as cancers of other organs, are lagging far behind intestinal cancer.

Conclusion. An analysis of 2923 autopsy protocols showed that cancer is more common in patients over 50 years of age. Therefore, efforts should be directed to the medical examination of elderly and senile people for early detection of oncopathology and for timely and effective treatment of tumor diseases. Our figures of oncopathology in patients with acute diseases (myocardial infarctions, strokes, peritonitis, embolism of pulmonary and mesenteric vessels) mostly coincide with statistical data on cancer incidence in the Russian population.

Key words: tumor diseases, localization of cancerous tumors, mortality.

По литературным данным значительное число онкологических больных заканчивает свой жизненный путь в больницах соматического профиля, а не в онкологических диспансерах [1]. Число больных с онкопатологией при ретроспективном анализе 2195 протоколов вскрытий за 10-летний период (2012–2021) составило 7,65% среди умерших в МСЧ «Казань» КФУ [2]. Позднее за 9 лет (2016–2024) выявлено 311 больных с онкозаболеваниями (10,6%) из 2923 вскрытий умерших в той же больнице. Число раковых больных увеличилось на 3%; из них число пациентов с метастазами составило 143 человека (46%). Чаще метастазы выявляются в печени и легких, в регионарных и отдаленных лимфатических узлах. 143 случаев рака с метастазами позволяют выделить эту группу больных из сопутствующих заболеваний в группу конкурирующих (или сочетанных).

Среди 311 раковых больных было 148 мужчин и 163 женщины. По возрасту они были разделены на три группы: молодая группа — до 50 лет, пожилая группа — 51–70 лет и старшая группа — более 70 лет. Молодых было 18 человек, пожилых — 98 человек и в старшей группе — 195 больных. Причем только в старшей группе преобладали женщины, и в этой группе подавляющее число больных было старше 80 лет.

По локализации опухолевых процессов умершие были разделены на 16 групп: рак кишечника (73 случая), желудка (27 случаев), поджелудочной железы (17), печени (21), предстательной железы (24), легкого (20), молочной железы (15), матки (9), почек (17), мочевого пузыря (15), опухоли мозга (9), острые и хронические лейкозы (23), лимфосаркомы (8), раки кожи (4), меланомы кожи (4) (таблица 1).

В группу «Прочие раки» (25 случаев) вошли злокачественные опухоли, выявленные в 1–3 случаях; в этой группе присутствуют раки ротовой полости и языка, пищевода, желчного пузыря, щитовидной железы, яич-

ника и яичка, лимфогранулематоз, злокачественная феохромоцитома, мезотелиома, саркома матки, забрюшинная липосаркома.

Удивляет широкий спектр онкозаболеваний у больных, поступивших в многопрофильную больницу с острой патологией. В большинстве случаев причиной смерти пациентов были инфаркты миокарда и инсульты головного мозга (чаще геморрагическая форма), перитониты и пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, а не раковые заболевания (рак или лейкоз шли в патанатомическом диагнозе как сопутствующие процессы). Но с другой стороны, следует учесть, что в патогенезе инфаркта миокарда, инсультов головного мозга, тромбоза легочной и мезентериальных артерий играет большую роль не только атеросклероз артериальных сосудов, но и усиление свертываемости крови, что свойственно для ракового процесса. Недавно описанный нами случай множественных полиорганных ишемических поражений у онкологической больной [3] является ярким подтверждением данного постулата.

Обращает внимание тот факт, что за последние 25 лет лидирующее положение среди онкозаболеваний занимает рак толстого кишечника [4, 5]. На нашем материале рак толстого кишечника выявлен в 23,5% случаев от общего числа умерших онкологических больных. Чаще всего поражается сигмовидный отдел толстого кишечника. С большим отрывом отстают от колоректального рак желудка (27 случаев) и предстательной железы (24 случая). Почти все они гистологически описаны как аденокарциномы разной степени дифференцировки. Раковый процесс в органах пищеварительного тракта (ротовая полость, пищевод, желудок, кишечник) выявлен в 33,8% случаев.

Привлекло внимание сочетание рака легкого и хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), почти у всех больных с этой формой онкопатологии. Многочислен-

Таблица 1. Частота онкологических заболеваний по локализации в органах
Table 1. Frequency of oncological diseases by localization in organs

Годы Органы	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	Итого
Толстый кишечник	5	3	8	10	9	11	12	9	6	73
Желудок	3	1	3	3	2	3	5	6	1	27
Поджелудочная железа	2	1	–	3	1	3	3	1	3	17
Печень	–	–	2	2	3	7	2	1	4	21
Предстательная железа	–	1	2	4	4	6	2	2	3	24
Легкие	1	–	4	4	3	2	3	2	1	20
Молочная железа	2	–	–	2	4	–	1	4	2	15
Матка	1	–	–	–	2	1	2	1	2	9
Почки	2	–	3	1	1	1	2	3	4	17
Мочевой пузырь	1	–	1	3	2	6	–	2	–	15
Головной мозг	3	3	–	–	–	–	2	–	1	9
Костный мозг (лейкозы)	3	2	–	3	2	3	1	5	4	23
Лимфоузлы (лимфосаркомы)	2	–	–	–	2	–	1	2	1	8
Кожа	–	–	–	–	1	–	–	1	2	4
Меланомы кожи	–	1	–	1	1	–	–	1	–	4
Прочие раки	–	1	4	2	3	1	3	6	5	25
ВСЕГО	25	13	27	38	40	44	39	46	39	311

ные исследования продемонстрировали наличие общих патофизиологических механизмов возникновения ХОБЛ и рака легкого [6]. Складывается впечатление, что именно персистирующее воспаление у пациентов с ХОБЛ является фактором, повышающим вероятность возникновения онкологических процессов [7].

Максимальный уровень гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) приходится на возраст старше 50 лет. Причем во всех случаях предра-

ковым процессом были цирроз печени или хронический вирусный гепатит, что согласуется с литературными данными. По материалам Петкау В.В. с соавт. [8]. ГЦР развивался в 70,2% случаев на фоне цирроза печени и в 42,6% — на фоне хронического вирусного гепатита.

Следует отметить, что если 50 лет назад среди умерших от злокачественных опухолей на долю больных старше 70 лет приходилось 11% [9], то в настоящее время более

половины онкологических больных умирает после 70 лет (на нашем материале 62,7%), следовательно, контингент онкобольных явно стареет [10]. В России с 1960 по 2017 г. удельный вес лиц пенсионного возраста с онкопатологией вырос более чем в 2 раза [11, 12]. Таким образом, наши показатели онкопатологии у больных с острыми заболеваниями (инфаркты миокарда, инсульты, перитониты, тромбоэмболии легочной артерии и мезентериальных сосудов) в основном совпадают со статическими данными по онкозаболеваемости населения в России. Чаще выявляются раки толстого кишечника, желудка, предстательной железы, лейкозы, раки печени и легких. Исследование показало,

что рак чаще диагностируется в старшей возрастной группе. Следовательно, надо направить усилия врачей на диспансеризацию лиц пожилого и старческого возраста для раннего обнаружения онкопатологии и проведения своевременного и эффективного лечения опухолевых заболеваний.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Нефедов В.П., Абдрашитов К.М., Попов Н.П., Убасев В.Т. Летальность онкологических больных в больницах общесоматического профиля / Материалы V Всероссийского съезда онкологов. — Казань, 2000. — С. 55–56.
2. Нефедов В.П., Давыдов В.П. Анализ структуры летальности в многопрофильной больнице по данным работы патологоанатомического отделения // Практическая медицина. — 2022. — № 5. — С. 93–96.
3. Нефедов В.П., Давыдов В.П. Редкий случай множественных полиорганных ишемических поражений у онкологической больной // Поволжский онкологический вестник. — 2024. — № 4. — С. 130–135.
4. Нефедов В.П., Нефедов О.В., Галеев М.В. Обзор секционного материала Казанского городского онкодиспансера за 2005–2014 гг. // Актуальные проблемы общей патологии. Сб. тр. юбилейной науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию кафедры патол. анатомии. — Казань, 2015. — С. 201–203.
5. Макинбетов Э.К., Марытаева М.О., Сатыбалдиева О.А., Осонбаев М.Ш., Камарин З.П., Соодонбеков Э.Т. и др. Заболеваемость колоректальным раком в Кыргызской Республике // Вопросы онкологии. — 2023. — Т. 69, № 6. — С. 1031–1038.
6. Шугинова Т.Н., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В., Шапорова И.Л. Патогенетические механизмы взаимосвязи хронической обструктивной болезни и рака легкого // Вопросы онкологии. — 2023. — Т. 69, № 5. — С. 835–843.
7. Ang L., Chan C.P.Y., Yau W.P., Seow W.J. Association between family history of lung cancer and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis // Carcinogenesis. — 2022. — V. 42 (12). — P. 1461–1474.
8. Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Тарханов А.А. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в Свердловской области // Вопросы онкологии. — 2020. — Т. 66, № 4. — С. 364–369.
9. Нефедов В.П. Обзор секционного материала Казанского городского онкодиспансера за 1971–1973 гг. Материалы Республиканской онкологической конференции. — Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1974. — С. 17–19.
10. Мерабишвили В.М. Коронавирусы и рак в России // Вопросы онкологии. — 2022. — Т. 68, № 4. — С. 381–392.
11. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели. Анализ реального состояния динамики смертности населения России от злокачественных новообразований и изменения ее структуры // Вопросы онкологии. — 2019. — Т. 65, № 2. — С. 205–209.
12. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.

© И.С. Панченко, В.В. Родионов, О.В. Бурменская, В.В. Кометова, В.К. Боженко, М.Г. Шарафутдинов, С.В. Панченко, 2025
УДК 616–006.699 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-57-70

НОВЫЙ МЕТОД КЛАССИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВЕ ЭКСПРЕССИИ ШЕСТИ ГЕНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ SHINY- ПРИЛОЖЕНИЯ

И.С. Панченко¹, В.В. Родионов², О.В. Бурменская², В.В. Кометова², В.К. Боженко³,
М.Г. Шарафутдинов¹, С.В. Панченко¹

¹Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова МЗ РФ, г. Москва

³Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ, г. Москва

NEW CLASSIFICATION METHOD FOR PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER BASED ON THE EXPRESSION OF SIX GENES USING SHINY APPLICATION

I.S. Panchenko¹, V.V. Rodionov², O.V. Burmenskaya², V.V. Kometova², V.K. Bozhenko³,
M.G. Sharafutdinov¹, S.V. Panchenko¹

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

²National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Acad. V.I. Kulakov, Moscow

³Russian Scientific Center of X-ray Radiology, Moscow

Панченко И.С. — ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики им. О.П. Модникова
432063, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42, тел.: +7 (8422) 32-39-05, e-mail: pan91ch@yandex.ru,
ORCID ID: 0000-0001-7923-4317

Panchenko I.S. — Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiodiagnostics named after O.P. Modnikov
Lev Tolstoy St., 42, 432063, Ulyanovsk, Russian Federation, tel.: +7 (8422) 32-39-05, e-mail: pan91ch@yandex.ru,
ORCID ID: 0000-0001-7923-4317

Реферат. В данной статье представлено Shiny-приложение для автоматической классификации пациентов с тройным негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) на четыре кластера с различным прогнозом общей выживаемости. Классификация основана на экспрессии шести генов (AR, MKi67, FOXA1, MMP11, SCGB2A2, MIA) и реализована с использованием дискриминантной функции с уникальными коэффициентами для каждого кластера. Приложение позволяет исследователям быстро и точно определять принадлежность пациентов к определенной группе, что может быть полезно для персонализированного подхода к лечению. Мы демонстрируем эффективность приложения на реальных данных, показывая его высокую точность (95%) и скорость работы (< 0,1 с). Приложение доступно онлайн и может быть использовано в клинической практике и научных исследованиях.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), классификация, shiny-приложение.

Abstract. The study presents a Shiny application for automatic classification of patients with triple-negative breast cancer (TNBC) into four clusters with different prognosis of overall survival. The classification is based on the expression of six genes (AR, MKi67, FOXA1, MMP11, SCGB2A2, MIA) and is implemented using a discriminant function with unique coefficients for each cluster. The application allows researchers to quickly and accurately determine the patients' belonging to a certain group, which can be useful for a personalized approach to treatment. We demonstrate the effectiveness of the application on real data, showing its high accuracy (95%) and speed (< 0.1 sec). The application is available online and can be used in clinical practice and scientific research.

Keywords: triple-negative breast cancer (TNBC), classification, Shiny application.

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) — подтип рака молочной железы (РМЖ), при котором не экспрессируются рецепторы эстрогена, прогестерона и HER2. Данное обстоятельство делает этот подтип рака очень сложным для лечения, так как ни гормональная, ни анти-HER2 терапия не работают. Единственным вариантом лечебного воздействия остается цитотоксическая химиотерапия, однако ее действие неспецифично и у значительной части пациентов добиться успеха в лечении удастся далеко не всегда. Поэтому существующие генетические классификации ТНРМЖ важны для поиска новых методов лечения. В последние годы разными учеными предлагались молекулярно-генетические классификации. В 2011 г. Lehmann B.D. и соавт. предложили выделять шесть подтипов ТНРМЖ: базальноподобный 1 (BL1), базальноподобный 2 (BL2), иммуномодулирующий (IM), мезенхимальный стволовой (MSL), люминальный андрогеновый (LAR) [1]. Позднее Burstein M.D. и соавт. упростили данную классификацию и предложили уже четыре подтипа ТНРМЖ: люминальный андрогеновый (LAR), мезенхимальный (MES), базальноподобный иммуносупрессивный (BLIS), базальноподобный иммуноактивированный (BLIA) [2]. Данная классификация больше фокусировалась на иммунном ответе опухолей.

При разработке классификации ТНРМЖ могут использоваться не только данные об экспрессии генов, но также и интегративные подходы (геномные, транскриптомные, протеомные). The Cancer Genome Atlas (TCGA) проводил масштабные исследования, в которых были выявлены генетические вариации ТНРМЖ: мутации в генах TP53, BRCA 1/2, PIK3CA и других [3]. Эта информация может помочь в планировании терапии пациентов с ТНРМЖ, например у пациентов с мутациями в BRCA 1/2 эффективно использование PARP-ингибиторов [4]. Знание о протеомных мутациях может помочь нам в планировании лечения на основании знания активности сиг-

нальных путей (PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK) [5], точно так же как знание иммунного микроокружения опухоли (опухоли с высокой инфильтрацией лимфоцитов (TILs) и экспрессией PD-L1) лучше отвечают на иммунотерапию, например пембролизумабом, чем опухоли с низкой иммунной инфильтрацией [6].

Если говорить о современных разработках, то можно сослаться на классификацию Jiang M. и соавт. (2021), которая учитывает комбинацию генетических и иммунных маркеров. Исследователями было показано, что генетически нестабильные опухоли с высоким TMB (tumor mutational burden) чаще лучше отвечают на иммунотерапию [7]. Особого внимания заслуживают методы машинного обучения, в которых для выявления новых кластеров используются алгоритмы для анализа мультиомиксных данных (геномных, транскриптомных, эпигеномных).

Ввиду вышесказанного целью данного исследования является разработка удобного и интуитивно понятного web-приложения для автоматической классификации пациентов с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) на четыре кластера с различным прогнозом общей выживаемости. Приложение основано на дискриминантном анализе экспрессии шести генов (AR, MKi67, FOXA1, MMP11, SCGB2A2, MIA) и позволяет исследователям и клиницистам быстро и точно определять кластерную принадлежность пациентов. Это может способствовать персонализированному подходу к лечению и улучшению отдаленных результатов лечения пациентов с ТНРМЖ.

Материал и методы

В исследование включены 226 пациентов с морфологически верифицированным трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ).

Отбор генов проводился на их известной роли в патогенезе ТНРМЖ, прогностической значимости в предыдущих исследованиях, потенциальной возможности терапевтиче-

ского воздействия и их статистической значимости в предварительном анализе.

Гены были сгруппированы по функциональным категориям:

1) гены гормональных рецепторов:

– ESR1: ассоциирован с прогнозом [8];

– AR: ключевой маркер LAR-подтипа ТНПМЖ [1, 2];

2) рецепторы ростовых факторов:

– ERBB2: ядерная изоформа (NErbB-2) — новый биомаркер ТНПМЖ [9];

– GRB7: маркер агрессивного течения [10];

– EGFR: перспективная таргетная мишень [11];

– FGFR4: ассоциирован с плохим прогнозом при ТНПМЖ и рассматривается как перспективная мишень для таргетного воздействия на его сигнальные пути [12–14];

3) гены пролиферации и клеточного цикла:

– MKI67, CCNB1 и AURKA ассоциированы с плохим прогнозом при ТНПМЖ и рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени для лекарственного воздействия [15–17];

– MYBL2: фактор транскрипции и неблагоприятного прогноза для ТНПМЖ (сигнальный путь PITPNA-AS1) [18];

– BIRC5: экспрессируется у 45–90% пациентов с ТНПМЖ и связана с резистентностью к терапии [19, 20];

– MYC: опухоли с гиперэкспрессией подавляют иммунные сигнатуры [21];

– CCND1 и CCNE1: их сигнальные пути ассоциированы с плохим прогнозом [22, 23];

– CDKN2A: прогностический предиктор для ТНПМЖ мишень для терапевтического воздействия [24];

– KIF14, PTTG1: перспективные терапевтические мишени [25];

– SFRP1 коррелирует с агрессивными клинико-морфологическими параметрами [26];

– TPX2 — независимый прогностический фактор [27];

4) гены инвазии и метастазирования:

– MMP11: маркер сигнального пути EGFR/АКТ, связан с плохим прогнозом у пациентов с ТНПМЖ [28];

– EMSY: перспективная терапевтическая мишень, ассоциируется с BRCA-мутированным подтипом ТНПМЖ [29];

– PAK1: перспективная терапевтическая мишень [30];

– ANLN: связан с рецидивами и неблагоприятным исходом [31].

5) гены апоптоза:

– BCL2 маркер MSL-подтипа ТНПМЖ, ассоциирован с лучшим ответом на антрациклины [32];

– PTEN: инактивация связана с агрессивным фенотипом [33];

6) гены репарации ДНК:

– TYMS: ингибирование перспективно для терапии [34];

– EXO1: потенциальная мишень для комбинированной терапии PARP-ингибиторами [35];

– UBE2T: гиперэкспрессия связана с метастазированием в ЦНС [36];

7) гены — маркеры дифференцировки опухолевых клеток:

– SCGB2A2: предиктор ответа на иммунотерапию [37];

– KRT5: компонент прогностической сигнатуры [38];

8) гены — факторы транскрипции:

– ZNF503 и GATA3: диагностические маркеры, повышающие прогностическую точность при ТНПМЖ [39];

– FOXA1 независимый биомаркер ТНПМЖ [40];

– ZNF703: ассоциирован с плохим прогнозом [41];

– NAT1: потенциальная терапевтическая мишень [42];

9) гены, отвечающие за иммунный ответ:

– CD68 и PD-L1: коэкспрессия ассоциирована с лучшим прогнозом [43].

Такой комплексный подход позволил создать сбалансированную панель маркеров, отражающих ключевые аспекты биологии ТНПМЖ.

Экспрессия генов исследована методом мультиплексной ПЦР в реальном времени. РНК выделена из опухолевых образцов, после

чего проведена амплификация кДНК. Уровень экспрессии генов измерен в относительных единицах. Для формирования молекулярно-генетических кластеров использован метод К-средних. В результате выделено четыре кластера, различающихся по профилю экспрессии генов и общей выживаемости (рис. 1, табл. 1).

Клинико-генетические характеристики кластеров:

1. Кластер 1 (n = 87, 38,5%).

Генетический профиль: гипозэкспрессия большинства генов.

Клинические особенности: не показал значимых ассоциаций с конкретными морфологическими параметрами (требуется дополнительные исследования).

2. Кластер 2 (n = 87, 38,5%)

Генетический профиль: гиперэкспрессия генов гормональных рецепторов (ESR1, PGR, AR), рецепторов ростовых факторов (ERBB2, EGFR, FGFR4) и факторов транскрипции (GATA3, FOXA1, ZNF703, NAT1).

Клинические особенности:

а) преобладающий гистологический тип: медуллярный вариант (57,5%);

б) степень злокачественности: высокая (74,7%);

в) уровень Ki67 $\geq 31\%$ (85,1%).

3. Кластер 3 (n = 27, 11,9%)

Генетический профиль: гиперэкспрессия генов, регулирующих пролиферацию, митоз, клеточный цикл (MKI67, MYBL2, CCNB1, AURKA, BIRC5, MYC, CCND1, CCNE1, CDKN2A, KIF14, PPP2R2A, PTTG1, SFRP1, TMEM45B, TMEM45A, TPX2), клеточный транспорт (MMP11, CTSL2, EMSY, PAK1, ANLN), репликацию и репарацию ДНК (TYMS, EXO1, UBE2T), дифференцировку клеток (KRT5), апоптоз (BAG1, PTEN) и иммунные процессы (CD68, TRAC, PD-L1).

Клинические особенности:

а) гистологические варианты:

– инвазивный дольковый (16,7%);

– особые гистологические типы (33,3%);

б) степень злокачественности: равное распределение высокой и низкой (по 50%);

в) уровень Ki67 $\leq 14\%$ (46,7%).

4. Кластер 4 (n = 25, 11,1%).

Генетический профиль: характеризуется средними значениями экспрессии большинства генов.

Клинические особенности:

а) гистологический подтип: преобладание инвазивного неспецифического типа (64,1%);

б) степень злокачественности: низкая и умеренная (61,5%);

в) уровень Ki67 15–30% (46,2%).

Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$):

1. Гистологические параметры:

– кластер 2 медуллярный вариант (57,5%) vs. кластеры 3–4 (дольковый / неспецифический).

2. Степень злокачественности:

Кластер 2 высокая (74,7%) vs. кластер 3 (50% высокая / 50% низкая) и кластер 4 (преимущественно низкая / умеренная).

3. Индекс пролиферации Ki67:

Кластер 2: $\geq 31\%$ (85,1%) vs. кластер 3 ($\leq 14\%$) и кластер 4 (15–30%).

Анализ выживаемости

Общая выживаемость пациентов оценена методом Каплана — Майера (рис. 1). На момент анализа (15.02.2025) в кластере 1 умерло 26 (30%) пациентов, в кластере 2 — 19 (22%), в кластере 3 — 9 (33%), в кластере 4 — 11 (44%). Наилучшая выживаемость отмечена в кластере 2, наихудшая — в кластере 4. Все случаи соответствовали трижды негативно-му подтипу (TH) по данным ПЦР.

Результаты

Отбор генов и разработка дискриминантной функции

Из исходной панели 45 генов методом пошагового дискриминантного анализа (Backward stepwise) были отобраны 6 генов, вносящих наибольший вклад в различия между кластерами: AR, MKI67, FOXA1, MMP11, SCGB2A2 и MIA. Коэффициенты дискриминантной функции и константы дискриминации для каждого кластера представлены в табл. 2.

Таблица 1. Распределение генов по кластерам
Table 1. Distribution of genes by cluster

Ген	Значение	Уровень экспрессии генов в кластерах		
		max	med	min
ESR1	Группа рецепторов гормонов	2	1,3	4
PGR		2	1,3	4
AR		2	1,3	4
ERBB2	Группа рецепторов ростовых факторов	2	3	1 = 4
GRB7		3	2,4	1
EGFR		2	3,4	1
FGFR4		2	1,3	4
MKI67	Группа генов, регулирующих пролиферацию, митоз, формирование веретена деления и регуляцию клеточного цикла	3	2,4	1
MYBL2		3	2,4	1
CCNB1		3	2,4	1
AURKA		3	2,4	1
BIRC5		3	2,4	1
MYC		3	2,4	1
CCND1		3	2,4	1
CCNE1		3	2,4	1
CDKN2A		3	2,4	1
KIF14		3	2,4	1
PPP2R2A		3	2,4	1
PTTG1		3	2,4	1
SFRP1		3	2,4	1
TMEM45B		2	1	3 = 4
TMEM45A		3	1,2	4
TPX2		3	2,4	1
MMP11	Группа генов, регулирующих миграцию клеток, инвазию, организацию цитоскелета	2	3,4	1
CTSL2		3	2,4	1
EMSY		3	2,4	1
PAK1		3	2,4	1
ANLN		3	2,4	1

Таблица 1 (продолжение). Распределение генов по кластерам
Table 1 (continuation). Distribution of genes by cluster

Ген	Значение	Уровень экспрессии генов в кластерах		
		max	med	min
BCL2	Гены апоптоза	2 = 3	4	1
BAG1		3	2,4	1
PTEN		3	2,4	1
TYMS	Группа генов, регулирующих репликацию и репарацию ДНК	3	2,4	1
EXO1		3	2,4	1
UBE2T		3	2,4	1
TPT1		2 = 3	4	1
SCGB2A2	Маркеры дифференцировки клеток и коэкспрессированные с ними гены	2	1,3	4
KRT5		3	2,4	1
MIA		3	2,4	1
GATA3	Факторы транскрипции	2	1,3	4
FOXA1		2	1,3	4
ZNF703		2	1,3	4
NAT1		2	1,3	4
CD68	Гены иммунной системы	3	2,4	1
TRA		3 = 4	1	2
PD-L1		3	4	1 = 2

Таблица 2. Коэффициенты линейной дискриминантной функции и константы дискриминации кластеров
Table 2. Coefficients of the linear discriminant function and constants of cluster discrimination

	1 кластер p = 0,37	2 кластер p = 0,35	3 кластер p = 0,12	4 кластер p = 0,16
AR	-3,34	-4,48	-2,05	-2,07
MKI67	-2,22	-2,95	-6,84	-4,00
FOXA1	-2,37	-2,96	-0,47	-0,40
MMP11	-1,14	-2,34	-1,78	-1,24
SCGB2A2	-0,68	-1,28	-0,96	-0,13
MIA	-2,05	-2,99	-3,97	-3,35
С (Константа)	-22,1798	-44,05	-40,33	-21,98

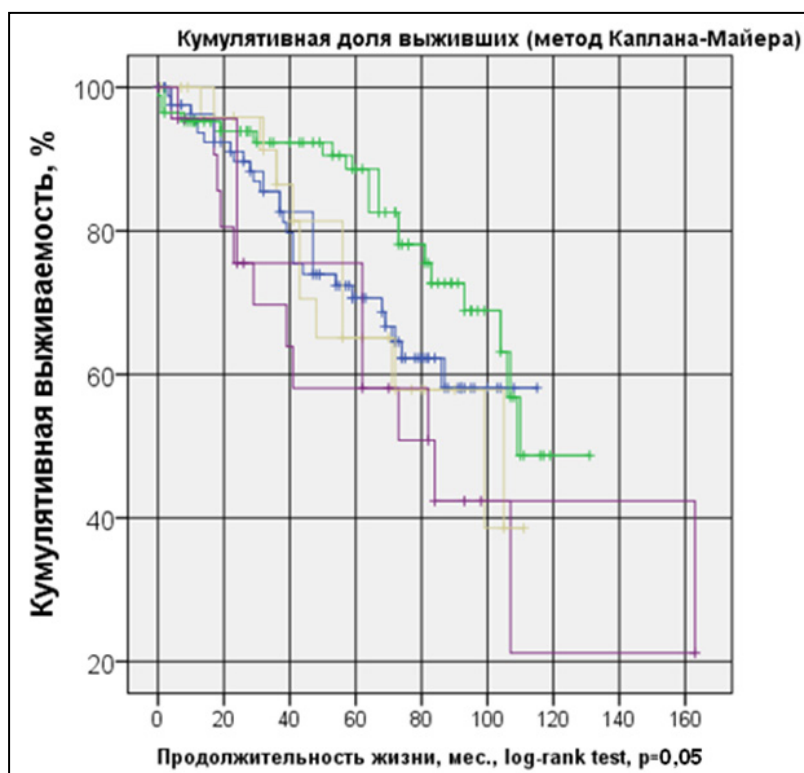


Рис. 1. Общая выживаемость пациенток четырех кластеров (метод Каплана — Майера)

Fig. 1. Overall survival of patients in four clusters (Kaplan — Mayer method)

Дискриминантная функция имеет вид:

$$Y_k = a_{1k}x_1 + a_{2k}x_2 + \dots + a_{6k}x_6 + C_k \quad (1)$$

где Y_k — значение дискриминантной функции для k-го кластера;

a_{ik} — коэффициенты для i-го гена в k-м кластере;

x_i — значение экспрессии i-го гена в логарифмической шкале;

C_k — константа дискриминации для k-го кластера.

Разработка Shiny-приложения

Для упрощения расчетов разработано интерактивное приложение на основе модели реактивного программирования Shiny. Разработка включала три этапа:

1) интеграция математической модели: в программе R реализована дискриминантная функция с предопределенными коэффициентами для каждого кластера;

2) проектирование интерфейса: использованы элементы `numericInput` для ввода значений генов и `actionButton` для запуска расчета;

3) реактивная обработка данных: при нажатии кнопки «Рассчитать» значения экспрессии генов передаются в функцию `calculate_cluster`, которая возвращает номер кластера с максимальным значением дискриминантной функции.

Алгоритм работы приложения

1) пользователь вводит значения экспрессии 6 генов («Gene1» — AR, «Gene2» — MKI67, «Gene3» — FOXA1, «Gene4» — MMP11, «Gene5» — SCGB2A2, «Gene6» — MIA) в логарифмической шкале;

2) для каждого кластера рассчитывается значение дискриминантной функции;

3) после нажатия кнопки «Рассчитать» приложение определяет кластер с максимальным значением функции и выводит результат на экран.

Приложение протестировано в браузерах Chrome, Firefox и Safari, что подтверждает его кроссплатформенную совместимость (рис. 2).

Рис. 2. Рабочая консоль web-приложения

Fig. 2. Interface of the web application

Обсуждение

Рассмотрим еще раз роль каждого из ключевых генов, вошедших в нашу модель, в контексте ТНРМЖ.

Ген AR (андрогеновый рецептор)

Роль AR в прогнозе ТНРМЖ остается неоднозначной. С одной стороны, коэкспрессия AR ассоциируется с худшим прогнозом и резистентностью к химиотерапии [44], с другой — высокая экспрессия AR связана с лучшей выживаемостью без прогрессирования и снижением пролиферативной активности [45–48]. Мы можем предположить, что существует зависимость прогностической значимости AR от коэкспрессии генов (например, FOXA1) и гормонального фона. В нашем исследовании AR был гиперэкспрессирован во втором кластере, что может объяснить его благоприятный прогноз.

Ген FOXA1 (Forkhead Box protein A1)

FOXA1 — транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию генов, связанных с гор-

мональной сигнализацией, включая AR [49]. При ТНРМЖ низкая экспрессия FOXA1 может быть связана с менее агрессивным фенотипом опухоли [50]. Однако его роль остается противоречивой: при люминальных подтипах РМЖ FOXA1 ассоциируется с благоприятным прогнозом, тогда как при ТНРМЖ — с агрессивным поведением опухоли [51]. В нашем исследовании FOXA1 был гиперэкспрессирован во втором кластере, что, вероятно, связано с его взаимодействием с AR.

Ген MMP11 (Matrix Metalloproteinase 11)

MMP11 участвует в деградации внеклеточного матрикса, способствуя инвазии опухоли и метастазированию [52]. Высокая экспрессия MMP11 при РМЖ ассоциируется с агрессивным поведением опухоли, резистентностью к терапии и худшим прогнозом [53]. В нашем исследовании MMP11 был гиперэкспрессирован в третьем кластере, что может объяснить его промежуточный прогноз.

Ген SCGB2A2 (Secretoglobin Family 2A Member 2)

SCGB2A2 кодирует белок mamoglobin-A, который экспрессируется в тканях молочной железы и может играть роль в дифференцировке клеток [37]. Исследования показывают, что SCGB2A2 может быть связан с иммунным микроокружением опухоли. Например, после терапии наб-паклитакселом в комбинации с пембролизумабом наблюдалось увеличение его экспрессии в опухолевом ложе [37]. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения роли SCGB2A2 в иммунотерапии ТНПМЖ.

Ген MKI67

MKI67 кодирует белок Ki67, маркер пролиферативной активности клеток. Высокая экспрессия Ki67 указывает на активное деление клеток и ассоциируется с более низкой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования [54, 55]. В нашем исследовании MKI67 был гиперэкспрессирован в третьем кластере, что соответствует его роли как маркера агрессивности опухоли.

Ген MIA (Melanoma Inhibitory Activity)

MIA участвует в регуляции клеточной адгезии, миграции и инвазии клеток меланомы [56]. Хотя данных о роли MIA при ТНПМЖ недостаточно, его связь с плохим прогнозом была продемонстрирована при меланоме и раке легкого [57]. В нашем исследовании MIA был гиперэкспрессирован в третьем кластере, что позволяет предположить его потенциальную роль как маркера агрессивности при ТНПМЖ.

Наши результаты демонстрируют, что предложенные гены-предикторы (AR, MKI67, FOXA1, MMP11, SCGB2A2, MIA) эффективно разделяют пациентов с трижды негативным раком молочной железы (ТНПМЖ) на четыре кластера с различным прогнозом общей выживаемости. Наиболее благоприятный прогноз наблюдался у пациентов второго кластера, который характеризовался гиперэкспрессией генов гормональных рецепторов, рецепторов факторов роста и

транскрипции, худший прогноз регистрировался у пациентов четвертого кластера, который был представлен пациентами со средними значениями экспрессии большинства генов. Мы можем предположить худшую выживаемость пациентов четвертого кластера методологическими ограничениями нашего исследования — это был самый малочисленный по количеству участниц кластер ($n = 25$).

При сравнении сформированных нами кластеров ТНПМЖ с известными подтипами, разработанными другими авторами ранее — Lehmann B.D. с соавт. (2011) и Burstein с соавт. (2015), мы обнаружили, что кластер 2 может соответствовать LAR-подтипу, предложенному Lehmann B.D. с соавт. [1], из-за экспрессии генов AR и FOXA1 и LAR-подтипу, предложенному Burstein с соавт. (2015), за счет генов ESR1, PGR, FOXA, GATA3.

BL1-подтип и MSL-подтипы (Lehmann B.D. с соавт. (2011)) более соответствовали кластеру 3 нашего исследования за счет преобладания маркеров пролиферации: AURKA, MYC, BIRC5, EXO1 и гена CCND, связанного с Wnt/ β -катенин-сигнальным путем и BLIS-подтипу, предложенного Burstein с соавт. [2], по причине гиперэкспрессии MKI67 и генов пролиферации. Также кластер 3 и MSL-подтип объединяет сходность гистологических форм опухолей — в обоих кластерах чаще встречались особые гистологические формы опухолей (метапластический рак молочной железы). Данные опухоли чаще являются химиорезистентными, что, по нашему мнению, объясняет промежуточные результаты по выживаемости у пациентов кластера 3.

BL-2 подтип по Lehmann B.D. с соавт. (2011) в чем-то перекликался с кластером 2, за счет маркера фактора роста — EGFR, который также был представлен в нашей генетической панели, как и FGFR4, который в последнее время рассматривается не только как прогностический маркер ТНПМЖ, но и как перспективная мишень для лекарственного воздействия [12–14]. Подтип IM по Lehmann B.D. с соавт. (2011) по генетическому портрету был

представлен генами, которые участвуют в регуляции функции иммунных клеток (сигнальные пути Т и В-лимфоцитов), сигнальных путях, связанных с процессами презентации антигенов (NFKB, TNF и JAK/STAT), а также генами, которые совпадали с генной сигнатурой медулярного рака молочной железы, который ассоциируется с благоприятным прогнозом. Пациенты кластера 2 также статистически значимо чаще имели данную гистологическую форму опухоли, что, с одной стороны, объясняет более благоприятный прогноз пациентов этого кластера, а с другой — роднит его с IM-подтипом, который предложили Lehmann B. D. с соавт. (2011).

Если рассматривать наши кластеры с точки зрения лечебных подходов, то, ссылаясь на ранее проведенные исследования, мы можем предложить следующие методы терапии для различных кластеров.

Кластер 1 (гипоэкспрессия большинства генов). Можно предположить, что низкая экспрессия многих генов может указывать на низкую дифференцировку и высокую агрессивность опухолей, поэтому для пациентов данного кластера может быть применена интенсивная химиотерапия на основе препаратов платины и таксанов.

Кластер 2 (гиперэкспрессия AR, FOXA1, гормональных рецепторов). Возможная тактика — антиандрогенная терапия (бикалутамид, энзалутамид), ингибиторы PI3K/AKT/mTOR.

Кластер 3 (гиперэкспрессия пролиферативных генов, MMP11, MKI67). Возможная тактика — химиотерапия с использованием антрациклинов и таксанов, а также PARP-ингибиторов (при наличии мутации в гене BRCA).

Кластер 4 (средняя экспрессия большинства генов). Возможная тактика для данного кластера — проводить углубленное молекулярное профилирование с целью определения ключевых генов у конкретного пациента. Например, при гиперэкспрессии AR — назначать антиандрогенную терапию, тестировать пациентов на экспрессию HER2/neu. Несмотря на формальный статус

ТНPMЖ, часть пациентов может иметь низкую экспрессию HER2 (IHC 1+ или 2+/FISH-) — таким пациентам можно использовать для лечения препарат трастузумаб-дерукстекан [58]. Перспективным может быть определение TMB (tumor mutational burden) и MSI (микросателлитной нестабильности), которые ассоциируются с высоким ответом на иммунотерапию. Например, в исследовании Barroso-Sousa R. с соавт. было показано, что пациенты с высоким TMB (≥ 10 мутаций/Мб) и мутации в гене PTEN могут иметь пользу от терапии анти-PD-1/L1 [59]. Наличие MSI-H является предиктором ответа на терапию пембролизумабом [60].

Проведенное исследование имело определенные ограничения, что, на наш взгляд, необходимо учитывать. Во-первых, была предложена небольшая выборка пациентов в кластерах 3 и 4, во-вторых, отсутствовала внешняя валидация данных кластеров на независимой когорте пациентов.

Заключение

Наше исследование подтверждает, что предложенные гены-предикторы эффективно разделяют пациентов с ТНPMЖ на кластеры с различным прогнозом. Однако роль некоторых генов, таких как AR и FOXA1, остается неоднозначной и требует дальнейшего изучения. Разработанное Shiny-приложение позволяет быстро и точно определять кластерную принадлежность пациентов, что может способствовать персонализированному подходу к лечению.

Список сокращений

AR — рецептор андрогена

BCL2 (BCL2 apoptosis regulator) — регулятор апоптоза

BL-1 (basal-like-1) — базально-подобный подтип 1

BL-2 (basal-like-2) — базально-подобный подтип 2

BLIA (basal-like immune-activated) — базальный иммуно-активированный подтип

BLIS (basal-like immune-suppressed) — базальный иммуно-супрессивный подтип
CCNB1 (cyclin B1) — циклин B1
CCND1 (cyclin D1) — циклин D1
CCNE1 (cyclin E1) — циклин E1
CD68 (CD68 Molecule) — молекула CD68
CTSL2 (cathepsin L2) — катепсин L2
EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста
EMSY (EMSY transcriptional repressor) — репрессор транскрипции
ERBB2 (Erb-B2 Receptor Tyrosinekinase 2) — рецептор тирозин-киназы 2
ESR1 — рецептор эстрогена 1
EXO1 (Exonuclease 1) — экзонуклеаза 1
FGFR4 (fibroblast growth factor receptor 4) — рецептор фактора роста фибробластов 4
GATA (GATA Binding Protein 3) — GATA связывающий белок
GRB7 (growth factor receptor bound protein 7) — белок 7, связанный с рецептором фактора роста
IM (immunomodulatory) — иммуномодуляторный подтип
KRT5 (Keratin 5) — кератин 5
LAR (luminal androgen receptor) — люминальный андрогенный подтип
M (mesenchymal) — мезенхимальный подтип
MES (mesenchymal) — мезенхимальный подтип
MIA (MIA SH3 Domain Containing) — домен-связывающий пептид
MKI67 (marker of proliferation 67) — маркер пролиферации 67
MMP11 (Matrix Metalloproteinase 11) — матриксная металло-протеиназа-11
MSL (mesenchymal stem-like) — мезенхимальный-стволоподобный подтип
MYBL2 (MYB proto-oncogene like 2) — MYB-прото-онкоген 2
MYC (MYC-proto-oncogene) — MYC-прото-онкоген
PAK1 (P21 (RAC1) Activated kinase 1) — активированная киназа 1
PD-L1 (CD274 Molecule) — молекула CD274
PGR — рецептор прогестерона

PPP2R2A (protein phosphatase 2 regulatory subunit Balpha) — протеиновая фосфатаза 2 регуляторной субъединицы B-альфа
PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) — гомолог фосфатазы и тензина
PTTG1 (regulator of sister chromatid separation, securin) — регулятор разделения сестринских хроматид, секурин
TMEM45A (transmembrane protein 45A) — трансмембранный протеин 45A
TMEM45B (transmembrane protein 45B) — трансмембранный протеин 45B
TPT1 (tumor protein, translationally-controlled) — опухолевый трансляционно-контролируемый белок
TPX2 (Tpx2 microtubule nucleation factor) — фактор нуклеации микротрубочек
TYMS (Thymidylate Synthetase) — тимидилат-синтетаза
UBE2T (Ubiquitin conjugating enzyme E2 T) — фермент E2 T, конъюгирующий убиквитин

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Панченко И.С. — согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы.

Родионов В.В. — разработка концепции научной работы.

Бурменская О.В. — существенный вклад в разработку концепции научной работы.

Кометова В.В. — анализ и интерпретация данной работы.

Боженко В.К. — статистическая обработка материала.

Шарафутдинов М.Г. — критический просмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Панченко С.В. — окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Литература

1. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X., Sanders M.E., Chakravarthy A.B., Shyr Y., Pietersen J.A. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies // *J. Clin. Invest.* — 2011. — V. 121 (7). — P. 2750–2767. DOI: 10.1172/JCI45014
2. 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
3. Mahdavi M., Nassiri M., Kooshyar M.M., Vakili-Azghandi M., Avan A., Sandry R. et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA // *J. Cell. Physiol.* — 2019. — V. 234 (5). — P. 5741–5750. DOI: 10.1002/jcp.27464
4. Gupta G.K., Collier A.L., Lee D., Hoefer R.A., Zheleva V., Siewertsz van Reesema L.L. et al. Perspectives on triple-negative breast cancer: current treatment strategies, unmet needs, and potential targets for future therapies // *Cancers (Basel)*. — 2020. — V. 12 (9). — P. 2392. DOI: 10.3390/cancers12092392
5. Costa R.L.B., Han H.S., Gradishar W.J. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2018. — V. 169 (3). — P. 397–406. DOI: 10.1007/s10549-018-4697-y
6. Wimberly H., Brown J.R., Schalper K., Haack H., Silver M.R., Nixon C. et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // *Cancer Immunol. Res.* — 2015. — V. 3 (4). — P. 326–332. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
7. Jiang M., Jia K., Wang L., Li W., Chen B., Liu Y. et al. Alterations of DNA damage response pathway: Biomarker and therapeutic strategy for cancer immunotherapy // *Acta Pharm. Sin. B.* — 2021. — V. 11 (10). — P. 2983–2994. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.01.003
8. Sghaier I., Zidi S., El-Ghali R.M., Daldoul A., Aimagambetova G., Almawi W.Y. Unique ESR1 and ESR2 estrogen receptor gene variants associated with altered risk of triple-negative breast cancer: A case-control study // *Gene*. — 2023. — V. 851. — P. 146969. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146969
9. Chervo M.F., Cordo Russo R.I., Petrillo E., Izzo F., De Martino M., Bellora N. et al. Canonical ErbB-2 isoform and ErbB-2 variant c located in the nucleus drive triple negative breast cancer growth // *Oncogene*. — 2020. — V. 39 (39). — P. 6245–6262. DOI: 10.1038/s41388-020-01430-9
10. Giricz O., Calvo V., Pero S.C., Krag D.N., Sparano J.A., Kenny P.A. GRB7 is required for triple-negative breast cancer cell invasion and survival // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2012. — V. 133 (2). — P. 607–615. DOI: 10.1007/s10549-011-1822-6
11. Lev S. Targeted therapy and drug resistance in triple-negative breast cancer: the EGFR axis // *Biochem. Soc. Trans.* — 2020. — V. 48 (2). — P. 657–665. DOI: 10.1042/BST20191055
12. Gu Z., Ye F., Luo H., Li X., Gong Y., Mao S. et al. Metformin sensitizes triple-negative breast cancer to histone deacetylase inhibitors by targeting FGFR4 // *J. Biomed. Sci.* — 2025. — V. 32 (1). — P. 36. DOI: 10.1186/s12929-025-01129-7
13. Wei W., Cao S., Liu J., Wang Y., Song Q., A L. et al. Fibroblast growth factor receptor 4 as a prognostic indicator in triple-negative breast cancer // *Transl. Cancer Res.* — 2020. — V. 9 (11). — P. 6881–6888. DOI: 10.21037/tcr-20-1756
14. Ye J., Wu S., Quan Q., Ye F., Zhang J., Song C. et al. Fibroblast growth factor receptor 4 promotes triple-negative breast cancer progression via regulating fatty acid metabolism through the AKT/RXR2 signaling // *Cancer Med.* — 2024. — V. 13 (23). — P. e70439. DOI: 10.1002/cam4.70439
15. Wei L.M., Li X.Y., Wang Z.M., Wang Y.K., Yao G., Fan J.H., Wang X.S. Identification of hub genes in triple-negative breast cancer by integrated bioinformatics analysis // *Gland Surg.* — 2021. — V. 10 (2). — P. 799–806. DOI: 10.21037/gs-21-17
16. Qiu P., Guo Q., Yao Q., Chen J., Lin J. Hsa-mir-3163 and CCNB1 may be potential biomarkers and therapeutic targets for androgen receptor positive triple-negative breast cancer *PLoS One*. — 2021. — V. 16 (11). e0254283. DOI: 10.1371/journal.pone.0254283
17. Kahl I., Mense J., Finke C., Boller A.L., Lorber C., Györfy B. et al. The cell cycle-related genes RHAMM, AURKA, TPX2, PLK1, and PLK4 are associated with the poor prognosis of breast cancer patients // *J. Cell. Biochem.* — 2022. — V. 123 (3). — P. 581–600. DOI: 10.1002/jcb.30205
18. Liu B., Yao P., Xiao F., Guo J., Wu L., Yang Y. MYBL2-induced PITPNA-AS1 upregulates SIK2 to exert oncogenic function in triple-negative breast cancer through miR-520d-5p and DDX54 // *J. Transl. Med.* — 2021. — V. 19 (1). — P. 333. DOI: 10.1186/s12967-021-02956-6
19. Adinew G.M., Messeha S., Taka E., Soliman K.F.A. The prognostic and therapeutic implications of the chemoresistance gene BIRC5 in triple-negative breast cancer // *Cancers (Basel)*. — 2022. — V. 14 (21). — P. 5180. DOI: 10.3390/cancers14215180
20. Bai Y., Yuan F., Yu J., Si Y., Zheng Y., Li D. A BIRC5High COD1Low cancer tissue phenotype indicates poorer prognosis of metastatic breast cancer patients // *Cancer Inform.* — 2022. — V. 21. DOI: 10.1177/11769351221096655

21. Zimmerli D., Brambillasca C.S., Talens F., Bhin J., Linstara R., Romanens L. et al. MYC promotes immune-suppression in triple-negative breast cancer via inhibition of interferon signaling // *Nat. Commun.* — 2022. — V. 13 (1). — P. 6579. DOI: 10.1038/s41467-022-34000-6
22. Liu Y., Zhang A., Bao P.P., Lin L., Wang Y., Wu H. et al. MicroRNA-374b inhibits breast cancer progression through regulating CCND1 and TGFA genes // *Carcinogenesis*. — 2021. — V. 42 (4). — P. 528–536. DOI: 10.1093/carcin/bgab005
23. Zhao Z.M., Yost S.E., Hutchinson K.E., Li S.M., Yuan Y.C., Noorbakhsh J. et al. CCNE1 amplification is associated with poor prognosis in patients with triple negative breast cancer // *BMC Cancer*. — 2019. — V. 19 (1). — P. 96. DOI: 10.1186/s12885-019-5290-4
24. Cheng T., Wu Y., Liu Z., Yu Y., Sun S., Guo M. et al. CDKN2A-mediated molecular subtypes characterize the hallmarks of tumor microenvironment and guide precision medicine in triple-negative breast cancer // *Front. Immunol.* — 2022. — V. 13. 970950. DOI: 10.3389/fimmu.2022.970950
25. Bashari N., Naghizadeh M., Chegini M.K., Sadeghi E.S., Zamani A., Mahdevar M. Therapeutic potential of PLK1, KIF4A, CDCA5, UBE2C, CDT1, SKA3, AURKB, and PTTG1 genes in triple-negative breast cancer: correlating their expression with sensitivity to GSK 461364 and IKK 16 drugs // *Biochem. Genet.* — 2024. DOI: 10.1007/s10528-024-10907-1
26. Schäfer S.A., Hülsewig C., Barth P., von Wahlde M.K., Tio J., Kolberg H.C. et al. Correlation between SFRP1 expression and clinicopathological parameters in patients with triple-negative breast cancer // *Future Oncol.* — 2019. — V. 15 (16). — P. 1921–1938. DOI: 10.2217/fon-2018-0564
27. Jiang Y., Liu Y., Tan X., Yu S., Luo J. TPX2 as a novel prognostic indicator and promising therapeutic target in triple-negative breast cancer // *Clin. Breast Cancer*. — 2019. — V. 19 (6). — P. 450–455. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.05.012
28. Cui N.P., Qiao S., Jiang S., Hu J.L., Wang T.T., Liu W.W. et al. Protein tyrosine kinase 7 regulates EGFR/Akt signaling pathway and correlates with malignant progression in triple-negative breast cancer // *Front. Oncol.* — 2021. — V. 11. 699889. DOI: 10.3389/fonc.2021.699889
29. Liu C.C., Chen L., Cai Y.W., Chen Y.F., Liu Y.M., Zhou Y.J. et al. Targeting EMSY-mediated methionine metabolism is a potential therapeutic strategy for triple-negative breast cancer // *Cell Rep. Med.* — 2024. — V. 5 (2). 101396. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101396
30. Shi W., Ma D., Cao Y., Hu L., Liu S., Yan D. et al. SphK2/S1P promotes metastasis of triple-negative breast cancer through the PAK1/LIMK1/cofilin1 signaling pathway // *Front. Mol. Biosci.* — 2021. — V. 8. 598218. DOI: 10.3389/fmolb.2021.598218
31. Dai X., Mei Y., Chen X., Cai D. ANLN and KDR are jointly prognostic of breast cancer survival and can be modulated for triple negative breast cancer control // *Front. Genet.* — 2019. — V. 10. — P. 790. DOI: 10.3389/fgene.2019.00790
32. Bouchalova K., Kharashvili G., Bouchal J., Vrbkova J., Megova M., Hlobilkova A. Triple negative breast cancer — BCL2 in prognosis and prediction. Review // *Curr. Drug Targets*. — 2014. — V. 15 (12). — P. 1166–1175. DOI: 10.2174/1389450115666141106151143
33. Chai C., Wu H.H., Abuetabh Y., Sergi C., Leng R. Regulation of the tumor suppressor PTEN in triple-negative breast cancer // *Cancer Lett.* — 2022. — V. 527. — P. 41–48. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.12.003
34. Wang L., Wu Z., Wang Y., Chen C., Li Y., Dong H. et al. TYMS knockdown suppresses cells proliferation, promotes ferroptosis via inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation in triple negative breast cancer // *Cell Biochem. Biophys.* — 2024. — V. 82 (3). — P. 2717–2726. DOI: 10.1007/s12013-024-01388-5
35. Frederick M.I., Fyle E., Clouvel A., Abdesselam D., Hassan S. Targeting FEN1/EXO1 to enhance efficacy of PARP inhibition in triple-negative breast cancer // *Transl. Oncol.* — 2025. — V. 54. 102337. DOI: 10.1016/j.tranon.2025.102337
36. Shi L.L., Chen Y., Xie M.X., Chen Q.Z., Qiao X.W., Cheng Q.H. et al. UBE2T/CDC42/CD276 signaling axis mediates brain metastasis of triple-negative breast cancer via lysosomal autophagy // *J. Immunother. Cancer*. — 2025. — V. 13 (2). e010782. DOI: 10.1136/jitc-2024-010782
37. Zheng Y., Peng Y. SCGB2A2 as a predictor of prognosis and response to immune-checkpoint blockage in metastatic triple-negative invasive breast cancer // *Asian J. Surg.* — 2024. — V. 47 (5). — P. 2299–2301. DOI: 10.1016/j.asjsur.2024.01.161
38. Yang Y.S., Ren Y.X., Liu C.L., Hao S., Xu X.E., Jin X. et al. The early-stage triple-negative breast cancer landscape derives a novel prognostic signature and therapeutic target // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2022. — V. 193 (2). — P. 319–330. DOI: 10.1007/s10549-022-06537-z
39. Liu S., Cao X., Li J., Liu J. ZNF503 combined with GATA3 is a prognostic factor in triple-negative breast cancer // *Biomarkers*. — 2023. — V. 28 (5). — P. 437–447. DOI: 10.1080/1354750X.2023.2201665
40. Dai X., Cheng H., Chen X., Li T., Zhang J., Jin G. et al. FOXA1 is prognostic of triple negative breast cancers by transcriptionally suppressing SOD2 and IL6 // *Int. J. Biol. Sci.* — 2019. — V. 15 (5). — P. 1030–1041. DOI: 10.7150/ijbs.31009
41. Zhang X., Mu X., Huang O., Wang Z., Chen J., Chen D., Wang G. ZNF703 promotes triple-negative breast can-

- cer cells through cell-cycle signaling and associated with poor prognosis // *BMC Cancer*. — 2022. — V. 22 (1). — P. 226. DOI: 10.1186/s12885-022-09286-w
42. Malagobadan S., Ho C.S., Nagoor N.H. MicroRNA-6744-5p promotes anoikis in breast cancer and directly targets NAT1 enzyme // *Cancer Biol. Med.* — 2020. — V. 17 (1). — P. 101–111.
DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0010
 43. Wang J., Browne L., Slapetova I., Shang F., Lee K., Lynch J. et al. Multiplexed immunofluorescence identifies high stromal CD68+PD-L1+ macrophages as a predictor of improved survival in triple negative breast cancer // *Sci. Rep.* — 2021. — V. 11 (1). — P. 21608.
DOI: 10.1038/s41598-021-01116-6
 44. Mansouri H., Alcaraz L.B., Mollevi C., Mallavialle A., Jacot W., Boissière-Michot F., Simony-Lafontaine J. et al. Co-expression of androgen receptor and cathepsin D defines a triple-negative breast cancer subgroup with poorer overall survival // *Cancers (Basel)*. — 2020. — V. 12 (5). — P. 1244. DOI: 10.3390/cancers12051244
 45. Yu L., Yu Q., Xu C., Wang M., Song J., Gao X. The expression of androgen receptor in triple-negative breast cancer and the effect of a traditional Chinese medicine formula on disease-free survival // *Gland. Surg.* — 2022. — V. 11 (11). — P. 1772–1783.
DOI: 10.21037/gs-22-508
 46. Ogawa Y., Hai E., Matsumoto K., Ikeda K., Tokunaga S., Nagahara H. et al. Androgen receptor expression in breast cancer: relationship with clinicopathological factors and biomarkers // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2008. — V. 13 (5). — P. 431–435. DOI: 10.1007/s10147-008-0770-6
 47. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W., Tanaka S., Morisaki T., Takashima T. et al. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple-negative breast cancer // *Cancers (Basel)*. — 2017. — V. 9 (1). — P. 4.
DOI: 10.3390/cancers9010004
 48. Wang C., Pan B., Zhu H., Zhou Y., Mao F., Lin Y. et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis // *Oncotarget*. — 2016. — V. 7 (29). — P. 46482–46491.
DOI: 10.18632/oncotarget.10208
 49. Mangia A., Saponaro C., Vaghegini A., Opinto G., Centonze M., Vicenti C. et al. Should tumor infiltrating lymphocytes, androgen receptor, and FOXA1 expression predict the clinical outcome in triple negative breast cancer patients? // *Cancers (Basel)*. — 2019. — V. 11 (9). — P. 1393. DOI: 10.3390/cancers11091393
 50. Kumar U., Ardasheva A., Mahmud Z., Coombes R.C., Yagüe E. FOXA1 is a determinant of drug resistance in breast cancer cells // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2021. — V. 186 (2). — P. 317–326.
DOI: 10.1007/s10549-020-06068-5
 51. Metovic J., Borella F., D'Alonzo M., Biglia N., Mangherini L., Tampieri C. et al. FOXA1 in breast cancer: a luminal marker with promising prognostic and predictive impact // *Cancers (Basel)*. — 2022. — V. 14 (19). — P. 4699. DOI: 10.3390/cancers14194699
 52. Zhuang Y., Li X., Zhan P., Pi G., Wen G. MMP11 promotes the proliferation and progression of breast cancer through stabilizing Smad2 protein // *Oncol. Rep.* — 2021. — V. 45 (4). — P. 16. DOI: 10.3892/or.2021.7967
 53. Cid S., Eiro N., Fernández B., Sánchez R., Andicochea A., Fernández-Muñiz P.I. et al. Prognostic influence of tumor stroma on breast cancer subtypes // *Clin. Breast Cancer*. — 2018. — V. 18 (1). — P. e123–e133.
DOI: 10.1016/j.clbc.2017.08.008
 54. Oshi M., Newman S., Murthy V., Tokumaru Y., Yan L., Matsuyama R. et al. ITPKC as a prognostic and predictive biomarker of neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer // *Cancers (Basel)*. — 2020. — V. 12 (10). — P. 2758. DOI: 10.3390/cancers12102758
 55. Zilenaite-Petrulaitiene D., Rasmuson A., Valkiunienė R.B., Laurinaviciene A., Petkevicius L., Laurinavicius A. Spatial distributions of CD8 and Ki67 cells in the tumor microenvironment independently predict breast cancer-specific survival in patients with ER+HER2- and triple-negative breast carcinoma // *PLoS One*. — 2024. — V. 19 (11). e0314364.
DOI: 10.1371/journal.pone.0314364
 56. Schmidt J., Bosserhoff A.K. Processing of MIA protein during melanoma cell migration // *Int. J. Cancer*. — 2009. — V. 125 (7). — P. 1587–1594.
DOI: 10.1002/ijc.24508
 57. Gu Q.H., Li D., Xie Z.H., Shen Q.B. The clinical significance of MIA gene in tumorigenesis of lung cancer // *Neoplasma*. — 2020. — V. 67 (3). — P. 660–667.
DOI: 10.4149/neo_2020_190511N422
 58. Farshid G., Armes J., Dessauvagie B., Gilhotra A., Kumar B., Mahajan H. et al. Development and validation of a HER2-low focused immunohistochemical scoring system with high-interobserver concordance: the Australian HER2-low breast cancer concordance study // *Mod. Pathol.* — 2024. — V. 37 (8). 100535.
DOI: 10.1016/j.modpat.2024.100535
 59. Barroso-Sousa R., Keenan T.E., Pernas S., Exman P., Jain E., Garrido-Castro A.C. et al. Tumor mutational burden and PTEN alterations as molecular correlates of response to PD-1/L1 blockade in metastatic triple-negative breast cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2020. — V. 26 (11). — P. 2565–2572.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3507
 60. Sukumar J., Gast K., Quiroga D., Lustberg M., Williams N. Triple-negative breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development // *Expert Rev. Anticancer Ther.* — 2021. — V. 21 (2). — P. 135–148. DOI: 10.1080/14737140.2021.1840984

© А.Н. Рудык, Е.И. Сигал, Т.Л. Шарапов, Е.А. Ацель, А.Н. Хисамутдинов, Р.Г. Хамидуллин, М.Р. Бакиров, М.М. Насруллаев, А.Г. Латыпов, 2025
УДК 616-006:611.32 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-71-84

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОСТИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАРИНГОФАРИНГОЭЗОФАГЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА, ГОРТАНОГЛОТКИ И ГОРТАНИ

А.Н. Рудык¹⁻³, Е.И. Сигал¹, Т.Л. Шарапов¹, Е.А. Ацель³, А.Н. Хисамутдинов¹, Р.Г. Хамидуллин¹,
М.Р. Бакиров¹, М.М. Насруллаев¹, А.Г. Латыпов¹

¹Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала, г. Казань

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

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань

EFFECT OF COMORBIDITY ON THE RESULTS OF LARYNGOPHARYNGOESOPHAGECTOMY IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE CERVICAL ESOPHAGUS, HYPOPHARYNX AND LARYNX

A.N. Rudyk¹⁻³, E.I. Sigal¹, T.L. Sharapov¹, E.A. Acel³, A.N. Hisamutdinov¹, R.G. Khamidullin¹, M.R. Bakirov¹,
M.M. Nasrullaev¹, A. G. Latypov¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

³Kazan (Volga region) Federal University, Kazan

Рудык А.Н. — к.м.н., врач-онколог онкологического отделения № 5 (опухоли головы и шеи), и. о. завкафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, доцент кафедры онкологии, рентгенологии и паллиативной медицины, доцент кафедры хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29, тел.: +7-905-020-21-40, e-mail: anru_onco@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-7309-9043

Rudyk A.N. — PhD (Medicine), oncologist of the Oncology Department No. 5 (tumors of head and neck, Acting Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Stomatology, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases

Sibirsky tract, 29, 420029, Kazan, Russian Federation, tel.: +7-905-020-21-40, e-mail: anru_onco@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-7309-9043

Реферат. В современной онкологической практике не всегда точно оценивается влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение пациентов. Достоверный научный анализ и поиск существующих связей выполняется редко, полученные результаты не всегда репрезентативны.

Целью исследования является изучение влияния коморбидности на развитие осложнений у пациентов с раком гортани, гортаноглотки и шейного отдела пищевода при выполнении ларингофарингоэзофагэктомии с восстановлением пищевого пути трансплантатом из большой кривизны желудка и применением различных способов формирования фаринго-гастроанастомоза на шее.

Средний возраст у мужчин при выполнении ларингофарингоэзофагэктомии на 7 лет больше, чем у женщин: 58,1 (95% ДИ, от 55,2 до 60,6) лет, против 51,8 (95% ДИ, от 48,5 до 55,1) лет. Анализ возрастных характеристик пациентов в исследовании подчеркивает актуальность проблемы, так как 61% пациентов в возрасте от 40 до 59 лет составляют трудоспособную группу населения.

Ларингофарингоэзофагэктомия преимущественно показана при локализации опухоли в области гортаноглотки и шейного отдела пищевода (92,3%). Доля пациентов, соответствующая продвинутой стадиям заболевания T3 и T4 (TNM-7), достигает 92,5%, поражение лимфоузлов (N1-N3) наблюдается в 32,8%.

Установлено увеличение частоты осложнений в виде несостоятельности фарингогастроанастомоза, наложенного методом «степпер анастомоз», у пациентов возрастной группы «40–49 лет», $p = 0,048$ ($<0,05$).

Индекс Чарлсона в группах «5 баллов» и «11–28 баллов» значимо связан с развитием несостоятельности фарингогастроанастомоза (НФГА), выполненного «ручным методом», $p = 0,046$ и $0,002$ соответственно. Несостоятельность фарингогастроанастомоза при «степпер»-методике статистически связана с индексом Чарлсона «11–28 баллов», что соответствует выраженной коморбидной патологии, $p = 0,0001$.

При выборе метода анастомозирования между глоткой и желудком, при хирургическом вмешательстве в объеме ларингофарингоэзофагэктомии следует учитывать значимое возрастание рисков развития осложнений при выраженной коморбидной патологии, в частности значении индекса Чарлсона «11–28 баллов» и более.

Ключевые слова: индекс Чарлсона, рак шейного отдела пищевода, рак гортаноглотки, рак гортани, коморбидность, сопутствующая патология, аппаратный (степпер, механический) анастомоз, ручной анастомоз.

Abstract. In modern oncological practice, the impact of comorbid pathology on the clinical manifestations, diagnosis, prognosis and treatment of patients is not always accurately assessed. Reliable scientific analysis and search for existing links is rarely performed, and the results obtained are not always representative.

The study objective is to investigate the effect of comorbidity on complications in patients with cancer of the larynx, hypopharynx and cervical esophagus during laryngopharyngoesophagectomy with restoration of the esophageal tract using a graft from a large curvature of the stomach and various methods of pharyngoproctostomosis formation on the neck.

The average age of men during laryngopharyngoesophagectomy was 7 years greater than that of women: 58.1 (95% CI, 55.2 to 60.6) years, versus 51.8 (95% CI, 48.5 to 55.1) years. The analysis of the age characteristics of the patients highlights the urgency of the problem, since 61% of patients from 41 to 60 years old constitute the working-age population.

Laryngopharyngoesophagectomy is mainly indicated when the tumor is localized in the hypopharynx and cervical esophagus (92.3%). The proportion of patients with the T3 and T4 (advanced) stages of the disease (TNM-7) reaches 92.5%, lymph node damage (N1-N3) is observed in 32.8%.

The incidence of complications in the form of failure of pharyngogastroanastomosis made with the «stapler» method increased in patients of the 41–50 years' age group, $p = 0.048$ (< 0.05).

The Charlson Comorbidity Index in the «5 points» and «11–28 points» groups is significantly associated with the failure of pharyngeal gastroanastomosis (FPHA) performed by the «manual method», $p = 0.046$ and 0.002 , respectively. Pharyngogastric anastomosis leakage with the «stapler» technique is statistically associated with the Charlson Comorbidity Index of «11–28 points», that is, with severe comorbid pathology, $p = 0.0001$.

When choosing the method of anastomosing between the pharynx and stomach, and deciding on surgical intervention of laryngopharyngoesophagectomy, one should take into account a significantly increased risk of complications with severe comorbid pathology, in particular, the Charlson index value of «11–28 points» or more.

Key words: Charlson index, cancer of the larynx, cancer of the hypopharynx, cancer of the cervical esophagus, comorbidity, hardware (stapler, mechanical) anastomosis, manual anastomosis.

Введение

Индивидуальный (персонализированный) подход требует разностороннего и детального изучения основного, сопутствующего и перенесенных ранее заболеваний с целью комплексной оценки и выбора оптимальной тактики лечения у онкологических пациентов [1]. В последние десятилетия вопрос влияния сопутствующей патологии на лечение и прогноз основного заболевания активно обсуждается в профессиональном сообществе. Это явление при онкологических заболеваниях впервые освещено Feinstein A. в 1969 г., когда была опубликована работа «A clinical method for estimating the rate of growth of a cancer», в которой изучались оценка и интерпретации результатов лечения рака молочной железы. В 1970 г. автор предложил тер-

мин «коморбидность», что стало отправной точкой изучения этого вопроса и превратилось в отдельное научно-исследовательское направление [2].

Психиатрия стала пионером в медицине, где началось активное изучение вопроса взаимного влияния сопутствующей патологии на основное заболевание, а также были созданы первые классификации и сформулированы начальные клинические рекомендации [3–7].

В настоящее время до конца не ясны механизмы влияния коморбидности на течение основного заболевания, отсутствует общепринятая терминология. Часть исследователей интерпретирует подобное взаимодействие как влияние анатомической близости, объясняет патогенетическими механизмами

и причинно-следственными связями с возникающими осложнениями основного заболевания [1]. Точных инструментов для использования полученных знаний современная практическая и теоретическая медицина не имеет.

Сопутствующая патология, возраст, прием лекарственных средств меняют клиническую картину и течение основного заболевания, характер и тяжесть осложнений, качество жизни пациента и воздействуют на лечебно-диагностический процесс.

Коморбидность можно характеризовать как неоднородное, часто встречающееся явление, увеличивающее тяжесть состояния пациентов и влияющее на прогноз основного заболевания [1, 8, 9]. Существуют разнообразные виды коморбидности: причинная, осложненная, ятрогенная, неуточненная, случайная и др. [10–13].

Для характеристики коморбидности и ее роли в онкологии считаем обоснованным определение, приведенное в работы Верткина А.Л., как «сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них» [1].

Известно, что у разных возрастных групп частота коморбидности отличается. По данным Fortin M., сопутствующая патология составляет 69% в возрастной группе 18–44 года, 93% — у пациентов 45–64 лет, достигая 98% у пациентов старше 65 лет [13, 14]. Особое внимание уделяется источникам получения данных и отмечается субъективность получаемой информации, зависящей от клинического опыта и квалификации специалистов [14].

В рутинной практике недостаточно внимания уделяется изучению многогранного и индивидуального влияния коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение у онкологических пациентов. Достоверный анализ и поиск существующих связей проводится редко,

в том числе в силу отсутствия общепринятого регламента, а полученные результаты часто не репрезентативны. В систематике заболеваний, представленных в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), отсутствует понятие «коморбидность».

К настоящему времени созданы разнообразные способы и методы оценки степени выраженности коморбидности. В работах отечественных авторов часто используется показатель «число заболеваний»/1 больной [15, 16]. В международных публикациях для определения прогноза заболевания с учетом не только тяжести основной, но и наличия сопутствующей патологии используются: индекс Чарлсона (Charlson), индекс Каплана — Файнштейна, Шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), ICED (The Index of Coexisting Disease), ACGs (Adjusted Clinical Groups), ACE-27 и др. [17, 18].

Индекс Charlson разработан для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения [80, 81]. Он представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний и предсказывает смертность в течение одного года больного, у которого имеются коморбидные условия (болезни сердца, рак, и т. д.), всего 22 критерия [19, 20].

В проспективном исследовании Jennifer R. при исследовании 600 пациентов с оценкой коморбидности по Чарлсону (Charlson) и ECOG не выявлено корреляционных связей между этими показателями. Однако отмечается, что индекс коморбидности Чарлсона достоверно связан с общей выживаемостью ($p = 0,01$), в отличие от ECOG. В целом не выявлено связи между индексом Чарлсона и ECOG, а также связи со специфической выживаемостью при раке: 48,3% пациентов имели по крайней мере одну сопутствующую патологию, а у 42,3% были нарушения работоспособности в начале исследования [21].

В настоящее время можно высказаться о недостаточном внимании к особенностям

связи между сопутствующей патологией (коморбидности) и хирургическими осложнениями. Например, анализ причин и факторов такого грозного и опасного осложнения, как несостоятельность анастомозов между полыми органами.

Осложнениям после оперативных вмешательств на кишечнике, желудке и пищеводе посвящено большое количество публикаций. Несостоятельность анастомозов в брюшной полости ассоциируется со смертностью, достигающей 4–20% [22]. Как правило, анализируется ограниченное количество факторов, которые выявили авторы и смогли статистически обосновать в полученных результатах. Наиболее часто в публикациях встречаются: влияние микрофлоры кишечника, нутритивный компонент, проведение нео- и адьювантного лечения, включая иммунотерапию [23], анатомическая локализация анастомоза по отношению к различным анатомическим ориентирам [24], типы формирования висцеральных анастомозов [25], экономический компонент лечения [26]. Другим аспектом вопроса является малочисленность групп наблюдения и невозможность проведения детального анализа ввиду разнородной клинической информации.

Показательно, что одно из перечисленных крупных исследований, посвященных хирургическим осложнениям в абдоминальной хирургии, сфокусировано на осложнениях при анастомозах на прямой кишке. Одномерный и многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что независимые факторы риска, связанные с несостоятельностью анастомоза, включали мужской пол (коэффициент шансов (OR) = 2,873), диабет (OR = 2,480), неоадьювантную терапию (OR = 5,283), расстояние опухоли от края анаса < 5 см (OR = 5,824), размер опухоли ≥ 5 см (OR = 4,888) и кровопотерю > 50 мл (OR = 9,606). Авторы сформулировали вывод о том, что некоторые «характеристики» пациентов могут влиять на частоту возникновения несостоятельности анастомоза [22].

В хирургии разработаны классификации осложнений, которые не часто применяются в современных исследованиях. Например, известная классификация Клавье — Диндо. Следует отметить, что большинство подобных классификаций направлены на описание осложнений только в области торакальной и абдоминальной хирургии и не учитывают все многообразие течения интра- и после операционного периодов, принципиально не учитывают особенности и отличия других направлений хирургии.

В контексте хирургического лечения редкой и сложной патологии, такой как рак гортаноглотки, гортани и шейного отдела пищевода, информации о подобных исследованиях не найдено.

Работы, посвященные коморбидности при злокачественных новообразованиях головы и шеи, не многочисленны. В 1992 г. опубликованы результаты исследования, включившего 196 пациентов с раком гортани. Изучались взаимосвязи между общей выживаемостью, стадией заболевания и сопутствующей патологией. По полученным данным при 1 стадии однолетняя выживаемость при наличии коморбидных состояний составила 17, и 83% при их отсутствии, при 2 стадии — 14 и 76%, при 3 стадии — 28 и 66% и при 4 стадии — 0 и 50% соответственно без детального анализа причин смерти [27].

В практике онкологи, специализирующиеся в области лечения опухолей головы и шеи, сталкиваются с проблемой коморбидности повсеместно. К сожалению, преимущественно специалисты заняты лечением основного заболевания.

Таким образом, проблема коморбидности и методологии ее применения в повседневной онкологической практике не изучена в должной степени. Часто множественные заболевания рассматриваются с позиции основного онкологического диагноза. При этом убедительно доказана связь коморбидности со множеством неблагоприятных факторов, влияющих на выбор тактики лечения

и прогноз у пациентов: повышения смертности, увеличения количества осложнений после хирургического лечения, длительности пребывания в стационаре, сроков реабилитации и повышения финансовых затрат. Доступная информация по коморбидности получена в основном из исследований зарубежных когорт, основанных на отчетах терапевтов или регистрах бесплатной медицинской помощи [20]. В научной литературе публикации, затрагивающие вопросы коморбидной патологии и ее влияние на хирургические аспекты лечения опухолей гортани, глотки и шейного отдела пищевода, практически отсутствуют. Изучение коморбидности и ее особенностей при хирургическом лечении рака гортани, гортаноглотки и шейного отдела пищевода, а также создание и применение инструментов прогнозирования, которые оценивают коморбидность, позволит обеспечить принятие взвешенных и адекватных решений в лечебной стратегии, делать реалистичные прогнозы и проводить своевременную реабилитацию пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи в целом [29].

Цель исследования — изучение влияния различных нозологических групп заболеваний и индекса коморбидности Чарлсона на развитие несостоятельности анастомоза после ларингофарингоэзофагэктомии с реконструкцией пищевода из желудка у пациентов с раком гортани, гортаноглотки и шейного отдела пищевода.

Материал и методы

С 1994 по 2019 г. в ГАУЗ РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала реализовано специальное лечение 67 пациентов с плоскоклеточным раком шейного отдела пищевода, гортаноглотки и гортани в объеме лучевой, химиолучевой терапии и хирургического вмешательства: женщин 34 (50,7%), мужчин 33 (49,3%) в возрасте от 30 до 80 лет.

Пациенты распределены по возрастным группам: 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 и более лет.

Распространенность опухолевого процесса оценивалась по системе TNM-7, включены пациенты с 2–4 стадиями заболевания: T2-4 N0-2 M0.

Реализовано специальное лечение в объеме: неоадьювантная полихимиотерапия по схеме PF и дистанционная гамма-терапия 40–50 Гр — 3 (4,5%) пациента, гамма-терапия в СОД 60–74 Гр — 52 (77,6%) пациента. Химиолучевая терапия с цисплатином (60–90 мг/м²), по стандартным схемам FU, PLvF, PBF, PF и гамма-терапией до 60–74 Гр проведены 12 (17,9%) пациентам.

Показаниями для хирургического вмешательства были: продолженный рост опухоли — 61 пациент (91,0%), рецидив после лучевой/химиолучевой терапии — 5 пациентов (7,5%), хирургическое вмешательство при метастатическом раке (рецидив рака гортани после радикальной лучевой терапии одновременно с раком средней/3 пищевода) выполнено у одного пациента (1,5%).

Всем 67 пациентам было выполнено хирургическое вмешательство. У 62/67 (92,5%) пациентов операция выполнена в объеме ларингофарингоэзофагэктомии с реконструкцией пищевода из желудка («стеблем желудка»). Пяти пациентам из 67 (7,5%) выполнена гортань-сохраняющая операция — эзофагэктомия с резекцией гортаноглотки и наложением аппаратного анастомоза между глоткой и стеблем желудка.

Стандартный объем операции заключался в ларингофарингоэзофагэктомии с одномоментной эзофагофарингопластикой изоперистальтическим стеблем из большой кривизны желудка, проведенном в ложе пищевода и наложением анастомозом «гортаноглотка–желудок» на шее. У 5 (7,5%) пациентов объем хирургического вмешательства был меньше и заключался в сохранении гортани и формировании анастомоза «пре-

дельно» на границе ротоглотки и гортаноглотки со стеблем желудка. Формирование анастомоза осуществлялось ручным способом 46/67 (68,7%) пациентам, а с применением сшивающего аппарата (степпера) — 21/67 (31,3%), в соответствии с чем пациенты относились к группе «Ручной анастомоз» и «Аппаратный анастомоз» соответственно.

Осложнения, развившиеся в послеоперационном периоде, констатированы в течение до 1 месяца с момента хирургического вмешательства. Несостоятельность анастомоза заключается в частичном или полном расхождении стенок желудочного трансплантата и стенки глотки после анастомозирования; сопряженность, описывающая количество и статистическую связь с типами применяемых анастомозов, представлена в табл. 4. Диагностика и констатация несостоятельности осуществлялась клиническими и лучевыми методами, оценка которых не входит в задачи исследования.

Определены наиболее часто встречающиеся нозологические формы коморбидных состояний. Некоторые сходные заболевания встречались у разных пациентов. Данные о сопутствующей патологии (коморбидные состояния) получены посредством анализа информации из медицинской информационной системы (27 пациентов) и представлены в табл. 1.

Выполнено определение индекса Чарлсона (Charlson, ИЧ), и пациенты сгруппированы в зависимости от его значения: группа «ИЧ 3 балла» — 13 (19,4%), «ИЧ 4 балла» — 15 (22,4%), «ИЧ 5 баллов» — 14 (20,9%), «ИЧ 6–9 баллов» — 7 (10,4%), «ИЧ 11–28 баллов» — 18 (26,9%) пациентов.

Негативное влияние на статистическую обработку данных оказывало разнообразие нозологических форм сопутствующей патологии и малое количество наблюдений на данном этапе исследования, они привели к компромиссному решению по укрупнению групп на основании Международной классификации болезней — МКБ 10. Подробные

сведения о пациентах, критериях и распределении по группам представлены в табл. 2.

Для оценки статистической значимости влияния переменных в виде возраста (возрастная группа), индекса Чарлсона и отдельных нозологических форм сопутствующих заболеваний (МКБ 10) на несостоятельность фарингогастроанастомоза при различных методах его формирования применен дисперсионный анализ методом Фишера с приемлемым уровнем значимости $p < 0,05$, ДИ 95 и 1 степенью свободы, представлены в табл. 3. Сбор информации и ее анализ проводилась на основе составления базы данных с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2021, статистическая обработка — с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 27.

Дата хирургического вмешательства являлась началом периода наблюдения, без учета ранее проведенного лечения.

Результаты

Представленные результаты основаны на изучении непосредственных (до 1 месяца) событиях после проведенного хирургического вмешательства в объеме ларингофарингоэзофагэктомии и фарингоэзофагэктомии. Включение пациентов в исследование было сплошным, основанным на проведении описанных хирургических вмешательств. Все пациенты подписывали информированное согласие на медицинское вмешательство в соответствии в действующими нормативно-правовыми актами и одобренными локальным этическим комитетом.

Проанализированы данные 67 пациентов, оперированных в клинике с 1994 по 2019 г., мужчин 33/67 (49,3%), женщин 34/67 (50,7%), средний возраст всех пациентов 54,9 ($\pm 9,6$) года.

Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса (TNM-7) представлено в табл. 1.

Основной локализацией первичной опухоли при ларингофарингоэзофагэктомии в исс-

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Критерий	Всего, абс.	«Ручной» анастомоз, абс.	«Степлер» анастомоз, абс.
Мужчин	33	21	12
Женщин	34	25	9
Возраст:			
30–39 лет	4	1	3
40–49 лет	20	17	3
50–59 лет	21	13	8
60–69 лет	20	14	6
Более 70 лет	2	1	1
TNM:			
T2	5	3	2
T3	16	6	10
T4	46	37	9
N0	45	30	15
N1	14	11	3
N2	6	5	1
N3	2	0	2
Локализация:			
Гортань	5	5	0
Гортаноглотка	27	22	5
Шейный отдел пищевода	35	19	16
Рецидив	4	4	0
Продолженный рост	62	41	21
Метахронный (рец. гортань + пищевод)	1	1	0
Индекс Чарлсона (Charlson, ИЧ):			
3 балла	13	12	1
4 балла	15	13	2
5 баллов	14	13	1
6–9 баллов	7	5	2
11–28 баллов	18	3	15
Нозологические типы сопутствующей патологии (МКБ-10):			
I00-I99	59	41	18
R00-R99	7	3	4
E00-E90	12	6	6
J00-J99	31	17	14
K00-K93	5	0	5
G00-G99 и R50-R69	3	1	2
F40-F48	3	0	3
D50-D89	5	1	4

ледовании являлись гортаноглотка и шейный отдел пищевода — 40,1 и 52,2% соответственно. Хирургическое лечение потребовалось в период до 6 месяцев после завершения лучевой/химиолучевой тера-

пии, то есть при продолженном росте опухоли — в 62 (92,5%) случаях. В 4 (5,9%) случаях хирургическое лечение проведено при рецидиве опухоли и в 1 (1,5%) — при метахронном опухолевом процессе.

Таблица 2. Объединение в группы (МКБ 10) различных нозологических форм у пациентов, перенесших ларингофарингоэзофагэктомию

Table 2. Grouping (ICD 10) of various nosological forms in patients who underwent laryngopharyngoesophagectomy

Группы по МКБ 10	Частота встречаемости диагноза, абс.	%
Болезни системы кровообращения (I00-I99): – болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I15); – стенокардия (I20); – митральная (клапанная) недостаточность (I34.0); – сердечная недостаточность (I50); – кардиомиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках (I43*); – хроническая ишемическая болезнь сердца (I25); – церебральный атеросклероз (I67.2); – атеросклероз аорты (I70.0); – генерализованный и неуточненный атеросклероз (I70.9); – флебит и тромбоз нижних конечностей неуточненный (I80.3); – варикозное расширение вен нижних конечностей (I83)	59	47,2
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00-R99): – отклонения от нормы, выявленные при проведении функциональных исследований сердечно-сосудистой системы (удлиненный QT интервал) (R94.3); – тахикардия неуточненная (R00)	7	5,6
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90): – сахарный диабет II типа (E11); – недостаточность питания (E40-E46)	12	9,6
Болезни органов дыхания (J00-J99): – другая хроническая обструктивная легочная болезнь (J44); – другие интерстициальные легочные болезни с упоминанием о фиброзе (J84.1); – дыхательная недостаточность, не классифицированная в других рубриках (J96); – эмфизема (легкого) (легочная) (J43.9); – хронический бронхит неуточненный (J42)	31	24,8
Болезни органов пищеварения (K00-K93): – язва желудка (K25); – язва двенадцатиперстной кишки (K26)	5	4,0
Болезни нервной системы (G00-G99), общие симптомы и признаки (R50-R69): – расстройства вегетативной [автономной] нервной системы (G90); – кахексия (R64)	3	2,4
Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства (F40-F48): – неврастения (F48.0)	3	2,4
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89): – анемия при новообразованиях (D63.0)	5	4,0
Всего	125	100

Таблица 3. Показатели критерия Фишера при несостоятельности фарингогастроанастомоза (НФГА), различных методах его формирования, индексе Чарлсона, возрастом и отдельными нозологическими группами (МКБ 10)

Table 3. Indicators of the Fisher criterion for the failure of pharyngogastroanastomosis (FPHA), various methods of its formation, the Charlson index, age and individual nosological groups (ICD 10)

Критерий	НФГА (все типы), р	НФГА «Ручной» анастомоз, р	НФГА «Степлер» анастомоз, р
Возраст:			
30–39 лет	0,366	0,177	0,406
40–49 лет	0,344	0,357	0,048
50–59 лет	0,544	0,568	0,486
60–69 лет	0,252	0,357	0,446
Более 70 лет	0,715	0,428	0,226
Индекс Чарлсона (Charlson, ИЧ):			
3 балла	0,619	0,247	0,160
4 балла	0,600	0,201	0,115
5 баллов	0,269	0,046	0,136
6–9 баллов	0,281	0,231	0,608
11–28 баллов	0,539	0,002	0,0001
Нозологические типы сопутствующей патологии (МКБ-10): I00-I99	0,557	0,564	0,660
R00-R99	0,415	0,231	0,032
E00-E90	0,511	0,347	0,147
J00-J99	0,531	0,134	0,087
K00-K93	0,572	0,112	0,105
G00-G99 и R50-R69	0,557	0,276	0,321
F40-F48	0,443	0,267	0,036
D50-D89	0,572	0,112	0,105
Локализация:			
Гортань	5	5	0
Гортаноглотка	27	22	5
Шейный отдел пищевода	35	19	16

Таблица 4. Зависимость частоты осложнений от вида анастомоза

Table 4. Dependence of the complication rate on the type of anastomosis

Вид анастомоза	Осложнения				Итого	р-уровень
	Да		Нет			
	Абс.	%	Абс.	%		
«Ручной» анастомоз	23	50,0	23	50,0	46	0,083
«Степлер» анастомоз	6	28,6	15	71,4	21	
Итого	29	43,3	38	56,7	67	

После выполнения ларингофарингоэзофагэктомии осложнения в виде несостоятельности фарингогастроанастомоза на шее развились у 29 (43,3%) пациентов. Частота

несостоятельности при ручном методе формирования составила 50,0%, при механическом — 28,6%.

При анализе распределения пациентов в соответствии с индексом Чарлсон (ИЧ) большинство пациентов относятся к группам «3, 4 и 5 баллов», 62,7%. В данных группах наиболее часто выполнялся «ручной анастомоз», 56,7% случаев, тогда как аппаратный — в 5,9%. У пациентов с индексом Чарлсона «6–9 баллов» и «11–28 баллов» применен «аппаратный анастомоз» в 25,4% случаев, «ручной анастомоз» — 11,9%.

Болезни системы кровообращения (I00–I99) составляют 59 (88,1%) и наиболее часто встречаются у пациентов с раком гортани, гортаноглотки, шейного отдела пищевода, им выполнена ларингофарингоэзофагэктомия. Болезни органов дыхания (J00–J99) — 31 (46,3%) пациентов. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00–E90) диагностированы у 12 (17,9%) пациентов. На долю других групп сопутствующих заболеваний приходится от 4,8 до 10,4% пациентов.

При значении индекса Чарлсона «5 баллов» и «11–28 баллов» и развитием НФГА (несостоятельность фарингогастроанастомоза), выполненным «ручным методом», значение критерия Фишера составляет $p = 0,046$ и $0,002$ соответственно. Этот показатель при несостоятельности фарингогастроанастомоза при «степлер»-методике и индексе Чарлсона «11–28 баллов» составляет $p = 0,0001$. Среди остальных исследованных значений индекса Чарлсона и методов анастомозирования статистически значимых связей не выявлено.

При статистическом анализе связей между отдельными нозологическими группами сопутствующих заболеваний (МКБ 10) и выполнением «степлер»-анастомоза НФГА (несостоятельность фарингогастроанастомоза) достоверно констатирована: для группы «R00–R99» значимость $p = 0,032$ и для «F40–F48» — $0,036$. Между другими формами сопутствующей патологии и применением методов анастомозирования статистически значимых связей не выявлено. Данные представлены в табл. 3.

Обсуждение

Средний возраст у мужчин при выполнении ларингофарингоэзофагэктомии оказался на 7 лет больше: 58,1 (95% ДИ, от 55,2 до 60,6) лет в сравнении с женщинами — 51,8 (95% ДИ, от 48,5 до 55,1) лет. Превалирующими возрастными группами, в которых потребовалось выполнение хирургического вмешательства в описанном объеме, стали в равной степени «40–49 лет» — 20 пациентов (30%), «50–59 лет» — 21 пациент (31%), «60–69 лет» — 20 пациентов (30%) пациентов соответственно. В группы до 40 лет и старше 70 лет вошло 6 (9%) пациентов. Анализ возрастных характеристик пациентов в исследовании подчеркивает актуальность проблемы, так как 61% пациентов от 40 до 59 лет составляют трудоспособную группу населения. Несколько иные данные встречаются в опубликованных исследованиях. Так, по данным Fortin M., сопутствующая патология составляет 69% в возрастной группе 18–44 года, 93% — у пациентов 45–64 лет, достигая 98% у пациентов старше 65 лет [13, 14].

В результате проведенного статистического анализа методом Фишера промежуточным результатом в исследовании стала связь между высокой частотой осложнений при НФГА (несостоятельность фарингогастроанастомоза) выполненного методом «степлер», и возрастной группой «40–49 лет», $p = 0,048$ ($< 0,05$). Среди других возрастных групп и всех методов анастомозирования статистически значимых связей не выявлено.

У большинства пациентов, которым показано выполнение оперативного вмешательства в объеме ларингофарингоэзофагэктомии, опухоль располагается в области гортаноглотки и шейного отдела пищевода — 92,3%. Большинство пациентов оперировано с распространенным опухолевым процессом — доля пациентов, соответствующая продвинутой стадиям заболевания T3 и T4 (TNM-7) составила 92,5%, а поражение лимфоузлов (N1–N3) наблюдалось в 32,8% случаев,

также эти пациенты оперированы в срок до 6 месяцев при продолженном росте опухоли после завершения лечения. Эти данные подчеркивают роль и место ларингофарингоэзофагэктомии как единственного, сложного хирургического вмешательства при лечении местнораспространенных опухолей гортани, гортаноглотки и шейного отдела пищевода в ситуации, когда другие опции лечения исчерпаны. Публикации, посвященные пристальному изучению данного вопроса единичные.

В исследовании наблюдается несоответствие между частотой применения «ручного» и «степлер»-анастомоза в различных возрастных группах. Это объясняется различными подходами к выбору тактики и лечения в историческом контексте. В группах «3, 4 и 5 баллов» «ручной анастомоз» применен в 56,7% случаев, «степлер»-анастомоз — 5,9%. А в группах «6–9 баллов» и «11–28 баллов» практически в 2 раза чаще применен «аппаратный» анастомоз — 25,4%, по сравнению с ручным — 11,9%. В целом частота несостоятельности при ручном методе формирования составила 50,0%, при механическом — 28,6% ($p = 0,084$).

Болезни системы кровообращения (I00-I99) представляют основную группу сопутствующей (коморбидной) патологии у пациентов с раком гортани, гортаноглотки, шейного отдела пищевода и составляют 59 (88,1%) пациентов, подвергнутых ларингофарингоэзофагэктомии. Болезни органов дыхания (J00-J99) являются второй группой коморбидной патологии по частоте встречаемости и диагностированы у 31 (46,3%) пациента. И третьими по частоте встречаемости стали болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90), которые диагностированы у 12 (17,9%) пациентов. На долю других групп сопутствующих заболеваний приходится от 4,8 до 10,4% пациентов: болезни нервной системы (G00-G99) — 3 (4,8%); невротические, связанные со стрессом и сомато-

формные расстройства (F40-F48) — 3 (4,8%); болезни органов пищеварения (K00-K93) — 5 (7,5%); болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89) — 5 (7,5%); симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00-R99), — 7 (10,4%). Схожих подходов и дизайну исследования в доступных опубликованных данных не найдено.

Индекс Чарлсона «5 баллов» и «11–28 баллов» значимо связан с развитием НФГА, выполненным «ручным» анастомозом, $p = 0,046$ и $0,002$ соответственно. Несостоятельность фарингогастроанастомоза при «степлер»-методике статистически связана с индексом Чарлсон «11–28 баллов», то есть при выраженной коморбидной патологии, и составляет $p = 0,0001$. Между остальными исследованными значениями индекса Чарлсона и методов анастомозирования статистически значимых связей не выявлено.

При статистическом анализе связи между отдельными нозологическими группами сопутствующих заболеваний (МКБ 10) и несостоятельностью при различных методиках формирования фарингогастроанастомоза достоверно установлены только для «степлер»-анастомоза и «R00-R99», симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (в нашем исследовании встречаются: отклонения от нормы, выявленные при проведении функциональных исследований сердечно-сосудистой системы/удлиненный QT интервал/R94.3, тахикардия неуточненная R00), $p = 0,032$. Также для группы «F40-F48» (невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства), где уровень значимости p достигает $0,036$. Между другими группами сопутствующей патологии и методами анастомозирования статистически значимых связей не выяв-

лено. Тогда как в работах, посвященных несостоятельности анастомоза, как статистически значимый фактор указывается лишь сахарный диабет [30]. В целом можно судить о недооценке распространенности коморбидной патологии, трудность которой заключаются в сложности сбора данных о сопутствующей патологии в виде ее несистематичности, разнородности и отсутствия единых критериев анализа.

Для определения достоверных статистических связей между различными факторами, такими как методика формирования анастомоза, коморбидная патология, возраст, пол и др., предпочтительно использовать регрессионный статистический анализ с оценкой вклада перечисленных факторов на результаты лечения. Однако ввиду небольшого объема выборки результаты исследования имеют больше поисковый характер и позволяют предположить, какие именно факторы будут иметь наибольшие веса в дальнейших исследованиях и при увеличении исследуемых групп пациентов.

Тем не менее полученные данные подчеркивают необходимость пристального внимания к современным подходам лечения местнораспространенного рака гортаноглотки и шейного отдела пищевода с учетом накапливаемых знаний. Следует отметить необходимость изменения подходов к несовершенным в настоящее время методикам регистрации и анализа сопутствующей (коморбидной) патологии у пациентов, которым показано выполнение ларингофарингоэзофагэктомии, с целью дальнейшего пристального изучения и поиска скрытых взаимосвязей, выявление которых поспособствует внедрению эффективных механизмов выбора наилучшей стратегии хирургического лечения у данной сложной, непредсказуемой и немногочисленной категории пациентов.

Заключение

Ларингофарингоэзофагэктомия выполняется у мужчин чаще (> 58%), чем у женщин.

Трудоспособный возраст этих пациентов (40–60 лет) подчеркивает не только медицинскую, но и социально-экономическую составляющую проблемы.

При этом в группе наибольшего риска развития несостоятельности фарингогастроанастомоза находятся молодые пациенты возрастной группы «40–49 лет», которым применен метод «степлер»-анастомоза.

Пристального внимания требует локализация опухоли в области гортаноглотки и шейного отдела пищевода, когда показана ларингофарингоэзофагэктомия, — 92,5%. Несомненно, необходимо проведение репрезентативных исследований и обсуждение глобальной стратегии диагностики и лечения таких пациентов.

Убедительных данных о преимуществе «ручного» либо «степлер»-методов анастомозирования не получено — выбор метода остается прерогативой хирурга. Тем не менее «степлер»-методика демонстрирует потенциальное преимущество в виде меньшего количества несостоятельств анастомоза.

При выборе метода анастомозирования между глоткой и желудком, решения вопроса о хирургическом вмешательстве в виде ларингофарингоэзофагэктомии следует учитывать значимое возрастание рисков развития осложнений при выраженной коморбидной патологии, в частности значения индекса Чарлсона «11–28 баллов» и более.

В перспективе рандомизированный анализ в рамках многоцентровых исследований позволит точно определить и научно обосновать факторы риска хирургического лечения распространенного рака гортани, гортаноглотки и шейного отдела пищевода с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов, которым показано выполнение ларингофарингоэзофагэктомии с реконструкцией пищеводного тракта трансплантатом из большой кривизны желудка.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Верткин А.Л., Румянцев М.Ф., Скотников Ф.С. Коморбидность // Клиническая медицина. — 2012. — № 10. — С. 4–11.
2. Feinstein A.R. A clinical method for estimating the rate of growth of a cancer // Yale J. Biol. Med. — 1969. — V. 41 (6). — P. 422–433.
3. Jensen I. Temporal lobe surgery around the world. Results, complications, and mortality // Acta Neurol. Scand. — 1975. — V. 52 (5). — P. 354–73. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb05831.x
4. Boyd J.H., Burke J.D. Jr, Gruenberg E., Holzer C.E. 3rd, Rae D.S., George L.K. et al. Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-occurrence of hierarchy-free syndromes // Arch. Gen. Psychiatry. — 1984. — V. 41 (10). — P. 983–9. DOI: 10.1001/archpsyc.1984.01790210065008
5. Sanderson W.C., DiNardo P.A., Rapee R.M., Barlow D.H. Syndrome comorbidity in patients diagnosed with a DSM-III-R anxiety disorder // J. Abnorm. Psychol. — 1990. — V. 99 (3). — P. 308–312. DOI: 10.1037//0021-843x.99.3.308
6. Винокуров Е.В., Собенников В.С. Депрессия и кардиологические заболевания (обзор литературы) // Acta Biomed. Sci. — 2017. — № 2 (4-116). — С. 63–67.
7. Cloninger C.R. Psychobiology and treatment of borderline personality disorder // Acta Neuropsychiatr. — 2002. — V. 14 (2). — P. 60–65. DOI: 10.1034/j.1601-5215.2002.140202.x
8. Zhang M., Holman C.D., Price S.D., Sanfilippo F.M., Preen D.B., Bulsara M.K. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study // BMJ. — 2009. — V. 338. — P. 2752. DOI: 10.1136/bmj.a2752
9. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A., Mogun H., Schneeweiss S., Fischer M.A., Glynn R.J. Effects of non-cardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives // Hypertension. — 2005. — V. 46 (2). — P. 273–279. DOI: 10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1
10. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium Medicum. — 2005. — Т. 7, № 12. — С. 993–996.
11. Stier D.M., Greenfield S., Lubeck D.P., Dukes K.A., Flanders S.C., Henning J.M. et al. Quantifying comorbidity in a disease-specific cohort: adaptation of

Благодарности

Выражаем благодарность коллективам и руководству клиник, на базах и при поддержке которых стало возможным выполнение исследования.

- the total illness burden index to prostate cancer // Urology. — 1999. — V. 54 (3). — P. 424–429. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00203-4
12. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity // Stat. Med. — 1995. — V. 14. — P. 721–723.
13. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // Eur. J. Gen. Pract. — 1996. — V. 2 (2). — P. 65–70.
14. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // Ann. Fam. Med. — 2005. — V. 3. — P. 223–228.
15. Маев И.В., Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких // Пульмонология. — 2002. — № 2. — С. 485–492.
16. Чурко А.А., Румянцев А.Ш., Панина И.Ю. Поликлональные свободные легкие цепи иммуноглобулинов — многообещающий маркер кардиоренальных взаимоотношений // Терапия. — 2023. — № 9 (S4-66). — С. 102.
17. Hogstedt B., Hammarsten. Calculated fast-growing benign prostatic hyperplasia a risk factor for developing clinical prostate cancer // Scand. J. Urol. Nephrol. — 2002. — V. 36. — P. 330–338.
18. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // J. Chronic Dis. — 1974. — V. 27 (7-8). — P. 387–404.
19. Reeves M.J., Bushnell C.D., Howard G., Gargano J.W., Duncan P.W., Lynch G. et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes // Lancet Neurol. — 2008. — V. 7 (10). — P. 915–926.
20. Wang J.R., Habbous S., Espin-Garcia O., Chen D., Huang S.H., Simpson C. et al. Comorbidity and performance status as independent prognostic factors in patients with head and neck squamous cell carcinoma // Head Neck. — 2016. — V. 38 (5). — P. 736–742. DOI: 10.1002/hed.23947
21. Chang J., Guyton K.A. Pathologic microbiome impacts post-operative anastomotic healing // Surg. Infect. (Larchmt). — 2023. — V. 24 (3). — P. 238–244. DOI: 10.1089/sur.2023.003

22. Feenstra T.M., Verberne C.J., Kok N.F., Aalbers A.G.J. Anastomotic leakage after cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2022. — V. 48 (12). — P. 2460–2466. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.05.018
23. Дарбишгаджиев Ш.О., Баулин А.А., Ивачева Н.А., Калентьев В.В., Баулина Н.В. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки // *Вестник новых медицинских технологий.* — 2020. — Т. 27, № 1. — С. 21–25. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16478
24. Paddle P., Husain I., McHugh L., Franco R. Jr. Outcomes of mechanical stapling for postlaryngectomy open pharyngotomy closure // *Laryngoscope.* — 2017. — V. 127 (3). — P. 605–610. DOI: 10.1002/lary.26208
25. Wickman J.R., Chopra A., Goltz D.E., Levin J.M., Pereira G., Pidgeon T. et al. Influence of medical comorbidity and surgical indication on total elbow arthroplasty cost of care // *J. Shoulder Elbow Surg.* — 2022. — V. 31 (9). — P. 1884–1889. DOI: 10.1016/j.jse.2022.02.038
26. Veen A.V., Schiffmann L.M., de Groot E.M., Bartella I., de Jong P.A., Borggreve A.S. et al. The ISCON-trial protocol: laparoscopic ischemic conditioning prior to esophagectomy in patients with esophageal cancer and arterial calcifications // *BMC Cancer.* — 2022. — V. 22 (1). — P. 144. DOI: 10.1186/s12885-022-09231-x
27. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases // *J. Clin. Epidemiol.* — 1992. — V. 45 (6). — P. 613–619.
28. Interval E.T., Whitenack N., Panwar A. Role of frailty and comorbidity in determination of operability for patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma // *Curr. Otorhinolaryngol.* — 2019. — V. 7. — P. 39–48. DOI: 10.1007/s40136-019-00225-1
29. Li R., Zhou J., Zhao S., Sun Q., Wang D. Prediction model of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer-based on nomogram and multivariate analysis with 1995 patients // *Int. J. Colorectal. Dis.* — 2023. — V. 38 (1). — P. 139. DOI: 10.1007/s00384-023-04438-1

© Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, А.Ф. Сулимов, Д.А. Калиниченко, 2025
УДК 616-006.04+616.31-001 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-85-93

ВОЗМОЖНАЯ СВЯЗЬ РАКА ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА

Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, А.Ф. Сулимов, Д.А. Калиниченко

Омский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Омск

POSSIBLE ASSOCIATION OF ESOPHAGEAL AND STOMACH CANCER WITH PERIODONTAL DISEASES

D.I. Trukhan, E.N. Degovtsov, A.F. Sulimov, D.A. Kalinichenko

Omsk State Medical University, Omsk

Трухан Д.И. — д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, тел.: +7 (3812) 95-72-77, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1597-1876, SPIN-код: 2414-6938

Trukhan D.I. — MD, Associate Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases 12 Lenin St., 644043, Omsk, Russian Federation, tel.: +7 (3812) 95-72-77, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru, ORCID 0000-0002-1597-1876, SPIN-code: 2414-6938

Реферат. Международное агентство по изучению рака прогнозирует в 2050 г. 35,3 млн случаев рака во всем мире, что на 76,6% больше, чем 20 млн в 2022 г. Заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с системными заболеваниями организма. С патологией пародонта на сегодняшний день связано более 50 системных воспалительных заболеваний и сопутствующих заболеваний.

По запросу «пародонтит» и «рак» в базе данных Pubmed нами было найдено 7133 публикации. В отечественной литературе вопросы взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний различных локализаций не рассматривались.

Цель исследования — рассмотрение взаимосвязи рака пищевода и желудка с заболеваниями пародонта. Проведен поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 01.03.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь рака пищевода и желудка с патологией пародонта. В рамках текущего обзора мы остановились на эпидемиологических аспектах и возможных механизмах взаимосвязи рака пищевода и желудка с патологией пародонта.

Эпидемиологические и клинические исследования позволяют предполагать наличие положительной связи общего риска пищевода и желудка с заболеваниями пародонта. Возможные механизмы связи рака и заболеваний пародонта базируются на транслокации пародонтопатических бактерий, прежде всего потенциальных канцерогенов *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum*, гематогенным путем или по оси «рот-ЖКТ» / «рот-кишечник» с последующим развитием хронического воспаления и иммунных нарушений.

Дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний открывает новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении рака пищевода и желудка.

Ключевые слова: рак пищевода, рак желудка, болезни пародонта, пародонтит, коморбидность.

Abstract. The International Agency for Research on Cancer predicts 35.3 million cases of cancer worldwide in 2050, which is 76.6% more than 20 million in 2022. Periodontal diseases are among the most common human diseases. At the beginning of the 21st century, the concept of «periodontal medicine» was formed, which considered the relationship of periodontal pathology with systemic diseases of the body. To date, more than 50 systemic inflammatory diseases and concomitant diseases are associated with periodontal pathology.

By searching for periodontitis and cancer in the Pubmed database, we found 7,133 publications. In the Russian literature, the issues of the relationship between periodontal diseases and oncological diseases of various localizations have not been considered.

The review objective is to examine the relationship of esophageal and gastric cancer with periodontal diseases. The search was conducted in the Pubmed and Scopus information databases for sources, published before 03/01/2025, which examined

the relationship of esophageal and gastric cancer with periodontal pathology. As part of the current review, we focused on the epidemiological aspects and possible mechanisms of the relationship of esophageal and gastric cancer with periodontal pathology.

Epidemiological and clinical studies suggest a positive association of the overall risk of esophagus and stomach cancer with periodontal diseases. Possible mechanisms of association between cancer and periodontal diseases are based on the translocation of periodontopathic bacteria, primarily potential carcinogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*, by the hematogenous route or along the «mouth-gastrointestinal» / «mouth-intestine» axis, followed by the chronic inflammation and immune disorders. Further study of the relationship between periodontal diseases and oncological diseases opens up new perspectives in the prevention, diagnosis and treatment of esophageal and stomach cancers.

Key words: esophageal cancer, gastric cancer, periodontal disease, periodontitis, comorbidity.

Введение

Заболевания пародонта (пародонтит, пародонтоз, гингивит) относятся к числу широко распространенных заболеваний человека и ведущей причиной потери зубов у взрослого населения [1, 2]. В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с системными заболеваниями организма [3]. В кросс-секционном анализе 212 систематических обзоров и метаанализов отмечено, что заболевания пародонта значительно повышают риски, связанные с 15 онкологическими, 8 сердечно-сосудистыми, 8 метаболическими и 5 неврологическими заболеваниями [4].

Международное агентство по изучению рака (Global Cancer Observatory database) прогнозирует в 2050 г. 35,3 млн случаев рака во всем мире, что на 76,6% больше, чем 20 млн в 2022 г. [5]. По запросу «пародонтит» и «рак» в базе данных Pubmed нами было найдено 7133 публикации. В библиометрическом анализе в базе Scopus научной продукции о взаимосвязи пародонтита и рака желудочно-кишечного тракта (2014–2023) найдены 123 статьи [5]. В отечественной литературе вопросы взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний различных локализаций не рассматривались.

Цель исследования — рассмотрение взаимосвязи рака пищевода и желудка с заболеваниями пародонта.

Материал и методы

Проведен поиск в информационных базах Pubmed и Scopus источников, опубликованных до 01.03.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь патологии пародонта и онкологических заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В рамках текущего обзора мы остановились на эпидемиологических аспектах и возможных механизмах взаимосвязи рака пищевода и желудка с патологией пародонта.

Результаты

Итальянские хирурги и пародонтологи [7] считают, что дисбиоз микробиома полости рта и иммуновоспалительные пути, связанные с заболеваниями пародонта, могут влиять на патофизиологию ЖКТ через ось «десна / рот-ЖКТ» или «десна / рот-кишечник». В дополнение к гематогенному распространению пародонтальных патогенов и воспалительных цитокинов оральные патобионты могут транслоцироваться в ЖКТ через слюну. Возможные механизмы, посредством которых оральные патогены способствуют развитию рака пищеварительного тракта, могут включать дисбиоз микробиома кишечника, хроническое воспаление и иммунную модуляцию / уклонение, в основном через взаимодействие с Т-хелперами и моноцитарными клетками. Основные патогены пародонта, включая *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) и *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) взаи-

модействуют с молекулярными признаками рака ЖКТ, вызывая геномные мутации и способствуя созданию перmissive иммунной микросреды путем нарушения противоопухолевых контрольных точек.

Рак пищевода и заболевания пародонта

В проспективном когортном исследовании, проведенном международной междисциплинарной группой ученых [8], в популяции из 5 042 303 человек были выявлены 1259 случаев аденокарциномы пищевода (EAC) и 758 случаев плоскоклеточного рака пищевода (ESCC). Инфекция корневого канала на исходном уровне была связана с 41% более высоким риском EAC (отношение шансов [HR] 1,41; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,10–1,82), тогда как пародонтит на исходном уровне был связан с 32 и 45% более высокими рисками для соответствующих гистопатологических подтипов (HR для EAC, 1,32; 95% ДИ, 1,13–1,53; HR для ESCC, 1,45; 95% ДИ, 1,20–1,75).

В ретроспективном исследовании ученых из Саудовской Аравии [9] лица с более низким социально-экономическим статусом, курящие, употребляющие умеренное и чрезмерное количество алкоголя и нерегулярно чистящие зубы, были в значительной степени связаны с заболеваниями пародонта и ESCC.

В индийском систематическом обзоре и метаанализе [10] (10 продольных исследований) продемонстрировано влияние плохого здоровья полости рта на риск рака ЖКТ (HR 1,30; 95% ДИ 1,14–1,46, $P < 0,001$). Анализ подгрупп показал, что плохое здоровье полости рта увеличивает риск рака пищевода (HR 1,61; 95% ДИ 1,37–1,85), рака желудка (HR 1,33; 95% ДИ 1,08–1,58).

В китайском систематическом обзоре и метаанализе [11] авторы провели всесторонний поиск в базах Web of Science, PubMed, EMBASE и Google Scholar с момента создания до апреля 2024 г. (19 исследований, включаю-

щих 16,6 млн участников). Авторы отметили, что заболевания пародонта значительно повышают риск рака пищевода на 39% (HR 1,39, 95% ДИ 1,15–1,68), рака желудка на 13% (HR 1,13, 95% ДИ 1,01–1,26). Риск рака желудочно-кишечного тракта значительно увеличился при пародонтите (HR 1,45, 95% ДИ 1,14–1,85), гингивите (HR 1,03, 95% ДИ 1,01–1,04) и пародонтите / гингивите (HR 1,27, 95% ДИ 1,07–1,51). Кроме того, тяжелые заболевания пародонта показали значительно повышенный риск рака желудочно-кишечного тракта (HR 1,79, 95% ДИ 1,07–2,99).

В итальянском систематическом обзоре (490 публикаций) и последующем метаанализе [12] статистически значимая связь с пародонтитом была обнаружена для рака пищевода / орофарингеальной области (HR 2,25; 95% ДИ 1,30–3,90).

В иранском систематическом обзоре [13] оценивались исследования случай-контроль, когортные и поперечные исследования, опубликованные в период с 1990 по 2024 г., в которых сравнивались пациенты с ESCC и здоровые контрольные группы относительно наличия *P. gingivalis*, риска развития ESCC, общей выживаемости и прогноза ESCC, метастазов в лимфатические узлы, клинической стадии заболевания, пролиферации и миграции раковых клеток, эффективности химиотерапии, глубины инвазии и дифференцировки клеток. Поиск проводился в Web of Science, Scopus, PubMed и Cochrane Library. В заключении авторы отметили, что высокое количество *P. gingivalis* увеличивает риск развития ESCC, метастазов в лимфатические узлы, прогрессирования до стадий 3 и 4, пролиферации и миграции раковых клеток, глубины инвазии, снижает общую выживаемость и прогноз заболевания, эффективность химиотерапии и приводит к более низкой дифференцировке клеток [13].

Японские гастрохирурги [14] количественно определили ДНК *F. nucleatum* в 325 резецированных образцах рака пищевода с помощью полимеразной цепной реакции в

реальном времени (qPCR). Ткани рака пищевода содержали значительно больше ДНК *F. nucleatum*, чем соответствующая нормальная слизистая оболочка пищевода ($P = 0,021$; $n = 60$). ДНК *F. nucleatum* была обнаружена в 74 из 325 случаев (23%). Положительный результат ДНК *F. nucleatum* был достоверно связан со стадией опухоли, но не был связан с полом, возрастом, социальным статусом, употреблением табака, употреблением алкоголя, гистологией, расположением опухоли или предоперационным лечением. Положительный результат ДНК *F. nucleatum* также был достоверно связан с раково-специфической выживаемостью [логарифмический ранг $P = 0,0039$; одномерное HR 2,01; 95% ДИ 1,22–3,23; $P = 0,0068$; многомерное HR 1,78; 95% ДИ 1,06–2,94; $P = 0,031$].

В китайском обзоре [15] указывается, что патогены полости рта, особенно *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, повышают риск развития рака пищевода за счет своей провоспалительной и протуморогенной активности. Установлено, что наличие дисбактериоза полости рта, микробной биопленки и пародонтита у пациентов с раком пищевода связано с инвазивными фенотипами рака и плохим прогнозом. Механизм развития рака пищевода в результате воздействия бактерий полости рта является сложным и включает в себя сочетание цитокинов, хемокинов, онкогенных сигнальных путей, рецепторов клеточной поверхности, деградацию внеклеточного матрикса и апоптоз клеток.

В польском обзоре [16] описывается роль *P. gingivalis* и *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*) в сигнальных путях, ответственных за развитие рака. Присутствие в полости рта *P. gingivalis* и *T. forsythia* связано с повышенным риском рака пищевода. *T. forsythia* может индуцировать провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 1β (IL- 1β) и IL-6, с помощью CD4 + Т-хелперных клеток и фактора некроза опухоли α (TNF- α). Более того, гингипаин К, продуцируемый *P. gingivalis*, влияет на иммунную систему хозяина путем деградации

иммуноглобулинов и системы комплемента (компоненты C3 и C5). Бактерии *P. gingivalis* и *T. forsythia* ответственны за сверхэкспрессию транспортеров MMP-2, MMP-2 и GLUT.

В китайском обзоре [17] отмечается, что плохое здоровье полости рта, на которое указывают нечастая чистка зубов, хронический пародонтит и потеря зубов, связано с повышенным риском плоскоклеточной дисплазии и ESCC. Разнообразие и состав микроорганизмов полости рта существенно нарушаются во время развития опухолей пищевода. Подобно микробиоте полости рта, микробиота пищевода отчетливо различается по нескольким бактериальным таксонам при ESCC и аденокарциноме кардиального отдела желудка, обе из которых имеют высокие показатели совместной встречаемости в «поясе рака пищевода». Взаимосвязь между *P. gingivalis* и ESCC продемонстрирована и в китайском обзоре литературы [18].

В исследовании тайваньских ученых [19] профили микробиоты в биопленках полости рта показали, что обилие *P. gingivalis* было связано с повышенным риском развития ESCC. В общей сложности 57% пациентов с ESCC были инфицированы *P. gingivalis*. Было обнаружено, что присутствие *P. gingivalis* связано с поздними клиническими стадиями и плохим прогнозом. Также было обнаружено, что оно связано с повышенной заболеваемостью раком пищевода в мышинной модели, индуцированной 4-нитрохиолин-1-оксидом, и с повышенным ростом опухоли ксенотрансплантата. Инфекция *P. gingivalis* увеличила выработку IL-6 и способствовала эпителиально-мезенхимальному переходу и привлечению супрессорных клеток миелоидного происхождения. Кроме того, ингибированная сигнализация IL-6 ослабила стимулирующее опухоль действие *P. gingivalis* у мышей, обработанных 4-нитрохиолин-1-оксидом, и у мышей с ксенотрансплантатом.

В китайско-американском исследовании [20] *P. gingivalis* была обнаружена иммуногистохимически в 61% раковых тканей, 12% сосед-

них тканей и не была обнаружена в нормальной слизистой оболочке пищевода. Также наблюдалось аналогичное распределение лизин-специфического гингипаина, каталитической эндопротеазы, уникально секретируемой *P. gingivalis*, и 16S рДНК *P. gingivalis*. Более того, статистические корреляции показали, что инфекция *P. gingivalis* была положительно связана с несколькими клинико-патологическими характеристиками, включая статус дифференциации, метастазы и общую выживаемость. Эти результаты демонстрируют, что *P. gingivalis* инфицирует эпителий пищевода пациентов с ESCC, устанавливают связь между инфекцией *P. gingivalis* и прогрессированием ESCC и предполагают, что инфекция *P. gingivalis* может быть биомаркером этого заболевания [20].

Рак желудка и заболевания пародонта

Китайские гастроэнтерологи [21] использовали метод рандомизации Менделя для изучения причинно-следственной связи между пародонтитом и раком желудка. Результаты, взвешенные по обратной дисперсии (фиксированный эффект), показали, что пародонтит является фактором риска рака желудка (OR = 1,7735, 95% CI: 1,1576–2,7170, $P = 0,0085$).

Китайские гастрохирурги и стоматологи [22] проанализированы данные из 12 исследований (1 431 677 пациентов) и отметили, что пациенты с плохим здоровьем полости рта (отношение шансов [OR] 1,15, 95% ДИ 1,02–1,29; $P < 0,01$) и особенно с пародонтитом (OR 1,13, 95% ДИ 1,04–1,23; $P < 0,01$), имели более высокий риск рака желудка.

В бразильском систематическом обзоре (639 исследований) и метаанализе 2024 г. [23] рассмотрена связь развития аденокарциномы желудка (АКЖ) с заболеваниями пародонта. У пациентов с заболеваниями пародонта риск развития АКЖ был повышен на 17 % (относительный риск [RR] 1,17; 95% ДИ 1,03–1,32), что сохранялось независимо от метода диагностики патологии пародонта, т. е. клинического обследования (RR 1,19; 95 % ДИ 1,14–

1,24) и самоотчета пациентов (RR 1,34; 95% ДИ 1,06–1,69). Более того, у пациентов азиатского происхождения (RR 1,17; 95% ДИ 1,00–1,36) с заболеваниями пародонта риск развития АКЖ был выше, чем у пациентов американского и европейского происхождения (RR 1,18; 95% ДИ 0,84–1,66).

В чилийско-американском обзоре [24] *P. gingivalis* рассматривается в качестве связующего звена между здоровьем полости рта и иммунной защитой при раке желудка. Пародонтит также характеризуется хроническим воспалением и повышением регуляции членов оси программируемой смерти 1/PD1 лиганда 1 (PD1/PDL1), что приводит к иммуносупрессивному состоянию. Учитывая, что хроническое воспаление и иммуносупрессия являются состояниями, которые способствуют прогрессированию рака и канцерогенезу, авторы предполагают, что оральная *P. gingivalis* и/или его факторы вирулентности связывают здоровье полости рта и прогрессирование канцерогенеза рака желудка. Факторы вирулентности *P. gingivalis* (гингипаинов, липополисахаридов (ЛПС) и фимбрии) могут влиять на воспаление и реакцию на ингибиторы иммунных контрольных точек при раке желудка, которые являются частью современного стандарта лечения пациентов на поздней стадии [24].

В южнокорейском общенациональном когортном исследовании (713 201 участников, 53 075 имели пародонтит, остальные составили контрольную группу, период наблюдения более 12 лет) совокупная заболеваемость раком в группе пародонтита была в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе [25]. Группа пародонтита имела повышенный риск общего рака по сравнению с контрольной группой после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания, индекс массы тела (ИМТ) и анамнез курения (скорректированное отношения рисков [aHR] 1,129; 95% ДИ 1,089–1,171; $P < 0,0001$). При изучении отдельных видов рака также наблюдались значимые ассоциации между пародонтитом и ра-

ком желудка (aHR 1,136; 95% ДИ 1,042–1,239; $P = 0,0037$) и колоректальным раком (aHR 1,129; 95% ДИ 1,029–1,239; $P = 0,0105$). На увеличение риска рака желудка при наличии заболеваний пародонта также указывают эпидемиологические исследования, рассмотренные нами ранее [10, 11].

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) считается основным причинным фактором желудочного канцерогенеза [26, 27]. Полость рта является внежелудочным резервуаром *H. pylori* из-за присутствия ее ДНК и определенных антигенов в отдельных нишах полости рта. Эта бактерия в полости рта может способствовать прогрессированию пародонтита и связана с различными заболеваниями полости рта, неудачной эрадикацией желудка и повторным заражением [28]. Распространенность *H. pylori* в полости рта варьирует от 5,4 до 83,3% [29, 30]. Бразильские ученые рассматривают полость рта основным резервуаром для *H. pylori* и отмечают наличие корреляции между инфекцией в полости рта и заболеваниями пародонта, воспалением тканей полости рта, передачей *H. pylori* и реинфицированием желудка [31]. Обсуждаются вопросы связи *H. pylori* и с раком пищевода [32].

Немецкие ученые [26] отмечают, что и другие виды бактерий также могут играть важную роль в патофизиологии рака желудка. Наличие бактерий рода *Fusobacterium* и *Prevotella* в значительной степени связано с худшей общей выживаемостью у пациентов с раком желудка. В частности, *Fusobacterium* была связана со значительным увеличением отношения рисков развития рака желудка как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. Наиболее выраженное негативное влияние на прогноз было связано с обилием *F. nucleatum* в опухолевых образцах, что предполагает его трансляционную значимость в лечении пациентов с раком желудка. В недавнем обзоре обсуждается участие *F. nucleatum* в канцерогенезе желудка и рассматривается потенциальное трансляцион-

ное и клиническое значение *F. nucleatum* при раке желудка [33].

Возможные механизмы связи рака пищевода и желудка с заболеваниями пародонта. В рамках концепции «пародонтальной медицины» описаны 2 основных механизма возможного влияния хронической инфекции пародонта на органы и системы организма. Первый заключается в том, что изменение микробиоценоза полости рта и воспаление пародонта приводят к увеличению бактериальной транслокации в системный кровоток, вызывая циркуляцию медиаторов воспаления и иммунных комплексов в другие органы и системы организма [34]. Второй механизм (ось «рот-кишечник») также затрагивает изменение микробиоценоза полости рта, что может привести к нарушениям и изменениям микробиома кишечника при пероральном приеме пародонтопатических организмов [35].

В американском обзоре [36] хроническое воспаление рассматривается как биологически вероятная патогенетическая связь между заболеваниями пародонта и риском развития рака, особо отмечена потенциальная важность ряда пародонтопатических бактерий в этой ассоциации. В обзоре финских стоматологов [37] отмечается наличие канцерогенного потенциала у ряда пародонтопатических бактерий, который может быть реализован посредством нескольких различных механизмов. Они могут ингибировать апоптоз, активировать пролиферацию клеток, способствовать клеточной инвазии, вызывать хроническое воспаление и напрямую вырабатывать канцерогены.

Особенно подчеркивается роль *P. gingivalis*, которая может локально проникать в ткани пародонта и уклоняться от защитных механизмов хозяина. При этом она экспрессирует группу факторов вирулентности, которые вызывают дерегуляцию врожденных иммунных и воспалительных реакций [38], способствуют его выживанию, распространению и поддержанию системного воспаления [39].

P. gingivalis является вероятным канцерогеном [40], поскольку активирует ряд воспалительных иммунных реакций у хозяина и вызывает нарушения в механизмах бактериального очищения.

Обзор международной группы ученых [41], опубликованный в 2024 г., посвящен роли и взаимодействию *P. gingivalis* и *F. nucleatum* в оральном и желудочно-кишечном канцерогенезе. Авторы отмечают, что *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, которые являются известными пародонтальными патогенами, оказались широко изученными участниками с потенциальными патогенными способностями в канцерогенезе.

Таким образом, в генезе связи между патологией пародонта и заболеваемостью раком пищевода и желудка могут быть задействованы различные пути, включая индукцию хронического системного воспалительного состояния и распространение оральных патобионтов с канцерогенным потенциалом [42], реализуемым посредством нескольких различных механизмов. Они могут ингибировать апоптоз, активировать пролиферацию клеток, способствовать клеточной инвазии, вызывать хроническое воспаление и напрямую вырабатывать канцерогены [36, 37].

Заболевания пародонта, прежде всего пародонтит, также может способствовать слабовыраженному хроническому системному воспалению и фенотипическим изменениям в моноклеарных клетках, что приводит к высвобождению свободных радикалов и цитокинов, а также к деградации внеклеточного матрикса, что является механизмами, вовлеченными в канцерогенные и метастатические процессы [42].

Транзиторное гематогенное распространение (транслокация) или микроаспирация /

проглатывание пародонтопатических бактерий и их факторов вирулентности (например, липополисахаридов, фимбрий) может привести к колонизации чужеродными бактериями множественных микросред организма, и прежде всего ЖКТ. Определенные штаммы оральных патобионтов (в первую очередь, *P. gingivalis* и *F. nucleatum*) могут транслицироваться гематогенным и энтеральным путями, будучи вовлеченными в пищеводное, желудочное и колоректальное опухолеобразование посредством модуляции желудочно-кишечной противоопухолевой иммунной системы (т. е. инфильтрирующих опухоль Т-клеток) и повышенной экспрессии провоспалительных / онкогенных генов [42].

Заключение

Большая часть найденных источников относится к последнему десятилетию, что свидетельствует об актуальности изучения связи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний. Проведенные эпидемиологические исследования позволяют предполагать наличие положительной связи заболеваний пародонта с общим риском рака и раком верхнего отдела ЖКТ. Возможные механизмы связи рака и заболеваний пародонта базируются на транслокации пародонтопатических бактерий, прежде всего потенциальных канцерогенов *P. gingivalis* и *F. nucleatum*, гематогенным путем или по оси «рот-ЖКТ» / «рот-кишечник» с последующим развитием хронического воспаления и иммунных нарушений.

Дальнейшее изучение взаимосвязи заболеваний пародонта и онкологических заболеваний открывает новые перспективы в профилактике, диагностике и лечении рака пищевода и желудка.

Литература

1. Balta M.G., Papathanasiou E., Blix I.J., Van Dyke T.E. Host modulation and treatment of periodontal disease // *J. Dent. Res.* — 2021. — V. 100 (8). — P. 798–809. DOI: 10.1177/0022034521995157
2. O'Dwyer M.C., Furgal A., Furst W., Ramakrishnan M., Capizzano N., Sen A., Klinkman M. the prevalence of periodontitis among us adults with multimorbidity using NHANES data 2011–2014 // *J. Am. Board Fam. Med.* — 2023. — V. 36 (2). — P. 313–324. DOI: 10.3122/jabfm.2022.220207R1
3. Williams R.C., Offenbacher S. Periodontal medicine: The emergence of a new branch of periodontology // *Periodontol.* 2000. — 2000. — V. 23. — P. 9–12. DOI: 10.1034/j.1600-0757.2000.2230101.x
4. Huang D., Wang Y.Y., Li B.H., Wu L., Xie W.Z., Zhou X., Ma B. Association between periodontal disease and systemic diseases: a cross-sectional analysis of current evidence // *Mil. Med. Res.* — 2024. — V. 11 (1). — P. 74. DOI: 10.1186/s40779-024-00583-y
5. Bizuayehu H.M., Ahmed K.Y., Kibret G.D., Dadi A.F., Belachew S.A. et al. Global disparities of cancer and its projected burden in 2050 // *JAMA Netw. Open.* — 2024. — V. 7 (11). e2443198. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.43198
6. Asmat-Abanto A.S., Portocarrero-Reyes A., Espejo-Carrera R.E., Minchón-Medina C.A., Timaná-Palacios D.J. Bibliometric analysis in Scopus of scientific production on the relationship between periodontitis and gastrointestinal cancer (2014–2023) // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* — 2025. — P. 26969. DOI: 10.4317/medoral.26969
7. Baima G., Ribaldone D.G., Romano F., Aimetti M., Romandini M. The gum-gut axis: periodontitis and the risk of gastrointestinal cancers // *Cancers (Basel).* — 2023. — V. 15 (18). — P. 4594. DOI: 10.3390/cancers15184594
8. Zhang J., Bellocco R., Sandborgh-Englund G., Yu J., Sällberg Chen M., Ye W. poor oral health and esophageal cancer risk: a nationwide cohort study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2022. — V. 31 (7). — P. 1418–1425. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0151
9. Haque T., Bin Nabhan A., Akhter F., Nasser Albagieh H. The analysis of periodontal diseases and squamous cell esophageal cancer: A retrospective study // *Saudi Dent. J.* — 2023. — V. 35 (6). — P. 714–719. DOI: 10.1016/j.sdentj.2023.05.030
10. Madugula S., Dhamodhar D., Devdoss P., Jayaraman Y. et al. Oral dysbiosis and risk of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Indian J. Gastroenterol.* — 2024. — V. 43 (4). — P. 729–739. DOI: 10.1007/s12664-024-01546-w
11. Wang Q., Gu W.J., Ning F.L., Sun M., Zhao Z.G., Abe M.U. et al. Association between periodontal diseases and the risk of site-specific gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis // *J. Dent. Res.* — 2024. — V. 103 (10). — P. 962–972. DOI: 10.1177/00220345241263768
12. Corbella S., Veronesi P., Galimberti V., Weinstein R., Del Fabbro M., Francetti L. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis // *PLoS One.* — 2018. — V. 13 (4). e0195683. DOI: 10.1371/journal.pone.0195683
13. Maboudi A., Hajifathalian K., Negahban Z., Lotfzadeh A., Moosazadeh M., Mesgarani A., Molania T. Correlation of *Porphyromonas gingivalis* with esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review // *Clin. Oral. Investig.* — 2024. — V. 29 (1). — P. 1. DOI: 10.1007/s00784-024-06094-3
14. Yoshida N., Watanabe M., Baba H. Human microbiome *Fusobacterium nucleatum* in esophageal cancer tissue is associated with prognosis // *Clin. Cancer Res.* — 2016. — V. 22 (22). — P. 5574–5581. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1786
15. Song X., Greiner-Tollersrud O.K., Zhou H. Oral Microbiota variation: a risk factor for development and poor prognosis of esophageal cancer // *Dig. Dis. Sci.* — 2022. — V. 67 (8). — P. 3543–3556. DOI: 10.1007/s10620-021-07245-2
16. Malinowski B., Węsierska A., Zalewska K., Sokołowska M.M., Bursiewicz W., Socha M. et al. The role of *Tannerella forsythia* and *Porphyromonas gingivalis* in pathogenesis of esophageal cancer // *Infect. Agent Cancer.* — 2019. — V. 14. — P. 3. DOI: 10.1186/s13027-019-0220-2
17. Gao S., Zhang Z., Sun K., Li M.X., Qi Y.J. Upper gastrointestinal tract microbiota with oral origin in relation to oesophageal squamous cell carcinoma // *Ann. Med.* — 2023. — V. 55 (2). 2295401. DOI: 10.1080/07853890.2023.2295401
18. Kong J., Liu Y., Qian M., Xing L., Gao S. The relationship between *Porphyromonas gingivalis* and oesophageal squamous cell carcinoma: a literature review // *Epidemiol. Infect.* — 2023. — V. 151. — P. e69. DOI: 10.1017/S0950268823000298
19. Chen M.F., Lu M.S., Hsieh C.C., Chen W.C. *Porphyromonas gingivalis* promotes tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma // *Cell. Oncol. (Dordr).* — 2021. — V. 44 (2). — P. 373–384. DOI: 10.1007/s13402-020-00573-x
20. Gao S., Li S., Ma Z., Liang S., Shan T., Zhang M. et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer // *Infect. Agent Cancer.* — 2016. — V. 11. — P. 3. DOI: 10.1186/s13027-016-0049-x
21. Mi S., Cai S., Lou G., Xue M. Two-sample Mendelian randomization analysis of the relationship between

- periodontitis and risk of upper gastrointestinal cancers // *Postgrad. Med. J.* — 2024. — V. 100 (1189). — P. 820–826. DOI: 10.1093/postmj/qgae069
22. Liu F., Tang S.J., Li Z.W., Liu X.R., Lv Q., Zhang W., Peng D. Poor oral health was associated with higher risk of gastric cancer: Evidence from 1431677 participants // *World J. Gastrointest. Surg.* — 2024. — V. 16 (2). — P. 585–595. DOI: 10.4240/wjgs.v16.i2.585
23. Aguiar F.J.N., Menezes F.D.S., Fagundes M.A., Fernandes G.A., Alves F.A., Filho J.G. et al. Gastric adenocarcinoma and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2024. — V. 79. 100321. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100321
24. Muñoz-Medel M., Pinto M.P., Goralsky L., Cáceres M., Villarroel-Espíndola F., Manque P. et al. *Porphyromonas gingivalis*, a bridge between oral health and immune evasion in gastric cancer // *Front. Oncol.* — 2024. — V. 14. 1403089. DOI: 10.3389/fonc.2024.1403089
25. Kim E.H., Nam S., Park C.H., Kim Y., Lee M., Ahn J.B. et al. Periodontal disease and cancer risk: A nationwide population-based cohort study // *Front. Oncol.* — 2022. — V. 12. 901098. DOI: 10.3389/fonc.2022.901098
26. Lehr K., Nikitina D., Vilchez-Vargas R., Steponaitiene R., Thon C., Skieceviciene J. et al. Microbial composition of tumorous and adjacent gastric tissue is associated with prognosis of gastric cancer // *Sci. Rep.* — 2023. — V. 13 (1). — P. 4640. DOI: 10.1038/s41598-023-31740-3
27. Poorolajal J., Moradi L., Mohammadi Y., Cheraghi Z., Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis // *Epidemiol. Health.* — 2020. — V. 42. e2020004. DOI: 10.4178/epih.e2020004
28. Zhang L., Chen X., Ren B., Zhou X., Cheng L. *Helicobacter pylori* in the oral cavity: current evidence and potential survival strategies // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — V. 23 (21). 13646. DOI: 10.3390/ijms232113646
29. López-Valverde N., Macedo de Sousa B., López-Valverde A., Suárez A., Rodríguez C., Aragonese J.M. Possible association of periodontal diseases with *Helicobacter pylori* gastric infection: a systematic review and meta-analysis // *Front. Med. (Lausanne)*. — 2022. — V. 9. 822194. DOI: 10.3389/fmed.2022.822194
30. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Коморбидность патологии пародонта и язвенной болезни // *Клинический разбор в общей медицине.* — 2024. — Т. 5, № 10. — С. 6–11. DOI: 10.47407/kr2024.5.10.00488
31. Payão S.L., Rasmussen L.T. *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2016. — V. 7 (1). — P. 126–132. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i1.126
32. Xie F.J., Zhang Y.P., Zheng Q.Q., Jin H.C., Wang F.L., Chen M. et al. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — V. 19 (36). — P. 6098–6107. DOI: 10.3748/wjg.v19.i36.6098
33. Petkevicius V., Lehr K., Kupcinskas J., Link A. *Fusobacterium nucleatum*: Unraveling its potential role in gastric carcinogenesis // *World J. Gastroenterol.* — 2024. — V. 30 (35). — P. 3972–3984. DOI: 10.3748/wjg.v30.i35.3972
34. Li X., Kolltveit K.M., Tronstad L., Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2000. — V. 13. — P. 547–558. DOI: 10.1128/CMR.13.4.547
35. Yamazaki K. Oral-gut axis as a novel biological mechanism linking periodontal disease and systemic diseases: A review // *Jpn. Dent. Sci. Rev.* — 2023. — V. 59. — P. 273–280. DOI: 10.1016/j.jdsr.2023.08.003
36. Nwizu N., Wactawski-Wende J., Genco R.J. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms // *Periodontol.* 2000. — 2020. — V. 83 (1). — P. 213–233. DOI: 10.1111/prd.12329
37. Tuominen H., Rautava J. oral microbiota and cancer development // *Pathobiology.* — 2021. — V. 88 (2). — P. 116–126. DOI: 10.1159/000510979
38. Трухан Д.И. Коморбидность заболеваний пародонта и неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2024. — V. 223 (3). — P. 14–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-14-24
39. Mulhall H., Huck O., Amar S. *porphyromonas gingivalis*, a long-range pathogen: systemic impact and therapeutic implications // *Microorganisms.* — 2020. — V. 8 (6). — P. 869. DOI: 10.3390/microorganisms8060869
40. Sayehmiri F., Sayehmiri K., Asadollahi K., Soroush S., Bogdanovic L., Jalilian F.A. et al. The prevalence rate of *Porphyromonas gingivalis* and its association with cancer: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2015. — V. 28 (2). — P. 160–167. DOI: 10.1177/0394632015586144
41. Wang B., Deng J., Donati V., Merali N., Frampton A.E., Giovannetti E., Deng D. The roles and interactions of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* in oral and gastrointestinal carcinogenesis: a narrative review // *Pathogens.* — 2024. — V. 13 (1). — P. 93. DOI: 10.3390/pathogens13010093
42. Baima G., Minoli M., Michaud D.S., Aimetti M., Sanz M., Loos B.G., Romandini M. Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence // *Periodontol.* 2000. — 2023. DOI: 10.1111/prd.12540

© В.Д. Черников, М.А. Сенчукова, 2025

УДК 616-006:611.33 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-94-107

РАК ЖЕЛУДКА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ (АНАЛИЗ И ОЦЕНКА КОРРЕКТНОСТИ СТАТИСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПЕРИОД 2012–2021 ГГ.)

В.Д. Черников^{1, 2}, М.А. Сенчукова^{1, 2}

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург

²Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург

STOMACH CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION AND IN ORENBURG REGION (ANALYSIS OF 2012–2021 STATISTICS)

V.D. Chernikov^{1, 2}, M.A. Senchukova^{1, 2}

¹Orenburg State Medical University, Orenburg

²Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg

Черников В.Д. — аспирант кафедры онкологии, врач-онколог хирургического отделения абдоминальной онкологии 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел.: +7-987-118-72-12, e-mail: chernikov_ookod@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-3083-6414
Chernikov V.D. — post-graduate student of Department of Oncology, oncologist of the surgical department of abdominal oncology
6 Sovetskaya St., 460000, Orenburg, Russian Federation, tel.: +7-987-118-72-12, e-mail: chernikov_ookod@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-3083-6414

Реферат. Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой российского здравоохранения, что связано с поздней диагностикой, недостаточной эффективностью методов системной лекарственной терапии и, как следствие, высокой смертностью от данной патологии. Для ее снижения важное значение имеет анализ показателей заболеваемости, смертности и состояния онкологической помощи пациентам с РЖ, что позволит выявить имеющиеся проблемы и оптимизировать работу онкологической службы Оренбургской области и остальных субъектов Российской Федерации (РФ).

Цель исследования. Для разработки комплекса организационных решений для совершенствования медицинской помощи больным РЖ проведен сравнительный анализ заболеваемости, смертности и состояния медицинской помощи в Оренбургской области и РФ в период 2012–2021 гг.

Материал и методы. Анализ статистических данных Федеральной государственной отчетности по онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», выполнен с использованием программы Statistica 10.

Результаты. В РФ и в Оренбургской области отсутствует активное выявление РЖ. За анализируемый период 2012–2021 гг. не отмечено значительного улучшения показателя ранней диагностики РЖ, а процентное соотношение больных с запущенными формами остается на прежнем уровне и составляет 40.0%. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, РЖ продолжает занимать второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований в РФ.

Заключение. Проведенное исследование позволило научно обосновать необходимость разработки эффективных программ по выявлению групп населения с высоким риском развития РЖ, профилактике развития заболевания среди групп риска и ранней диагностике злокачественных новообразований желудка.

Ключевые слова: рак желудка, заболеваемость, смертность, состояние онкологической помощи, скрининг рака желудка.

Abstract. Gastric cancer (GC) is an urgent problem in Russian healthcare, which is due to late diagnosis, insufficient effectiveness of systemic drug therapy methods and, as a consequence, high mortality from this pathology. To reduce mortality rate, it is important to analyze morbidity, mortality and the state of oncological care for patients with gastric cancer. This will optimize the work of oncological services in the Orenburg and other regions of the Russian Federation (RF).

Objective. A comparative analysis of morbidity, mortality and the state of medical care for patients with gastric cancer in the Orenburg region and the Russian Federation in 2012–2021, in order to develop a set of organizational solutions for improving medical care for patients with gastric cancer.

Material and methods. Analysis of statistical data from the Federal State Reporting on Oncology of P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute (branch of National Medical Research Radiological Center) was performed using Statistica 10 software.

Results. In the Russian Federation and in Orenburg region there is no active detection of GC. During the analyzed period of 2012–2021, there was no significant improvement in the early diagnosis of GC, while the percentage of patients with advanced GC remains at the same level and is 40.0%. Despite the downward trend in incidence, mortality from gastric cancer continues to take the second place in the structure of mortality from malignant neoplasms in the Russian Federation.

Conclusion. The research scientifically confirms the need to develop effective programs to identify population groups at high risk of developing GC, to prevent the disease among risk groups and to diagnose GC at early stages.

Key words: gastric cancer, morbidity, mortality, state of cancer care, gastric cancer screening.

Введение

Рак желудка (РЖ) — гетерогенная группа злокачественных эпителиальных опухолей, исходящих из клеток слизистой оболочки желудка. Аденокарцинома — самый распространенный морфологический тип РЖ, который составляет примерно 90–95% всех злокачественных новообразований (ЗНО) данной локализации. К этиологическим факторам относят инфекцию *H. pylori*, которая признана канцерогеном I класса и ассоциирована с 89% случаев РЖ, инфицирование вирусом Эпштейна — Барра, курение, потреблением продуктов с высоким содержанием соли или нитрозосоединений и семейный анамнез [1]. РЖ остается глобальной проблемой здравоохранения, занимая пятое место среди всех ЗНО и третье по смертности от всех ЗНО в мире [2, 3].

Выбор тактики лечения РЖ зависит от стадии заболевания и функционального состояния пациента. На ранних стадиях заболевания (I–II стадии) основным методом лечения является хирургический метод, тогда как на III стадии комбинированный метод лечения является предпочтительным. К хирургическим методам относят: эндоскопическую резекцию слизистой оболочки желудка, субтотальные резекции желудка (проксимальную и дистальную) и тотальную гастрэктомию. Для всех видов оперативного лечения стандартом будет являться лимфодиссекция D2, за исключением эндоскопического удаления. Тип операции зависит от локализации опухоли и глубины инвазии. К методам лекарственной терапии РЖ относят цитотоксическую терапию (FLOT, FOLFOX, CAPOX), тар-

гетную терапию (ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), ингибиторы компонентов цитоскелета, ингибиторы поли(АДФ-рибозы)-полимеразы), иммунотерапию (ингибиторы PD-L1, ингибиторы PD1) [4, 5].

Использование комбинированных методов лечения РЖ увеличило общую 5-летнюю выживаемость с 41,8 до 50,5% ($p = 0,038$) по сравнению с пациентами, получавшими только хирургическое лечение [5].

РЖ имеет чрезвычайно высокую летальность, значительно выше, чем у других видов злокачественных новообразований. Наиболее эффективно лечению поддаются заболевания на I стадии. Так, 5-летняя выживаемость при РЖ на стадии T1N0M0 составляет около 90% и резко снижается с увеличением распространенности процесса [6]. Показатели выживаемости различаются в разных странах, по сведениям разных авторов. Так, по данным Lee J.G. et al. (2019) 5-летняя общая выживаемость пациентов с I–IV стадиями составила 86,1, 55,3, 38,8 и 0% соответственно [7]. Aqel et al. (2020) приводит данные о 5-летней выживаемости пациентов при локальном, местнораспространенном и диссеминированном РЖ, которая составила 75, 48 и 22,7% соответственно [8]. Несмотря на различия в выживаемости в приведенных исследованиях, наилучшие показатели отмечаются при начальных стадиях.

Основными причинами поздней диагностики РЖ являются скрытое течение заболевания, поздняя обращаемость и ошибки первичного звена, которые заключаются в неполном обследовании. Согласно приказу МЗ РФ от 27.04.2021 № 404н активное выяв-

ление РЖ должно осуществляться при профилактических осмотрах и диспансеризации населения, на первом этапе которых предусмотрено анкетирование пациентов с целью выявления групп риска с последующим инструментальным дообследованием. При РЖ в группу риска относят пациентов с хроническим атрофическим гастритом, язвенной болезнью желудка, аденоматозными полипами и др. Эти пациенты должны состоять на диспансерном учете, регулярно проходить обследования, включая эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), и при необходимости получать соответствующее лечение [9]. Следует отметить, что в этой группе пациентов диагностика РЖ чаще всего осуществляется на ранней стадии. Однако хорошо известно, что РЖ может развиваться спорадически, при отсутствии фоновых заболеваний. Клинические проявления РЖ в этой группе пациентов зависят от локализации опухоли и стадии заболевания, и не редко первые признаки появляются при распространенном опухолевом процессе. Именно эта группа составляет основную долю пациентов с запущенными стадиями РЖ.

Абсолютно очевидно, снижение смертности от РЖ возможно только при диагностике этой патологии на ранней стадии, что, учитывая бессимптомное течение, невозможно без активного выявления. В РФ эндоскопическое исследование желудка проводится при диспансеризации однократно в 45 лет. Однако пик заболеваемости приходится на возраст 60–75 лет. Также имеет место проблема гиподиагностики РЖ по результатам первичного эндоскопического исследования, причинами которого являются: неправильная интерпретация результатов; обнаружение аномалий, но не взятие биопсии; взятие недостаточного количества материала, отсутствие последующего наблюдения за пациентом. Совокупность этих факторов также приводит к диагностированию РЖ на поздней стадии.

Мировой опыт свидетельствует о том, что организация эндоскопического скрининга в

значительной степени снижает смертность от РЖ [10, 11].

Важно отметить, что популяционный скрининг РЖ подразумевает на первом этапе выявление групп высокого риска с последующим их инструментальным исследованием. Для этих целей используется анкетирование. Однако анкеты, которые используются при диспансеризации населения, не позволяют выявить пациентов с высоким риском РЖ. Интересное исследование приводят Zhu X. et al. (2023). Для оценки риска развития РЖ авторы предлагают присваивать баллы следующим предикторам, включая возраст (от 0 до 21), пол (от 0 до 8,6), образование (от 0 до 6,6), курение (от 0 до 2,2), употребление алкоголя (от 0 до 1,7), употребление свежих фруктов и овощей (от 0 до 1), употребление соленой пищи (от 0 до 4), индекс массы тела (от 0 до 2,5), онкологические заболевания в анамнезе (от 0 до 10,7), наличие фоновых заболеваний (от 0 до 4,6) и семейный анамнез рака у родственников первой степени родства (от 0 до 4). Установлено, если сумма баллов составляет меньше 13,6, от 13,7 до 30,6 и больше 30,7, частота развития РЖ в течение 10 лет составила 0,15, 0,52 и 2,11% соответственно. Авторы предлагают использовать данную систему оценки риска развития РЖ для выявления групп риска с последующим их эндоскопическим дообследованием [12].

Диагностика РЖ на ранней стадии невозможна без программ активного выявления этой патологии. В РФ такие программы отсутствуют. В то же время опыт ряда зарубежных стран, представленный выше, свидетельствует о снижении смертности от РЖ при внедрении программ активного скрининга в группах риска. Полагаем, что внедрение программ активного выявления групп риска с последующим инструментальным обследованием будет способствовать ранней диагностике и снижению смертности от РЖ в РФ.

Цель исследования — для научного обоснования необходимости разработки более

эффективных мероприятий по организации онкологической помощи пациентам с РЖ проведен сравнительный анализ заболеваемости, смертности и состояния онкологической помощи пациентам с РЖ в Оренбургской области и РФ за 2012–2021 гг.

Материал и методы

Проведен анализ данных Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» за 2012–2021 гг. [13, 14]. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10. Количественные данные в случае нормального распределения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. При отсутствии нормального распределения данные представлены в виде $Me (Q_1, Q_3)$, где Me — медиана, Q_1, Q_3 — нижний и верхний квартили соответственно. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении в обеих группах). Сравнение групп по качественным показателям проводилось с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Исследование динамики в группах проводилось с использованием критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Для анализа заболеваемости и смертности использованы стандартизированные показатели. В соответствии с 65 перцентилем все регионы были разделены на две группы: с высокими (65 перцентиль и выше) и низкими (ниже 65 перцентили) значениями показателей. Связи между показателями оценены с помощью корреляционного анализа (Спирмен и гамма-тесты). При сравнении средних значений показателей использованы медианный тест и U-критерий Манна — Уитни. Различия

считались статистически достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Заболеваемость раком желудка

Оценивая заболеваемость в РФ, можно отметить снижение доли РЖ в структуре ЗНО за период с 2012 по 2021 г. Так, в 2012 г. РЖ составлял 7.1% и находился на 4 месте среди всех ЗНО, тогда как в 2021 г. — 5,5% и 6 место в структуре ЗНО. Заболеваемость РЖ в РФ в 2021 г. составила 11,49 на 100 тыс. населения ($11,49^{0/}_{0000}$). Наиболее высокие показатели заболеваемости РЖ в РФ в 2021 г. отмечены в таких регионах, как республика Тыва ($25,36^{0/}_{0000}$), Чукотский автономный округ ($21,40^{0/}_{0000}$), Архангельская область ($20,06^{0/}_{0000}$) и республика Бурятия ($18,21^{0/}_{0000}$). Наиболее низкие показатели были зафиксированы в Ленинградской области ($5,87^{0/}_{0000}$), республике Северной Осетии ($6,37^{0/}_{0000}$), Москве ($6,43^{0/}_{0000}$), республике Карачаево-Черкесии ($7,08^{0/}_{0000}$). В Оренбургской области заболеваемость РЖ в 2021 г. составила $13,08^{0/}_{0000}$. По данному показателю область находилась на 36 месте по РФ и на 7 месте по Приволжскому ФО (ПФО). Заболеваемость составила $19,91^{0/}_{0000}$ среди мужчин и $9,05^{0/}_{0000}$ среди женщин. Соотношение заболеваемости мужчин и женщин 2,2:1. Данные о заболеваемости РЖ в РФ и Оренбургской области за период с 2012 по 2021 гг. представлены на рис. 1.

Оценивая динамику заболеваемости в РФ и Оренбургской области, можно отметить, что заболеваемость РЖ в Оренбургской области в 2012–2021 гг. была выше, чем по РФ. Обращает на себя внимание тот факт, что если в период с 2012 по 2019 гг. наблюдалось снижение заболеваемости РЖ в среднем на $0,26^{0/}_{0000}$, то с 2019 по 2020 г. отмечено резкое снижение заболеваемости РЖ в РФ на $1,57^{0/}_{0000}$. В Оренбургской области также наблюдалось снижение заболеваемости, только оно носило неравномерный характер с периодическими подъемами относительно

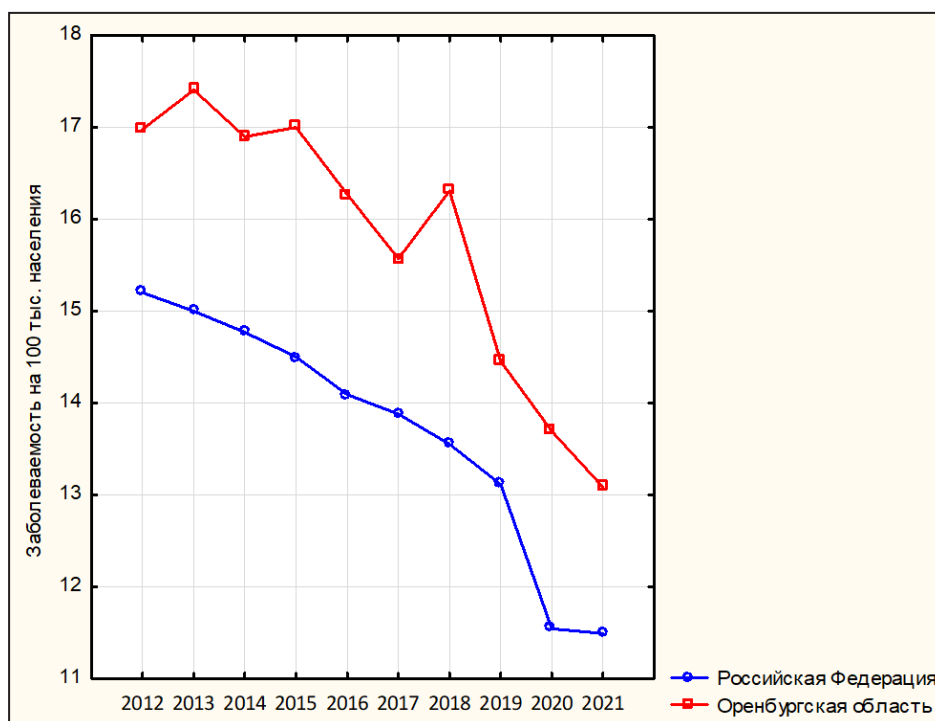


Рис. 1. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка в Оренбургской области и Российской Федерации в 2012–2021 гг. (стандартизированные показатели на 100 тыс. населения)

Fig. 1. Dynamics of the incidence of gastric malignancies in Orenburg region and the Russian Federation in 2012–2021 (standardized indicators per 100,000 population)

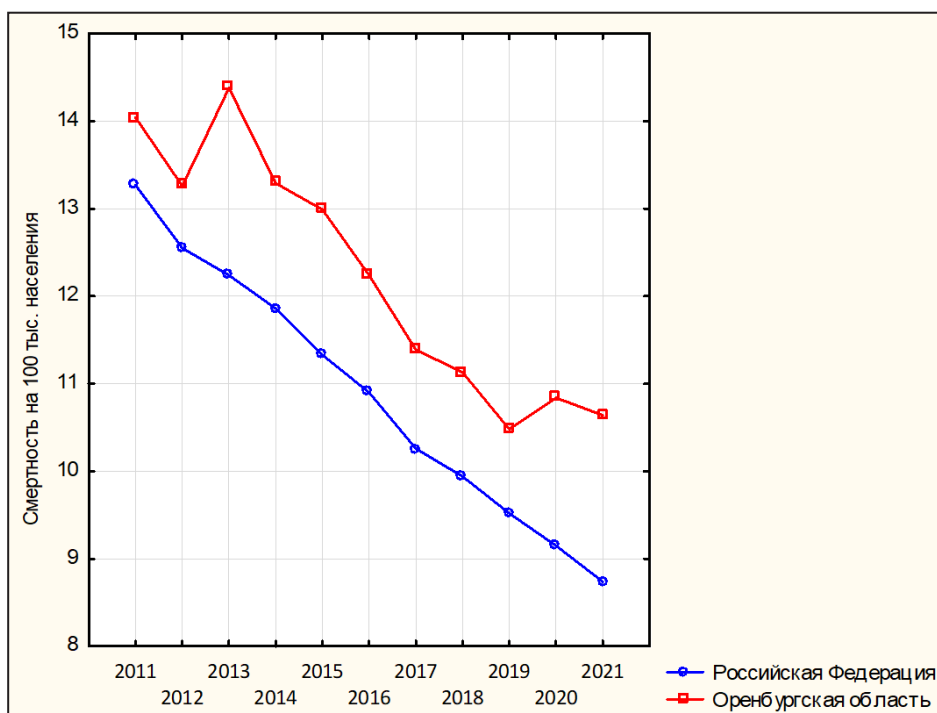


Рис. 2. Динамика показателей смертности населения от злокачественных новообразований желудка в 2011–2021 гг. в Российской Федерации и Оренбургской области (стандартизированные показатели на 100 тыс. населения)

Fig. 2. Dynamics of mortality rates from gastric malignancies in 2011–2021 in the Russian Federation and Orenburg region (standardized indicators per 100,000 population)

предыдущего года, например в 2013, 2015, 2018 гг. При этом максимальное снижение заболеваемости на $1,37\text{‰}$ было также отмечено с 2019 по 2021 г.

Смертность от рака желудка

Оценивая структуру смертности от ЗНО в РФ, можно отметить, что РЖ в 2012 г. составлял 11,1% и находился на 2 месте среди всех злокачественных новообразований. В 2021 г. доля РЖ в структуре смертности от ЗНО снизилась до 9,0%, однако продолжает занимать 2 место. Наиболее высокие показатели смертности от РЖ в 2021 г. отмечены в таких регионах, как республика Тыва ($17,82\text{‰}$), Ненецкий автономный округ ($13,58\text{‰}$), Чукотский автономный округ ($12,88\text{‰}$), республика Карелия ($12,42\text{‰}$) и республика Бурятия ($12,17\text{‰}$). А наиболее низкие — в республике Ингушетии ($2,82\text{‰}$), республике Кабардино-Балкарии ($4,10\text{‰}$), республике Северная Осетия ($5,41\text{‰}$) и республике Карачаево-Черкесии ($6,18\text{‰}$).

Смертность от РЖ в Оренбургской области выше, чем в РФ, что можно объяснить более высокими показателями заболеваемости. Она составила $10,64\text{‰}$ среди всего населения (19 место по РФ и 2 место по ПФО), $17,79\text{‰}$ среди мужского населения и $6,34\text{‰}$ среди женского. Данные по динамике смертности от РЖ в РФ и Оренбургской области за период с 2012 по 2021 г. представлены на рис. 2.

Согласно представленным данным, за период с 2012 по 2021 г. наблюдалось снижение смертности как в РФ, так и в Оренбургской области. При этом в РФ снижение смертности носило равномерный характер, тогда как в Оренбургской области — скачкообразный характер, а с 2019 г., показатель остается практически неизменным, что может быть как следствием увеличения заболеваемости в 2018 г., так и введенными в 2019 г. противоэпидемическими мероприятиями по поводу новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В результате проведенного анализа установлено, что смертность и заболеваемость

от РЖ коррелируют между собой ($p = 0,0000$). Это абсолютно логично, потому что чем выше заболеваемость РЖ, тем выше смертность от данной патологии. График зависимости между смертностью и заболеваемостью от РЖ представлен на рис. 3.

Также установлено, что показатель смертности положительно коррелирует с диагностикой РЖ на III–IV ст. ($p = 0,02$) и отрицательно — с выявлением этой патологии на I–II ст. ($p = 0,01$). Полагаем что показатели смертности и диагностики патологии на разных стадиях косвенно свидетельствуют о состоянии онкологической помощи пациентам с РЖ в регионах РФ. Зависимость между смертностью и выявлением РЖ на разных стадиях показана на рис. 4.

Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают важность своевременной диагностики для снижения смертности от РЖ.

Показатель активного выявления

В 2021 г. показатель активного выявления РЖ в РФ составил 13,1%. Наиболее низкие показатели отмечены в республике Калмыкии (0%), республике Хакасии (1,1%), городе Севастополе (1,3%) и Амурской области (1,6%), а наиболее высокие — в Чукотском автономном округе (53,8%), республике Ингушетии (41,4%), Иркутской области (32,2%) и республике Алтай (30,0%). Однако обращает на себя внимание, что в Чукотском автономном округе и Иркутской области выявление РЖ на I, II стадиях составило 15,4 и 32,4% соответственно, а на IV стадии — 46,2 и 51,2% соответственно. В то же время в РФ в 2021 г. РЖ был установлен на I, II и IV стадиях в 38,2 и 40,0% соответственно. Таким образом, несмотря на высокие показатели «активного выявления», показатели диагностики РЖ на I, II стадиях в Чукотском автономном округе и Иркутской области были ниже, чем по РФ. В Оренбургской области этот показатель составил 24,1% (12 место по России и 4 место по Приволжскому ФО). Показатели диагностики РЖ на I, II и IV стадиях были идентичны данным по РФ: 38,0 и 39,3% соответственно.

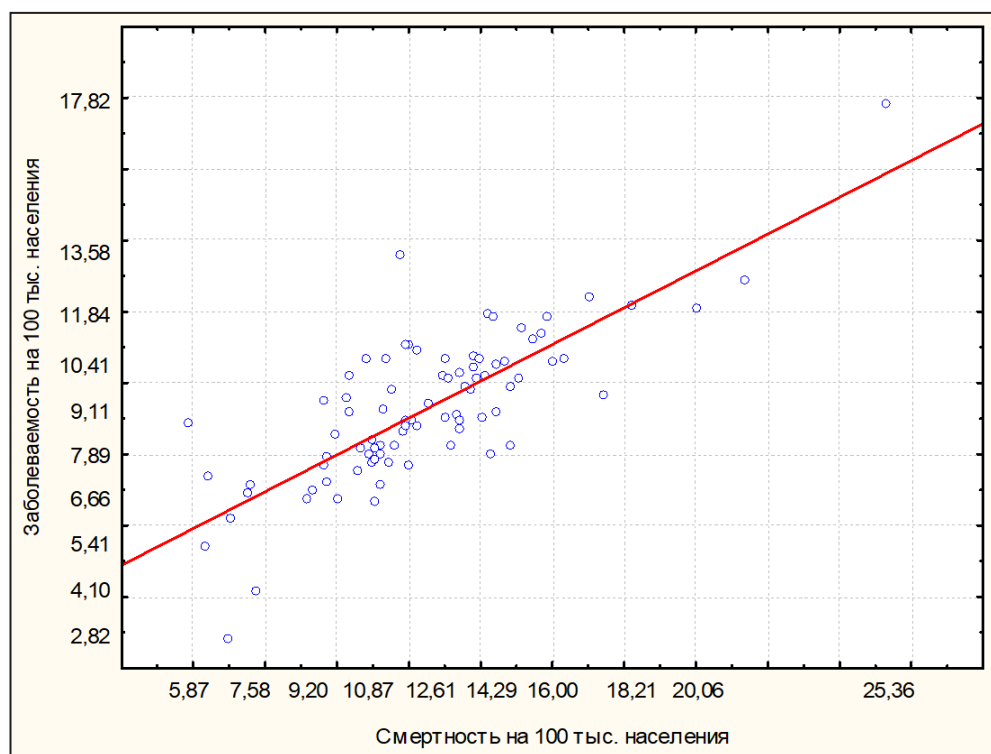


Рис. 3. График зависимости (рассеивания) смертности от заболеваемости раком желудка в Российской Федерации в 2021 г.
Fig. 3. Dependence (dispersion) of mortality on the incidence of stomach cancer in the Russian Federation in 2021

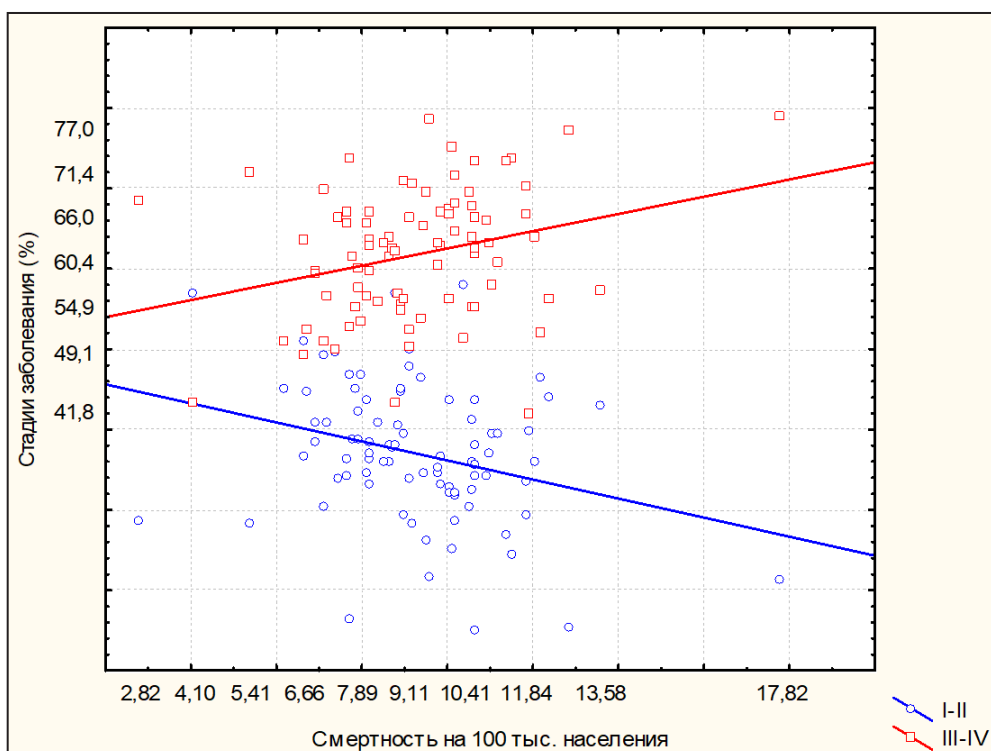


Рис. 4. График зависимости (рассеивания) между смертностью и стадиями заболевания: I, II и III, IV стадии в Российской Федерации в 2021 г.
Fig. 4. Dependence (dispersion) between mortality and the disease stages I, II and III, IV in the Russian Federation in 2021

Следует отметить, что показатель активного выявления отражает диагностику ЗНО при массовых профилактических осмотрах, скрининге, диспансерных осмотрах и обследовании при стационарном лечении по поводу других заболеваний. Эффективность активного выявления ЗНО оценивается по диагностике патологии на ранних стадиях. Однако при анализе данных Федеральной государственной отчетности по онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена корреляций между показателями активного выявления РЖ и диагностикой заболевания на ранней стадии в РФ выявить не удалось. Исходя из этого, можно сделать вывод о необъективности данного показателя в РФ. Показатель активного выявления РЖ коррелировал только со снижением летальности на 1 году с момента установления диагноза ($p = 0,004$), данные представлены на рис. 5.

Диагностика рака желудка на I, II стадиях

Анализ показателей качества диагностики РЖ показал, что в 2021 г. в РФ I, II стадии

заболевания были выявлены в 33,8% случаев. За 10 лет отмечено увеличение этого показателя на 5,1%. Наиболее высокая выявляемость РЖ на ранних стадиях отмечена в Волгоградской области (57,8%), Ленинградской области (56,8%) и республике Кабардино-Балкарии (56,7%). Наиболее низкие значения наблюдались в Амурской области (14,8%), Чукотском автономном округе (15,4%) и Астраханской области (16,4%). В Оренбургской области этот показатель составил 38%, что выше, чем в среднем по РФ. За 10 лет этот показатель увеличился на 11,5%.

Диагностика рака желудка на III, IV стадиях

Больше 60% случаев РЖ в РФ диагностируется на III, IV стадиях. Показатель диагностики РЖ на III стадии в 2021 г. в РФ составил 20,7%. За 10 лет этот показатель уменьшился на 7,6%. В Оренбургской области доля больных РЖ с III стадией составила 22,5%, что несколько выше по РФ и ПФО.

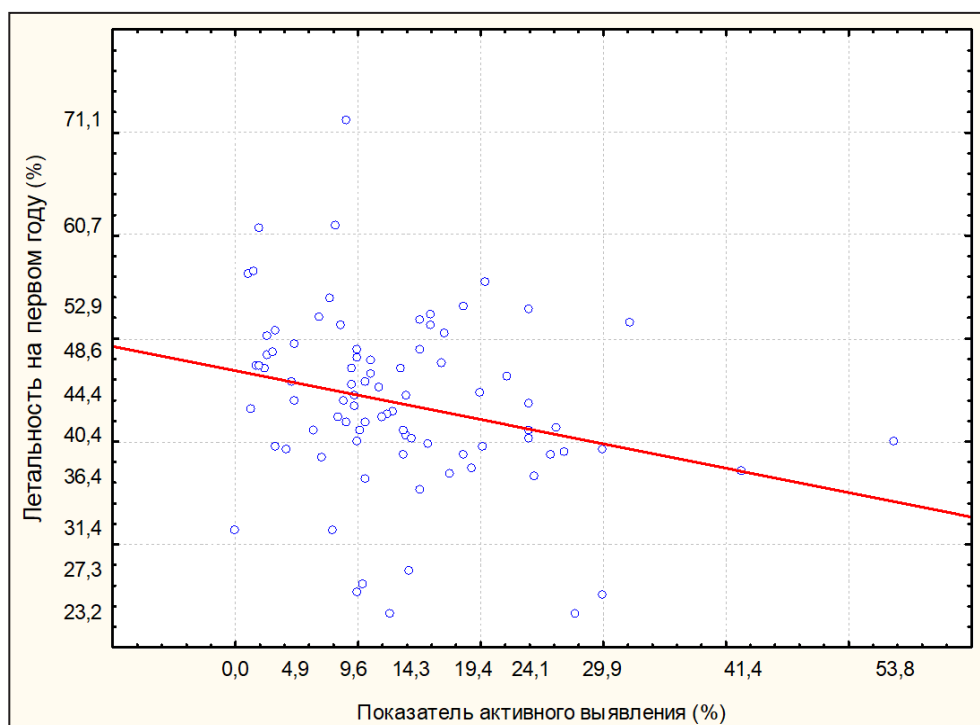


Рис. 5. График зависимости (рассеивания) между летальностью на первом году с момента установки диагноза и показателем активного выявления в Российской Федерации в 2021 г.

Fig. 5. Dependence (dispersion) between mortality in the first year after diagnosis and the indicator of active detection in the Russian Federation in 2021

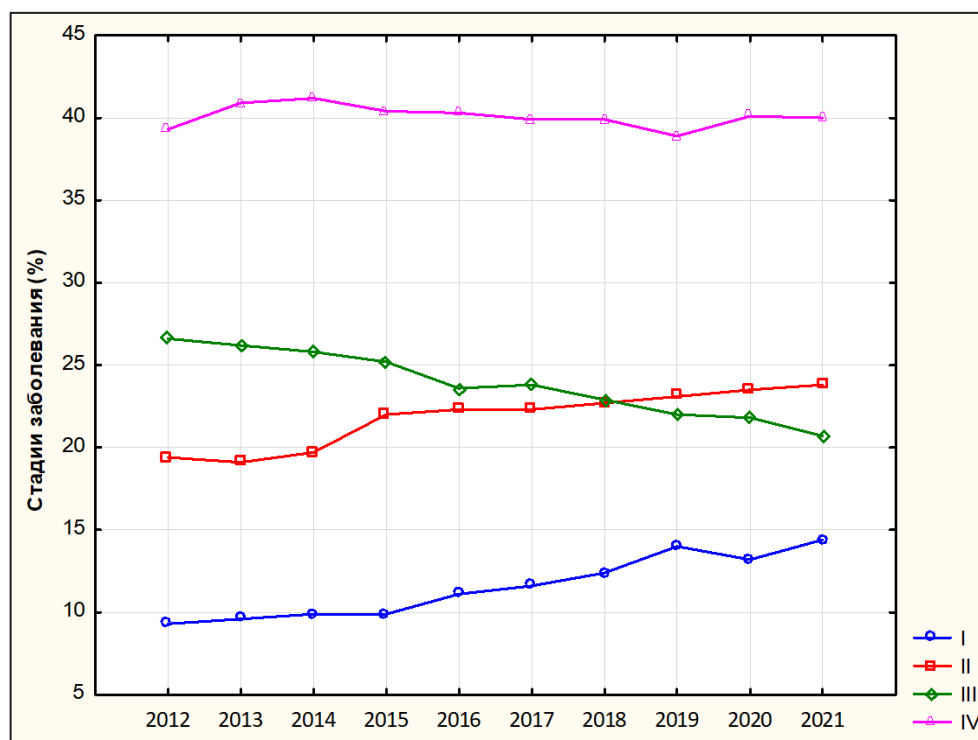


Рис. 6. Динамика доли ЗНО РЖ, выявленных в РФ на I-IV стадиях с 2012 по 2021 г.

Fig. 6. Dynamics of the share of gastric cancer detected in the Russian Federation at stages I-IV from 2012 to 2021

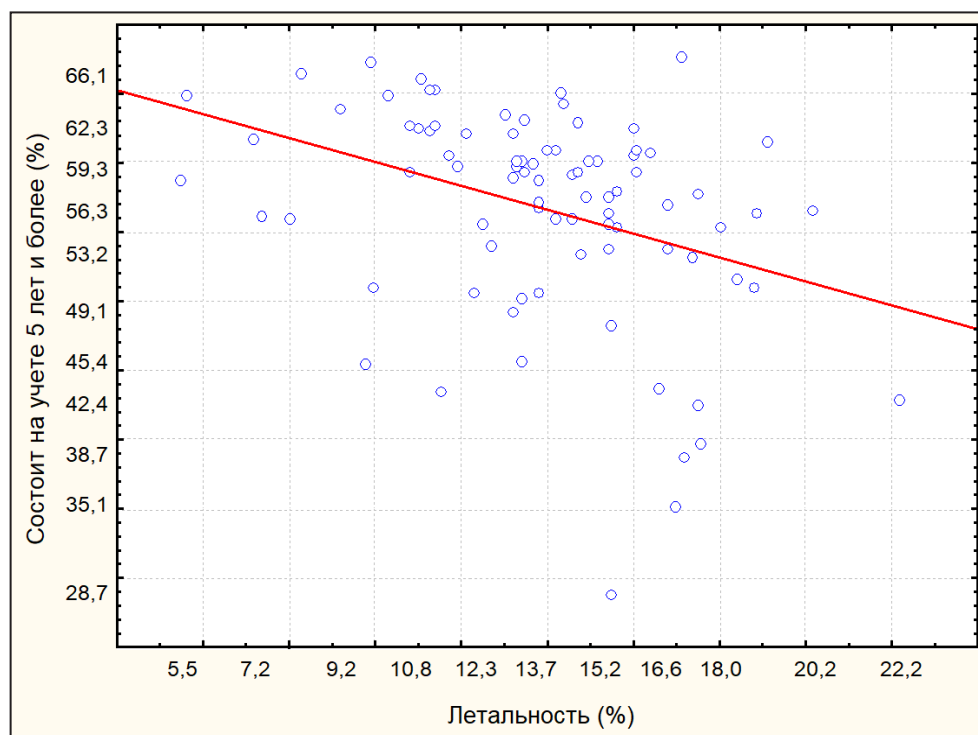


Рис. 7. График зависимости (рассеивания) между летальностью и показателем контингентов пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, в Российской Федерации в 2021 г.

Fig. 7. Dependence (dispersion) between mortality and the patient populations registered for 5 years or more in the Russian Federation in 2021

Доля ЗНО РЖ, выявленных на IV стадии, не сильно изменилась за последние 10 лет. Более того, этот показатель за период с 2012 по 2021 г. даже незначительно увеличился с 39,3 до 40,0%. Минимальный уровень запущенности РЖ зафиксирован в Ленинградской области (10,6%), Республике Кабардино-Балкарии (26,8%) и Забайкальском крае (28,1%). Наиболее высокие цифры диагностики РЖ на IV стадии были зафиксированы в таких регионах, как республика Тыва (64,5%), Амурская область (60,0%), Орловская область (59,9%) и Кировская область (56,6%). В Оренбургской области РЖ установлен на IV стадии у 39,3% пациентов, что является средним показателем по РФ.

Динамика уд. веса ЗНО РЖ, выявленных в РФ на I–IV стадиях с 2012 по 2021 г., представлена на рис. 6.

Согласно представленным данным, в РФ отмечается рост ЗНО РЖ I, II стадий, некоторое снижение с III стадией и отсутствие существенных изменений динамики уд. веса ЗНО РЖ с IV стадией, что соответствует ситуации в Оренбургской области в частности.

*Контингент пациентов,
состоящих на учете 5 лет и более*

В РФ контингент пациентов с РЖ, состоящих на учете 5 лет и более? составил 58,5%. С 2012 по 2021 г. он увеличился на 5,4%. Наиболее высокий показатель отмечен в Калужской области (67,2%), Ростовской области (66,5%), Костромской области (66,1%), а наименьший — в Магаданской области (28,7%), республике Саха (Якутия) (35,1%) и республике Тыве (38,7%). В Оренбургской области 5 лет и более состояли на учете 63,1% пациентов (12 место по РФ и 2 место по ПФО).

При анализе показатель контингентов пациентов, состоящих на учете 5 лет и более коррелировал только с летальностью от рака желудка ($p = 0,0002$). Данные, отражающие повышение контингента пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, связанное со снижением летальности, представлены на рис. 7.

Индекс накопления контингентов

Этот показатель непосредственно связан с контингентом пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, и также отражает состояние онкологической помощи при этой патологии. При РЖ с 2012 по 2021 г. он вырос с 4,0 до 5,0 по РФ. В 2021 г. наиболее высокие значения были отмечены в Ленинградской области (10,3), Костромской области (8,9), Ростовской области (7,5) и республике Чечне (7,4), наиболее низкие — в Чукотском автономном округе (1,6), республике Тыве (2,3), республике Алтай (2,8). В Оренбургской области этот показатель составил 5,2.

*Летальность на первом году с момента
установления диагноза*

Этот показатель более объективно отражает истинную запущенность онкологической патологии. В среднем по РФ этот показатель составил 43,3%, тогда как диагностика РЖ на IV стадии — 40,0%. В Оренбургской области одногодичная летальность в 2021 г. составила 40,1%, что несколько ниже, чем по РФ. За изученный период в РФ отмечено снижение этого показателя на 6,5%. Максимальные значения одногодичной летальности зарегистрированы в Ульяновской области (71,1%), Псковской области (60,9%), Республике Кабардино-Балкарии (60,7%), Амурской области (56,4%), Республике Хакасии (56,3%). Лучшим этот показатель был в Камчатском крае (23,2%), Московской области (24,2%), Республике Алтай (25,0%), Республике Чечне (25,2%). В 5 регионах (Тамбовская область (45%), Вологодская область (44%), Ленинградская область (60%), Республика Кабардино-Балкария (56%), Ульяновская область (30%)) разница между одногодичной летальностью и запущенностью была больше 30%. Вероятно, это может быть связано с неправильным стадированием при первичном обращении или с искусственным занижением показателя запущенности.

При анализе установлено, что показатель летальности на первом году с момента установления диагноза позитивно коррелирует с диа-

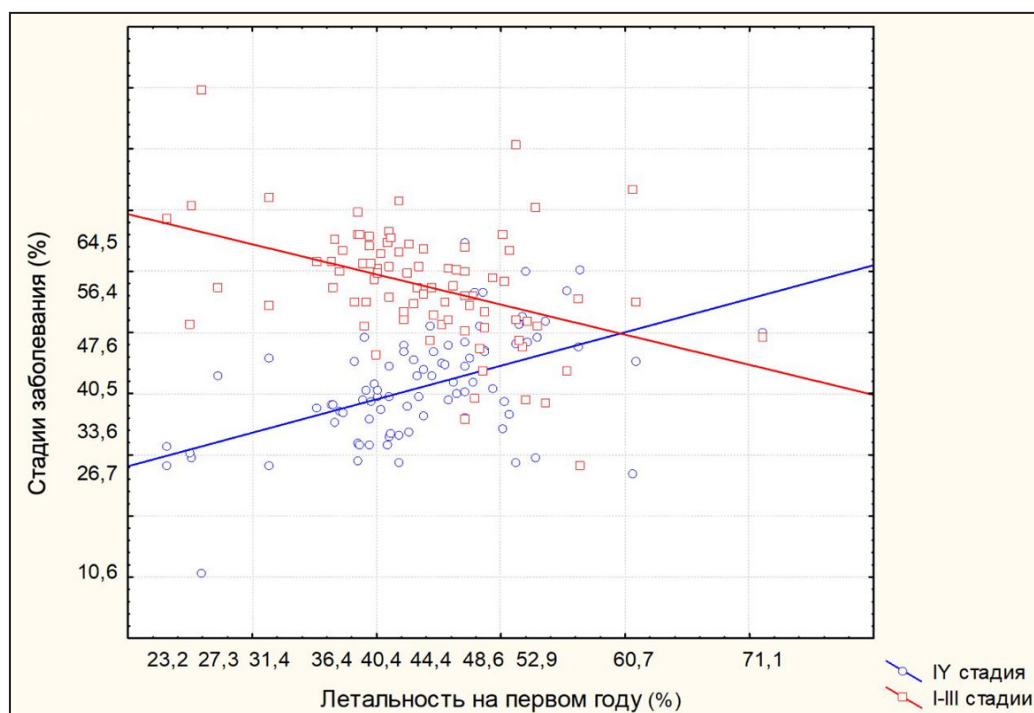


Рис. 8. График зависимости (рассеивания) между летальностью на первом году с момента установки диагноза и стадиями заболевания: I–III и IV стадиями

Fig. 8. Dependence (dispersion) between mortality in the first year after diagnosis and stages of the disease: stages I–III and IV

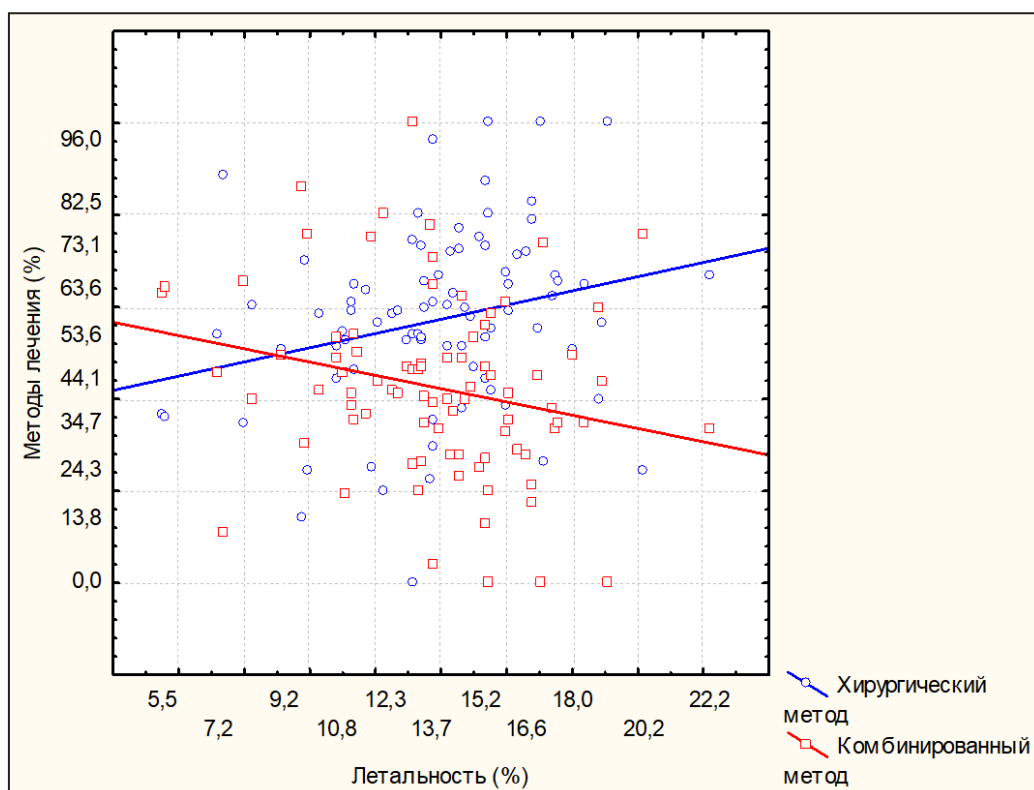


Рис. 9. График зависимости (рассеивания) между летальностью и методами лечения

Fig. 9. Dependence (dispersion) between mortality and treatment methods

гностикой РЖ на III, IV стадиях и негативно — с диагностикой на I, II стадиях ($p < 0,0000$), данные отражены на рис. 8.

Лечение рака желудка

В 2021 г. в РФ хирургический метод использован в лечении 57,8% пациентов с РЖ. В большинстве регионов РФ преобладает хирургический метод лечения. В 63 регионах частота его использования была больше 50%. В 4 регионах этот метод использовался более чем в 90%: в Еврейской автономной области (100%), Амурской области (100%), Республике Марий Эл (100%) и Курганской области (96%). В 3 регионах хирургический метод как самостоятельный вид лечения использовался менее чем у 20% пациентов: в республике Карачаево-Черкесии (0%), республике Чечне (13,8%), Курской области (19,8%). В Оренбургской области хирургический метод был основным у 59,4%, что несколько выше, чем в среднем по РФ.

За 2021 г. в РФ, комбинированным методом было пролечено 41,9% пациентов с РЖ, что на 11,0% больше, чем в 2012 г. В 21 субъекте РФ этот метод лечения использовался чаще хирургического, преобладая в таких регионах, как республика Карачаево-Черкесия (100%), республика Чечня (86%) и Курская область (80,2%). В Оренбургской области комбинированный метод использовали в 40,6% случаев, что на 24,8% больше, чем в 2012 г.

Важно отметить, что при анализе установлена корреляция между методами лечения РЖ и показателем летальности. В частности, использование комбинированных методов лечения связано со снижением летальности от РЖ ($p = 0,01$), в то время как повышение частоты использования хирургических методов — с увеличением летальности ($p = 0,005$). Данные представлены на рис. 9.

Несмотря на то, что в РФ диагностика РЖ на I, II стадиях составляет в среднем 33,8%, в большинстве регионах превалирует хирургический метод лечения. Результаты проведенного исследования также свидетель-

ствуют о снижении летальности от РЖ при использовании комбинированных методов лечения.

Обсуждение

Можно предположить, что резкое снижение заболеваемости с 2019 по 2021 г. по РФ обусловлено влиянием карантинных мероприятий из-за новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), повлиявшей в том числе и на доступность медицинской помощи. Если этот факт имеет место, то в 2022–2023 гг. можно ожидать рост не только заболеваемости РЖ, но и запущенности этой патологии.

Высокие показатели смертности от РЖ в северных регионах РФ, могут быть связаны с особенностями рациона питания: использованием замороженных продуктов, избыточным потреблением соли и злоупотреблением крепкими алкогольными напитками. Также не исключены проблемы, связанные с доступностью медицинской помощи. В то же время низкие показатели смертности от РЖ в Северо-Кавказских регионах могут быть связаны с более сбалансированным питанием, запретом на употребление алкогольных напитков и низким процентом курящего населения.

Наблюдаемое увеличение показателя, отражающего контингент пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, связано с разными причинами, включая увеличение процента выявления РЖ на I и II стадиях заболевания и снижение смертности от этой патологии в результате лечения фоновых и предраковых заболеваний. Также на численность пациентов, состоящих на учете 5 лет и более, может влиять не только диагностика, но и другие факторы, включая трудовую миграцию, уровень смертности населения от сердечно-сосудистых, респираторных и инфекционных заболеваний. Несмотря на то, что различные факторы оказывают влияние на этот показатель, он наиболее полно отражает состояние онкологической помощи пациентам с РЖ.

Заключение

Проведенное нами исследование, позволившее не только проанализировать, но и оценить корректность статистических показателей, показало, что заболеваемость и смертность от РЖ в Оренбургской области выше, чем в среднем по РФ (36 и 19 места соответственно). В то же время ряд показателей, таких как активное выявление (12 место по России и 4 место по Приволжскому ФО) и контингент пациентов, состоящих на учете 5 лет и более (63,1%) (12 место по России и 2 место по Приволжскому ФО), отличаются в лучшую сторону от общероссийских. Между тем в Оренбургской области, как и в самой РФ, отсутствует положительная динамика в доле начальных стадий и уменьшения процентного соотношения больных с запущенным РЖ. Активное выявление РЖ, которое должно способствовать диагностике РЖ на ранних стадиях, существует только гипотетически. При анализе этот показатель коррелировал только с выживаемостью на первом году жизни с момента установки диагноза. Связи с другими показателями не обнаружено.

Литература

1. Геворкян Ю.А., Дашков А.В., Солдаткина Н.В., Колесников В.Е., Тимошкина Н.Н., Кутилин Д.С., Бондаренко О.К. Молекулярные особенности злокачественных опухолей желудка // Южно-российский онкологический журнал. — 2023. — Т. 4, № 1. — С. 65–78. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-1-7
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // Cancer J. Clin. — 2020. — V. 70 (4). — P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Fitzmaurice C., Abate B., Abbasi N., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdel-Rahman O. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study // JAMA Oncology. — 2019. — V. 5 (12). — P. 1749–1768. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996

Отсутствие программ скрининга, эффективных систем анкетирования, недостаточная эффективность диспансеризации групп повышенного риска и формальный подход к прохождению медицинских осмотров остаются актуальной проблемой, говорящей о необходимости принятия мер по увеличению реальной диагностики ранних стадий РЖ.

Эффективность ранней диагностики РЖ может быть увеличена за счет создания новой программы анкетирования населения на первом этапе диспансеризации, массовых профилактических осмотров на предприятиях, а также разработки и внедрение программ скрининга этой патологии.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

4. Sexton R.E., Al Hallak M.N., Diab M., Azmi A.S. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies // Cancer Metast. Rev. — 2020. — V. 39. — P. 1179–1203. DOI:10.1007/s10555-020-09925-3
5. Jagric T., Ilijevec B., Velenik V., Ocvirk J., Potrc S. Impact of perioperative treatment on survival of resectable gastric cancer patients after D2 lymphadenectomy: a single European centre propensity score matching analysis // Radiol. Oncol. — 2019. — V. 53 (2). — P. 245–255. DOI: 10.2478/raon-2019-0019
6. Orman S., Cayci H.M. Gastric cancer: factors affecting survival // Acta Chirurgica Belgica. — 2019. — V. 119 (1). — P. 24–30. DOI: 10.1080/00015458.2018.1453437
7. Lee J.G., Kim S.A., Eun C.S., Han D.S., Kim Y.S., Choi B.Y. et al. Impact of age on stage-specific mortality in patients with gastric cancer: A long-term prospective cohort study // PLoS One. — 2019. — V. 14 (8). e0220660. DOI: 10.1371/journal.pone.0220660
8. Aqel A., Khader Y., Arqoub K., Nimri O. Survival rate of gastric cancer patients in Jordan: secondary data analysis // JMIR Public Health Surveill. — 2020. — V. 6 (2). e14359. DOI: 10.2196/14359

9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» от 27.04.2021 № 404н // Официальный интернет-портал правовой информации. — 2021
10. Zhang X., Li M., Chen S., Hu J., Guo Q., Liu R. et al. Endoscopic screening in Asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: a meta-analysis and systematic review // *Gastroenterol.* — 2018. — V. 155 (2). — P. 347–354.
DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.026
11. Hibino M., Hamashima C., Iwata M., Terasawa T. Radiographic and endoscopic screening to reduce gastric cancer mortality: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Regional Health — Western Pacific.* — 2023. — V. 35. 100741.
DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100741
12. Zhu X., Lv J., Zhu M., Yan C., Deng B., Yu C. et al. Development, validation, and evaluation of a risk assessment tool for personalized screening of gastric cancer in Chinese populations // *BMC Med.* — 2023. — V. 21 (1). — P. 159. DOI: 10.1186/s12916-023-02864-0
13. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 252 с.
14. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. — 250 с.

© А.А. Дацюк, М.А. Осипов, С.В. Гамаюнов, 2025

УДК 616-006.6 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-108-117

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

А.А. Дацюк, М.А. Осипов, С.В. Гамаюнов

ГАУЗ НО «Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», г. Нижний Новгород

ADJUVANT THERAPY OF ELDERLY PATIENTS FOR COLORECTAL CANCER

A.A. Datsyuk, M.A. Osipov, S.V. Gamayunov

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod

Дацюк А.А. — врач-онколог 11 онкологического отделения ГАУЗ НО НИИКО НОКОД 603093, г. Нижний Новгород, ул. Деловая, 11/1, тел.: +7-904-920-94-96, e-mail: doc70doc@yandex.ru

Datsyuk A.A. — oncologist

11th oncology department, State Autonomous Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region, Research Institute of Oncology and Oncology, National Oncology Clinical Hospital Delovaya st., 11/1, Nizhny Novgorod, 603093, Russian Federation, tel.: +7-904-920-94-96, e-mail: doc70doc@yandex.ru

Реферат. Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных онкологических диагнозов в мире. Адьювантная химиотерапия после радикального хирургического лечения КРР прочно вошла в клиническую практику, тем не менее в группе пожилого населения этот вид лечения является предметом дискуссии: с одной стороны, по причине недостаточной доказательной базы в плане влияния на улучшение безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) и, с другой стороны, с более высокой вероятностью развития токсичности.

Цель — анализ данных литературы о современных методах адьювантного лекарственного лечения КРР у пожилых пациентов, а также о возможности персонализированного подхода к назначению терапии посредством гериатрической оценки.

Результаты. В обзоре систематизированы данные литературы об эффективности адьювантной терапии у пожилых пациентов с КРР II–III стадии после хирургического лечения.

Заключение. Исходя из данных ретроспективных исследований, адьювантная терапия у пожилых пациентов КРР приводит к увеличению как БРВ, так и ОВ. Использование в клинике комплексной гериатрической оценки является перспективным инструментом, так как позволяет более прецизионно осуществлять отбор пациентов для адьювантного лечения.

Ключевые слова: обзор, адьювантная терапия, пожилые пациенты, комплексная гериатрическая оценка, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, профиль токсичности.

Abstract. Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancer diagnoses in the world. Adjuvant chemotherapy after radical surgery of CRC is firmly established in clinical practice, nevertheless in the elderly population this type of treatment is a subject of debate: on the one hand, due to the insufficient evidence base in terms of impact on improving recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS) and, on the other hand, the higher likelihood of toxicity.

Aim — to analyze literature data on current methods of adjuvant drug treatment of CRC in elderly patients with stage II–III CRC after surgery.

Results. The review systematizes literature data on the efficacy of adjuvant therapy in elderly patients with stage II–III CRC after surgical treatment.

Conclusions. Based on retrospective studies, adjuvant therapy in elderly CRC patients leads to an increase in both RFS and OS. The use of comprehensive geriatric assessment in the clinic is a promising tool, as it allows more precise selection of patients for adjuvant treatment.

Key words: review, adjuvant therapy, elderly patients, comprehensive geriatric assessment, overall survival, recurrence-free survival, toxicity profile.

Введение

Быстрое старение населения и связанное с этим увеличение количества диагностируемых злокачественных новообразований приводят к увеличению числа пожилых пациентов (чаще всего в литературе имеется в виду возраст старше 70 лет, хотя по классификации ВОЗ это 60–74 года), которым в ближайшие годы потребуется соответствующее противоопухолевое лечение [1]. КРП является наиболее распространенным раком, поражающим оба пола, а заболеваемость растет с возрастом. Прогнозируется, что в следующем десятилетии более 75% случаев и 85% смертей от КРП будут происходить у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Европа, согласно базе данных GLOBOCAN КРП, занимает 4 место в структуре заболеваемости и 5 место в структуре смертности после рака легких, желудка, рака молочной железы и печени [2]. В 2023 г. во всем мире было зарегистрировано 1 142 286 заболевших, среди которых умерло 538 167. В Европе наблюдается сдвиг в сторону левосторонних опухолей, при этом доля рака прямой кишки увеличилась с 27% в 1995 г. до 31% в 2019 г. Смертность от КРП снижалась на 2% ежегодно с 2011 по 2020 г. в целом, но увеличивалась на 3–5% ежегодно у лиц старшей возрастной группы [3]. В 2023 г. в Российской Федерации было выявлено 674 587 случаев злокачественных новообразований (ЗНО). Среди всех случаев ЗНО впервые взяты на учет с диагнозом «С18» 8671 пациент и «С19–С20» 6583 пациента. Летальность на первом году жизни от «С18» и «С19–20» составила 21,3 и 18,3% соответственно [4]. Несмотря на рост заболеваемости, выживаемость больных с КРП продолжает улучшаться во всем мире [6]. Одним из факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения (БРВ, ОВ) является адъювантная химиотерапия, прочно вошедшая в рутинную клиническую практику.

БРВ и ОВ пациентов, получающих комбинированную терапию фторпиримидинами и оксалиплатином, значительно лучше, чем у

пациентов, получающих монотерапию фторпиримидинами. На основании данных метаанализа ACCENT/IDEA три или шесть месяцев комбинированной терапии фторпиримидинами и оксалиплатином теперь рекомендуются в качестве стандартного режима послеоперационной адъювантной химиотерапии при раке толстой кишки III стадии. Однако не все пациенты являются кандидатами для данного вида лечения. Есть данные о том, что позднее начало адъювантной химиотерапии в виду различных причин нивелирует ее возможную пользу. Также дискуссионным остается вопрос о целесообразности проведения адъювантного лечения в группе пожилого населения, с одной стороны по причине недостаточной доказательной базы в плане влияния на улучшение БРВ и ОВ и, с другой стороны, с более высокой вероятностью развития токсичности 3–4 степени [5]. Более того, в одобренных клинических рекомендациях МЗ РФ по лечению КРП эта тема не затрагивается [17], она часто обсуждается на научных конгрессах в рамках дискуссии «за» и «против». Единого подхода не существует и в рутинной клинической практике. Тем не менее в возрастной группе старше 70 лет путем прецизионного подхода, в том числе использования комплексной гериатрической оценки, возможно выделить ту когорту больных, кто сможет получить значимый выигрыш при проведении курса адъювантного лекарственного лечения [6]. Таким образом, изучение данного вопроса непосредственно относится к теме индивидуализации подходов в лекарственном лечении злокачественных опухолей, что является наиболее актуальной задачей в настоящее время. В ГАУЗ НО «НИИКО «НОКОД» ведется разработка протокола рандомизированного клинического исследования, посвященного изучению данной проблемы.

Материалы и методы

Поиск публикаций был осуществлен с использованием медицинских баз данных:

PUBMED, Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Cyber Leninka, базы данных клинических исследований ClinicalTrials.gov., в период с начала 2023 г. по июнь 2024 г. Публикации включались согласно критериям приемлемости: поданализы проспективных рандомизированных исследований, ретроспективные исследования, метаанализы.

Комплексная гериатрическая оценка

Старение характеризуется большой неоднородностью, и хронологический возраст может значительно отличаться от биологического или функционального возраста. Ухудшают показатель биологического возраста повышенная масса тела, в старшей возрастной группе, пониженный индекс физического состояния, а также курение [8]. Определение возраста подразумевает под собой как минимум два значения: это абсолютный возраст (паспортный) и условный (биологический), которые часто не соответствуют, что затрудняет диагностику и лечение различных заболеваний [7, 8]. Отказ от стандартов лечения среди онкологических больных старших возрастных групп негативно влияет на выживаемость [8]. Паспортный возраст при принятии решения о назначении адъювантной химиотерапии при КРР не может служить единственным ориентиром, более того, традиционные инструменты, используемые онкологами для оценки функционального статуса (ECOG, шкала оценки нутритивного статуса NRS-2002), неточны у пожилых пациентов, так как не учитывают биологических особенностей, связанных с процессом старения. В клинической онкологии все более активно начинают внедряться различные виды комплексной гериатрической оценки (CGA), которые могут помочь клиническому онкологу в принятии решения, в том числе и о целесообразности проведения адъювантной химиотерапии. Критической проблемой при принятии решения о целесообразности адъювантного лечения у пожилых пациентов является

оценка вероятности того, что смерть от других причин предотвратит онкологические события (прогрессирование и смерть). Онкологические пациенты пожилого возраста не только подвержены риску рецидива рака или смерти, связанной с раком; они также подвержены высокому риску смерти от причин, не связанных с раком [6].

В одном из проспективных когортных исследований основной целью являлась оценка эффективности CGA в прогнозировании выживаемости и выявлении причин смерти у пожилых пациентов с высоким риском рецидива колоректального рака II и III стадии, перенесших радикальное хирургическое лечение. 195 пациентов в возрасте старше 75 лет с высоким риском рецидива II и III стадии КРР были включены в исследование с мая 2008 г. по май 2015 г. Средний возраст пациентов составил 80 лет (диапазон 75–89), 46% пациентов были старше 80 лет. Медиана наблюдения составила 28,7 месяцев. Все пациенты прошли комплексную гериатрическую оценку, в ходе которой оценивались сопутствующие заболевания, полипрагмазия, функциональное состояние, гериатрические синдромы, настроение, когнитивные функции и социальная поддержка. Функциональное состояние измерялось с помощью шкалы повседневной активности Бартеля и индекса инструментальной активности повседневной активности Лоутона. Для оценки состояния питания пациентов спрашивали о непреднамеренной потере веса более 5% за предыдущие 3 месяца или более 10% за предыдущие 6 месяцев. Когнитивный статус определялся с помощью краткого портативного опросника психического статуса (тест Пфайффера) [6]. Настроение оценивалось с помощью четырехпунктовой мини-шкалы гериатрической депрессии. Сопутствующая патология оценивалась с помощью модифицированного индекса Чарлсона, который не включает ни рак, ни возраст. Данные о текущем приеме лекарств собирались на основании самоотчета

и путем изучения медицинских карт пациента; полипрагмазия определялась как прием пяти или более пероральных препаратов каждый день. Социальная среда считалась хорошей, если у пациента был основной опекун, поддержка дома или круг друзей и семьи, способных удовлетворить потребности пациента. Гериатрический синдром определялся по количеству падений за последние 6 месяцев, когнитивным нарушениям, делирию и недержанию мочи или кала. На основе комплексной оценки все пациенты были классифицированы как «пригодные» (хороший функциональный статус) — 43% (85), получающие стандартную терапию, 57 (29%) как «среднепригодные» (удовлетворительный функциональный статус) – применялись модифицированные схемы химиотерапии и 53 (28%) как «непригодные» (плохой функциональный статус), получающие наилучшую поддерживающую терапию. Показатели БРВ через 3 года после операции составили 77% (0,67–0,87; $n = 28$), 66% (0,51–0,79; $n = 22$) и 47% (0,28–0,61; $n = 10$) в выше перечисленных группах соответственно. Менее половины пациентов в хорошем и удовлетворительном функциональном статусе умерли к концу исследования, в то время как медиана ОВ у пациентов в «непригодной» для лечения группе с плохим функциональным статусом составила 27,6 месяцев. Показатели ОВ в течение 3 и 5 лет составили 85 и 74, 73 и 52, 48 и 27% в трех группах пациентов соответственно ($p < 0,001$) [6]. В настоящем исследовании сообщалось о 5-летней ОВ в «пригодной» группе (74%), которая была сопоставима с таковой в группе пожилых пациентов в других исследованиях, демонстрируя, что комплексная гериатрическая оценка эффективна при выявлении пациентов, которым может быть полезна адъювантная химиотерапия. У пациентов с КРР, получающих адъювантную терапию, существует тесная корреляция между 3-летней БРВ и 5-летней общей выживаемостью. В исследовании показано соответствие БРВ и ОВ в пригодной группе (77 и 74%), но,

что интересно, не в группе «непригодных» (47 и 27%), вероятно, потому, что рецидив рака не был основной причиной смерти. Подход конкурирующего риска показал, как гериатрическая оценка помогла стратифицировать пожилых пациентов с КРР в соответствии с риском смерти от рака по сравнению со смертью, не связанной с раком. При стратификации по онкогериатрическим категориям у «пригодных» и «среднепригодных» пациентов была почти нулевая вероятность смерти по причине, не связанной с раком, тогда как у непригодных пациентов вероятность смерти от причин, не связанных с раком, была в два раза выше. Ожидаемая продолжительность жизни у «непригодных» пациентов объяснялась их общим состоянием здоровья, а не только онкологическим заболеванием [10, 11].

Таким образом, среди «непригодных» пациентов правильным терапевтическим решением, основанным на конкурирующем анализе выживаемости, было не назначать адъювантное лечение. GCA является полезным инструментом для клинической оценки пожилых людей с высоким риском рецидива колоректального рака II–III стадии, для которых принятие терапевтического решения является особенно сложным [6].

Результаты ретроспективных анализов

В японском многоцентровом ретроспективном исследовании, опубликованном в 2023 г., были отобраны из баз данных Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) в общей сложности 90 347 подходящих пациентов с КРР старше 70 лет, которые были разделены на 2 группы: только хирургического лечения (78 120) и хирургического лечения с последующим проведением химиотерапии (12 227), лучевой терапии или химиолучевой терапии. Целью исследования было влияние адъювантной химиотерапии на улучшение результатов хирургического лечения у больных КРР старше 70 лет. Оценивались такие показатели, как ОВ, кан-

цер-специфическая выживаемость после хирургического лечения в сочетании или без адъювантной химиотерапии. С целью получения статистически более достоверных данных была проведена псевдорандомизация, после которой (11 965 больных в каждой группе) было выявлено, что у пациентов со II стадией заболевания 5-летняя общая выживаемость составила 58,8% в группе комбинированного лечения (хирургия в сочетании с адъювантной химиотерапией XELOX/FOLFOX6/капецитабин) и 48,1% для пациентов в группе хирургического лечения ($p = 0,051$), при этом 5-летние показатели канцер-специфической выживаемости составили 70,3 и 75,6% соответственно ($p = 0,017$). У больных III–IV стадией, прошедших хирургическое лечение + химиотерапию 5-летние показатели ОВ составили 54,7%, показатели канцер-специфической выживаемости — 66,7%, что является значительно лучшим результатом, чем у пациентов, прошедших только хирургическое лечение (все $p < 0,001$) [9].

В другом ретроспективном японском исследовании были проанализированы данные о 138 пациентах, получавших адъювантную терапию по схеме CAPOX в период с 2010 по 2021 г. Для анализа все пациенты, получавшие адъювантную химиотерапию по схеме CAPOX, были разделены на две группы: старше 70 лет ($n = 23$) и младше 70 лет ($n = 115$). Медиана наблюдения составила 29,3 месяца для группы пожилых и 33,0 месяца для группы младше 70 лет. Первичными конечными точками при оценке эффективности схемы CAPOX у пожилых пациентов были показатели: канцер-специфической выживаемости и БРВ пациентов, вторичными — дозолимитирующая токсичность (токсичность 3–4 степени). В группу старше 70 лет было включено больше пациентов мужского пола (83 против 51%, $p = 0,006$). Кроме того, количество пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями или заболеваниями почек было выше в группе

старше 70 лет, чем в группе младше 70 лет ($p = 0,014$, $p < 0,001$ и $p = 0,042$ соответственно). Не было выявлено разницы между группами по относительной интенсивности дозы или количеству циклов. Общая частота дозолимитирующей токсичности составила 83% в группе старше 70 лет и 87% в группе младше 70 лет ($p = 0,52$). Пятилетние показатели канцер-специфической выживаемости в группах старше и младше 70 лет составили 100 и 95%, а показатели безрецидивной выживаемости составили 84 и 75% соответственно [2].

В объединенном анализе 12 исследований ACCENT/IDEA изучалось прогностическое влияние возраста, приверженность лечению, а также характер токсичности в зависимости от возраста у пациентов с КРР III стадии, получавших в течение 3 или 6 месяцев лечение по схеме De-Gramon или CAPOX. Всего были оценены результаты терапии 17 909 пациентов; 24% пациентов были в возрасте старше 70 лет. В отличие от предыдущих исследований, которые были сосредоточены на изучении целесообразности добавления оксалиплатина у пожилых пациентов в адъювантных режимах, в этом анализе ACCENT/IDEA сравнивались результаты лечения пациентов, характер токсичности и приверженность лечению химиотерапией на основе оксалиплатина между пациентами старше и младше 70 лет. Что касается эффективности химиотерапии, содержащей оксалиплатин в зависимости от возраста, не было обнаружено статистически значимой разницы в БРВ между пациентами старше 70 лет и младше 70 лет после поправки на известные прогностические факторы или на основании продолжительности адъювантной химиотерапии, то есть 6-месячных схем. Напротив, ОВ и БРВ были значительно ниже у пациентов старше 70 лет по сравнению с лицами младше 70 лет в многофакторном анализе с абсолютной разницей около 3% для 3-летних показателей БРВ, 7% для 5-летних показателей ОВ. Худшие результаты для ОВ

и БРВ у пожилых пациентов можно частично объяснить конкурирующим риском смерти, не связанной с раком, в этой популяции. Интенсивность дозы химиотерапии была несколько ниже у пациентов старше 70 лет, с большим количеством случаев ранней отмены химиотерапии (22,0 и 15,5%). Токсичность также была умеренно повышена у пациентов старше 70 со статистически значимыми различиями из-за большого размера выборки, хотя фактические различия не всегда были клинически значимыми [5].

В проспективном исследовании III фазы MOSAIC были рандомизированы 2246 пациентов в две группы для получения LV5FU2 ($n = 1111$) или FOLFOX ($n = 1108$) в течение 6 месяцев. Первичной конечной точкой была БРВ. Вторичными конечными точками были ОВ и безопасность. Среди пациентов с заболеванием III стадии ($n = 672$ и $n = 675$ в группах FOLFOX4 и LV5FU2 соответственно) вероятность выживания через 6 лет составила 72,9 и 68,7% соответственно. После медианы наблюдения 73,5 месяца в группе FOLFOX и 73,4 месяца в группе LV5FU2 число пациентов, у которых произошло событие (рецидив заболевания), составило 304 (27,1%) в группе FOLFOX4 и 360 (32,1%) в группе LV5FU2; соответствующие вероятности выживания без заболевания через 5 лет составили 73,3 и 67,4% соответственно. В исследовании MOSAIC показано статистически значимое общее относительное снижение риска на 20% для рецидива и 16% для смерти в пользу оксалиплатина, подтверждая уже наблюдаемое преимущество в 3-летней выживаемости без прогрессирования и демонстрируя, что преимущество выживаемости без прогрессирования трансформируется в преимущество общей выживаемости [14]. Улучшение общей выживаемости при наблюдении в течение 10 лет при применении FOLFOX4 по сравнению с LV5FU2 постоянно наблюдалось в большинстве исследованных подгрупп: общая выживаемость для пациентов с II и III стадией рака соответственно

составила для LV5FU2 79,5 и 59%, FOLFOX6-78,4 и 67,1% (HR 0,8; $p = 0,016$). За исключением пациентов старше 70 лет или пациентов с КРР II стадии N0, раком III стадии T1-2, перфорацией, уровнем карциноэмбрионального антигена 5 нг/мл или выше, хорошо дифференцированной опухолью или статусом эффективности по Восточной кооперативной онкологической группе (ECOG) выше 1. Больных старше 70 лет было 315 из общей популяции ($n = 2246$) пациентов. Их них 160 пациентов рандомизированы в группу LV5FU2 и 155 – FOLFOX4. Результаты исследования демонстрируют наибольшую эффективность не в пользу назначения FOLFOX6 (HR 1,19, $p = 0,338$) [15].

В многоцентровом рандомизированном исследовании X-ACT III фазы сравнивали пероральный прием капецитабина с внутривенным болюсным введением 5-фторурацила (5-ФУ) в качестве адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии. Всего 1987 пациентов были рандомизированы в группы капецитабина ($n = 1004$) и 5-ФУ ($n = 983$). Исходные характеристики пациентов были очень схожи в двух группах лечения. Немного больше пациентов в группе капецитабина имели уровни карциноэмбрионального антигена (РЭА) выше верхней границы нормы (9 против 7% в группе 5-ФУ) и стадию заболевания N2 (то есть вовлечение ≥ 4 региональных лимфатических узлов) (31 против 29%), но эти различия не были статистически значимыми. Было 396 пациентов в возрасте старше 70 лет. Анализы подгрупп общей выживаемости показали последовательную тенденцию к улучшению для пациентов, рандомизированных для получения капецитабина, по сравнению с 5-FU для всех подгрупп прогностических факторов. Не было никаких значимых различий для лечения по возрасту в отношении выживаемости без прогрессирования ($P = 0,50$) или общей выживаемости ($P = 0,78$). Исследование включало пациентов в возрасте старше 70 лет, у которых 5-летний показатель общей вы-

живаемости составил 68,8 и 65,0% для тех, кто лечился капецитабином и 5-FU соответственно; соответствующие показатели выживаемости без прогрессирования составили 58,1 и 55,8% соответственно. Пероральный капецитабин является эффективной альтернативой болюсному введению 5-ФУ в качестве адъювантной терапии пациентов с раком толстой кишки III стадии, при этом эффективность сохраняется в течение 5 лет и у пациентов более старшего возраста [16].

Результаты исследований и данные о токсичности суммированы в табл. 1, 2.

Обсуждение

Ретроспективные анализы не обладают высоким уровнем доказательности, более того, в каждом таком исследовании, посвященном адъювантной химиотерапии у пожилых больных, были свои недостатки. Так, в работе Lei Zhang и соавт. не было проведено распределения на группы в зависимости от выбранной схемы лечения, поэтому нельзя однозначно высказаться о пользе добавления оксалиплатина у пожилых пациентов в сравнении с более молодой когортой больных [9]. Вместо этого была выделена группа пациентов с I стадией заболевания, которым в рутинной клинической практике не назначается адъювантная химиотерапия и доказана польза только хирургического вмешательства [2, 9]. Ретроспективное исследование Kazuaki Okamoto и соавт. является первой работой, в которой сравнивались безопасность и эффективность адъювантной терапии CAPOX у пожилых и молодых пациентов азиатской популяции. Более того, терапия проводилась в полных дозах в обеих группах. Было показано, что побочные эффекты 3–4 степени и дозолимитирующая токсичность во время адъювантной терапии CAPOX были сопоставимы у пожилых и молодых пациентов. Тем не менее важно отметить малое число больных в анализируемых группах, а также неоднородность популяции, что подвергает сомнению получен-

ные результаты [2]. Объединенный анализ 12 адъювантных исследований ACCENT/IDEA, включающий более 17 000 пациентов, является крупнейшей работой, оценивающей переносимость и эффективность адъювантной оксалиплатин-содержащей химиотерапии в зависимости от возраста у пациентов с III стадией КРР. Интенсивность дозы химиотерапии была несколько ниже у пациентов старше 70 лет, с большим количеством случаев ранних отмен оксалиплатина у пациентов, рандомизированных для получения 6-месячного лечения. Токсичность была умеренно повышена у пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами моложе 70 лет, со статистически значимыми различиями. При сравнении переносимости двух схем (FOLFOX и CAPOX) отдельно для двух возрастных групп режим CAPOX всегда ассоциировался с более выраженной степенью тяжести таких нежелательных явлений, как диарея, тошнота/рвота и ладонно-подошвенный синдром, а режим FOLFOX — гематологической токсичностью (нейтропения) с одинаковой величиной разницы для двух возрастных групп. Что касается эффективности химиотерапии, содержащей оксалиплатин, в зависимости от возраста, не обнаружено статистически значимой разницы между пациентами старше и младше 70 лет на основании продолжительности адъювантной химиотерапии, то есть 6-месячных схем (OR 1,02) или 3-месячных (HR, 1,10). Показатели БРВ, ОВ, а также канцер-специфической выживаемости были значительно хуже у пациентов старше 70 лет в многофакторном анализе с абсолютной разницей около 3% для 3-летних показателей выживаемости без прогрессирования, 7% для 5-летних показателей общей выживаемости. Худшие показатели ВБП и ОВ у пожилых пациентов можно частично объяснить конкурирующим риском смерти, не связанной с раком [5].

Ограничениями данного исследования являются следующие: не производилось сравнение стандартных режимов химиотерапии

Таблица 1. Данные ретроспективных анализов, посвященных адъювантной химиотерапии
Table 1. Data from retrospective analyzes on adjuvant chemotherapy

Название исследования	Количество больных старше 70 лет	Медиана наблюдения	Показатель ВБП	Показатель ОВ	Показатель канцер-специфической выживаемости
MOSAIC phase III (FOLFOX vs FU/LV)	2246	6 лет	3-летний 73,3 и 67,4% (HR = 0,8; p = 0,003)	5-летний 78,5 и 76,0% (HR = 0,84; p = 0,046)	Не оценивался
X-ACT phase III FU vs capecitabin	397	6,9 лет	5-летний 58,1 и 55,8% (HR = 0,97; p = 0,5)	5-летний 68,8 и 65% (HR = 0,91; p = 0,078)	Не оценивался
ACCENT/IDEA	17 909	75,8 мес	3-летний 6 мес. терапии — 73% 3 мес. терапии — 76% (HR = 1,19; p = 0,001)	5-летний 6 мес. терапии — 76% 3 мес. терапии — 83% (HR = 1,44; p = 0,001)	6 мес. терапии — 15% 3 мес. терапии — 11%
Kazuaki Okamoto. 2022.	138	29,3 мес.	5-летний 84% (p = 0,57)	Не оценивался	100%
Lei Zhang. 2023	23 930	30 мес.	5-летний Хирургия+ХТ — 73,3%, только хирургия — 87,3% (p=0,001)	5-летний Хирургия + ХТ — 58,8%, хи- рургия — 48,1% (HR = 1,87; p = 0,001)	70,3 и 75,6%

Таблица 2. Нежелательные явления в зависимости от режима химиотерапии и возраста больных
Table 2. Adverse events depending on the chemotherapy regimen and the age of the patients

Нежелательные явления 3 степени (n/%)	Больные < 70 ACCENT/IDEA	Больные > 70 ACCENT/IDEA	Больные > 70 (n = 23; 35%) Kazuaki Okamoto. 2022	Больные < 70 (n = 115; 38%) Kazuaki Okamoto. 2022
Диарея	458 (6,7%) — FOLFOX 266 (11,2%) —CAPOX	177 (7%) 141 (14,2%)	0 (0%) –	4 (3%) – CAPOX –
Ладонно-подошвенный синдром	25 (0,7%) 17 (1,9%)	3 (0,4%) 6 (1,3%)	0 (0%) –	3 (3%) –
Нейтропения	1618 (28,2%) 213 (9,6%)	536 (30,5%) 107 (12,1%)	4 (17%) –	8 (16%) –
Тромбоцитопения	97 (1,7%) 50 (3%)	43 (2,4%) 25 (3,3%)	1 (4%) –	4 (3%) –
Периферическая полинейропатия	не оценивалась	не оценивалась	1 (4%) –	8 (7%) –

с монотерапией фторпиримидинами; данные основаны на возрасте пациентов старше 70 лет, тщательно отобранные с небольшой долей пациентов в возрасте старше 75 лет (33,4%), что не вполне отражает ту популяцию пациентов, с которыми онкологи сталкиваются в повседневной клинической практике [5].

10-летние обновленные данные исследования III фазы MOSAIC ($n = 2246$, старше 65 лет по 35% в группах FOLFOX6 и 33-LVFU5) в качестве адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии в обоих возрастных группах показали, что режим FOLFOX4 обеспечивает значительное улучшение выживаемости без прогрессирования, в первую очередь за счет снижения частоты рецидивов в течение первых 3 лет адъювантной химиотерапии и путем перевода в долгосрочное преимущество общей выживаемости [14, 15].

Анализ подгрупп в исследовании X-ACT III фазы показали последовательную тенденцию к улучшению общей выживаемости для пациентов, рандомизированных для получения капецитабина по сравнению с 5-FU. Было показано что у пожилых пациентов капецитабин является эффективной альтернативой болюсному введению 5-ФУ в качестве адъювантной терапии. Результаты *post hoc* анализа, изучающего потенциальную связь между возникновением ЛПС и эффективностью, показали незначительное увеличение выживаемости без прогрессирования с капецитабином по сравнению с 5-FU у пациентов, у которых наблюдался ЛПС (61,3 и 56%; $OR = 0,83$; 95% ДИ 0,60–1,15); эффективность обоих методов лечения была очень схожей у пациентов без ЛПС (55 и 54%, $OR = 1,01$; 95% ДИ 0,85–1,21). Похожая картина наблюдалась и для общей выживаемости — 74 и 68% [16].

Что касается комплексной гериатрической оценки, то она позволяет предсказать риск токсичности у пожилых пациентов при адъювантной терапии рака толстого кишечника. Ее использование сопряжено с возрастанием нагрузки на клинициста, с одной сто-

роны, но с другой — при должном подходе в плане организации поможет принятию наиболее верных решений в отношении пожилых больных.

Заключение

В группе пожилых пациентов необходимо стремиться к назначению адъювантного лечения в полном объеме, но при этом внедряя в рутинную клиническую практику CGA. Это позволит, с одной стороны, назначить химиотерапию тем пациентам, у которых она с наибольшей вероятностью приведет к улучшению БРВ и ОВ, с другой стороны, избавит от токсичного лечения группу пациентов, риска смерти от не онкологических причин. Химиотерапия, содержащая оксалиплатин, имеет контролируемый профиль токсичности и эффективна в отношении снижения частоты рецидивов у большой популяции пожилых пациентов. Более детальное изучение этой проблемы возможно при наличии результатов перспективных рандомизированных исследований (ADAGE-PRODIGI).

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

KPP — колоректальный рак
АХТ — адъювантная химиотерапия
БРВ — безрецидивная выживаемость
ОВ — общая выживаемость
ЗНО — злокачественные новообразования
C18 — Код МКБ-10 (рак сигмовидной кишки)
C19 — Код МКБ-10 (рак ректосигмоидного перехода)
C20 — Код МКБ-10 (рак прямой кишки)
NRS-2002 — шкала оценки нутритивного статуса

ECOG — шкала оценки функционального статуса

CGA — комплексная гериатрическая оценка

CAPOX — схема химиотерапии, включающая капецитабин и оксалиплатин

De-Gramon/LV5FU2 — схемы химиотерапии, включающие внутривенный лейковарин и 5-фторурацил

FOLFOX — схема химиотерапии, включающая оксалиплатин, лейковарин и 5-фторурацил

5-ФУ — 5-фторурацил

РЭА — карциноэмбриональный антиген

ЛПС — ладонно-подошвенный синдром

Литература

1. Xin Chen, Junhao Tu, Xiaolan Xu. Adjuvant chemotherapy benefit in elderly stage II/III colon cancer patients // *Front. Oncol.* — 2022. — V. 12. — P. 874749.
2. Kazuaki O., Hiroaki N., Shigenobu E., Koji M., Kazuhito S., Soichiro I. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for elderly patients with colorectal cancer // *Oncology.* — 2022. — V. 100 (11). — P. 576–582.
3. Rebecca L., Kimberly D., Nikita S., Ahmedin J. Global cancer statistics 2023: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. — 2023. — V. 73. — P. 17–48. — URL: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/8-colon-fact-sheet.pdf>
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. — М., 2024. — С. 104–115.
5. Claire G., Qian S., Levi D.P., Thierry A., Timothy J.I., Alberto F.S. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in older patients with stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 12 trial-claire // *Clin. Oncol.* — 2024. — V. 00. — P. 1–11.
6. Maite A., Alberto C.-B., Juana S. Factors predicting adherence to a tailored-dose adjuvant treatment on the basis of geriatric assessment in elderly people with colorectal cancer: a prospective study // *Clin. Colorectal Cancer.* — 2018. — V. 17 (1). — P. 59–68.].
7. Ткаченко В.В., Алексеева Ю.В., Бриш Н.А., Служев М.И., Кондратьев С.В. и др. Комплексная гериатрическая оценка пациентов онкологического профиля. — СПб., 2021. — С. 49–58.
8. Остапенко В.С., Абсалянов Р.И. На стыке гериатрии и онкологии: состояние проблемы // *Российский журнал гериатрической медицины.* — 2023. — Т. 2, № 14. — С. 86–91.
9. Lei Z., Qixin L., Zhe Zhang, Junjun S., Feiyu S. Real-world analysis of survival benefit of surgery and adjuvant therapy in elderly patients with colorectal cancer. *Scientific reports* // *Nature.* — 2023. — V. 13. — P. 14866.
10. Ilmo K., Matti K., Jukka-Pekka M. Impact of age and comorbidity on multimodal management and survival from colorectal cancer: a population-based study // *Clin. Med.* — 2021. — V. 10 (8). — P. 1751.
11. Cheryl P. Bruijnen, Diny G. van Harten-Krouwel, José J. Koldenhof. Predictive value of each geriatric assessment domain for older patients with cancer: A systematic review // *Geriatr. Oncol.* — 2019. — № 6. — P. 859–873.
12. Ahmet A.O., Darryl O., Mehmet A., Mackenzie E.F. Management of older adults with colorectal cancer: the role of geriatric assessment // *Clin. Colorectal Cancer.* — 2023. — V. 22 (4). — P. 390–401.
13. Dina I., Efrat D. Guidance for treating the older adults with colorectal cancer // *Treat Options Oncol.* — 2023. — V. 4 (6). — P. 644–666.
14. Thierry A. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study // 2015. — V. 33 (35). — P. 4176–1487.
15. Böckelman C., Engelmann B., Kaprio T. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. — 2015. — V. 54 (1). — P. 5–16.
16. Twelves C. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamics marker of efficacy. — 2012. — V. 3 (5). — P. 1190–1197.
17. Клинические рекомендации МЗ РФ. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Злокачественное новообразование ободочной кишки. — 2022. — № 3.2. — С. 34–36.

© Р.В. Орлова, Я.Р. Горкина, 2025

УДК 616-006:611.663 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-118-124

ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.В. Орлова^{1,2}, Я.Р. Горкина²

¹ФБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

²Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург

PREDICTIVE FACTORS OF CHECKPOINT INHIBITORS EFFICACY IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER (LITERATURE REVIEW)

R.V. Orlova^{1,2}, Ya.R. Gorkina²

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

²City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg

Орлова Р.В. — д.м.н., профессор кафедры онкологии СПбГУ, руководитель специализированного Центра онкологии, главный онколог ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА РФ 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9, e-mail: orlova_rashida@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0619-2205
Orlova R.V. — MD, Professor of the Department of Oncology, Head of the Specialized Oncology Center, Chief oncologist Northwest Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov 7–9 Universitetskaya Embankment, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: orlova_rashida@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0619-2205

Реферат. Рак шейки матки (РШМ) занимает пятое место по заболеваемости среди женщин в России. Несмотря на прогресс в лечении, показатели смертности продолжают расти, особенно среди молодых и женщин среднего возраста. Традиционные методы терапии, такие как хирургическое вмешательство и химиолучевая терапия, эффективны при локальных формах заболевания, но при метастатическом и рецидивирующем РШМ пятилетняя выживаемость не превышает 15%. Внедрение иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ), например пембролизумабом, открыло новые возможности для лечения этой категории пациентов.

Цель исследования — анализ современных данных о предиктивных факторах, влияющих на эффективность ИКТ при РШМ, включая биомаркеры (PD-L1, ВПЧ, TMB, MSI, TILs, цоДНК, НЛИ) и клинические характеристики (гистологический подтип, статус ECOG).

Материал и методы. Проведен систематический обзор публикаций за 2019–2023 гг. из баз PubMed, Scopus, eLibrary и клинических рекомендаций (Минздрав РФ, ESMO, NCCN). Критерии включения: исследования, посвященные ИКТ при РШМ, данные о биомаркерах и клинических исходах. Проанализированы 18 релевантных исследований, включая KEYNOTE-158 и CheckMate 648.

Результаты. Выявлено, что экспрессия PD-L1 (CPS ≥ 1) коррелирует с объективным ответом (ОР) до 28,9%, но ее предиктивная ценность ограничена. ВПЧ-позитивные опухоли чаще экспрессируют PD-L1 (65% vs. 35%, $p = 0,03$) и демонстрируют лучшую выживаемость (ОВ 18 vs. 10 месяцев). Высокий TMB (>10 мутаций/Мб) и MSI-H статус (1–3% случаев) ассоциированы с ОР 25–45%. Высокий уровень TILs ($>10\%$) увеличивает ОР до 34%. Снижение цоДНК на 50% через 4 недели предсказывает увеличение ОВ с 9 до 16 месяцев ($p = 0,03$). ECOG 0 ассоциирован с ОР (25 vs. 8%) при ECOG ≥ 1 ($p = 0,005$). Интеграция биомаркеров и клинических факторов позволяет оптимизировать терапию. Однако остаются нерешенные вопросы, такие как стандартизация порогов для TMB и PD-L1, противоречивые данные о роли ВПЧ (Bonneville et al., 2023), а также гетерогенность методов оценки биомаркеров.

Закключение. Наиболее значимые предикторы: PD-L1+, ВПЧ-статус, высокий TMB/TILs. Комбинация биомаркеров повышает точность прогноза (например, PD-L1 + TMB $>10 \rightarrow$ ОР 34%). Перспективные направления: динамический мониторинг цоДНК, изучение микробиома, разработка персонализированных алгоритмов.

Ключевые слова: рак шейки матки, ингибиторы контрольных точек, иммунотерапия, пембролизумаб, биомаркеры, прогностические факторы, клинические исследования.

Abstract. Cervical cancer (CC) ranks fifth in incidence among women in Russia. Despite progress in treatment, mortality rates continue to rise, especially among young and middle-aged women. Traditional therapies, such as surgery and chemoradiation therapy, demonstrate effectiveness in local forms of the disease, but in metastatic and recurrent CC, the five-year survival rate does not exceed 15%. The introduction of checkpoint inhibitors immunotherapy (ICI), such as pembrolizumab, has opened up new opportunities for the treatment of this category of patients.

Objective — to analyze the current data on predictive factors affecting the ICT effectiveness in breast cancer, including biomarkers (PD-L1, HPV, TMB, MSI, TILs, cDNA, NLI) and clinical characteristics (histological subtype, ECOG status).

Material and methods. A systematic review of 2019–2023 publications from PubMed, Scopus, eLibrary databases and clinical recommendations (Russian Ministry of Health, ESMO, NCCN) was conducted. Inclusion criteria: research on ICT in breast cancer, data on biomarkers and clinical outcomes. We analyzed 18 relevant studies, including KEYNOTE 158 and CheckMate 648.

Results. We found that PD-L1 expression (CPS ≥ 1) correlates with objective response (OR) by up to 28.9%, but its predictive value is limited. HPV-positive tumors express PD-L1 more often (65% vs. 35%, $p = 0.03$) and demonstrate better survival (18 vs. 10 months). High TMB (>10 mutations/Mb) and MSI-H status (1–3% of cases) are associated with HR 25–45%. A high TILs level ($>10\%$) increases the survival rate to 34%. A 50% decrease in cDNA after 4 weeks predicts an increase in survival from 9 to 16 months ($p = 0.03$). ECOG 0 is associated with HR (25 vs. 8%) with ECOG ≥ 1 ($p = 0.005$).

The integration of biomarkers and clinical factors allows optimizing therapy. However, unresolved issues remain, such as the standardization of thresholds for TMB and PD-L1, conflicting data on the role of HPV (Bonneville et al., 2023), and heterogeneity of biomarker assessment methods.

Conclusion. The most significant predictors are PD-L1+, HPV status, and high TMB/TILs. The combination of biomarkers increases the prognosis accuracy (for example, PD-L1 + TMB $>10 \rightarrow$ HR 34%). Promising areas: dynamic monitoring of cDNA, study of the microbiome, development of personalized algorithms.

Key words: cervical cancer, checkpoint inhibitors, immunotherapy, pembrolizumab, biomarkers, prognostic factors, clinical trials.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает пятое место в российской структуре онкологической заболеваемости женщин. Доля РШМ составляет 5,2% среди всех онкологических заболеваний [1].

Показатели смертности женщин от злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки неуклонно растут. В динамике за 10 лет «грубый» показатель смертности от ЗНО шейки матки вырос на 2,84% и составил в 2018 г. 8,13 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный показатель смертности женщин от ЗНО шейки матки за этот период вырос на 2,14% и составил 5,07 на 100 тыс. женского населения. Отмечается рост показателя смертности женщин от ЗНО шейки матки в возрасте 35–59 лет, за 20 лет он вырос на 85,2%. В возрастной группе 30–34 лет с 1997 г. отмечался рост показателя смертности с 3,0 до 5,7, затем отмечалось его снижение до 4,2 на 100 тыс. женского населения [1].

Показатель пятилетней выживаемости при локальных формах рака шейки матки, требующих либо хирургического лечения, либо химиолучевой терапии, достигает 75–85% [2]. К сожалению, дожитие до 5-летнего периода

при метастатическом и рецидивирующем раке шейки матки не превышает 15% [2].

Внедрение в клиническую практику иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) для лечения рецидивирующего или метастатического РШМ открыло новую эпоху в лечении этой категории пациентов. Разработка иммунотерапии основана на изучении взаимодействия опухоли и противоопухолевого иммунного ответа через рецепторы PD-1. Контрольные точки иммунитета играют ключевую роль в регуляции иммунной системы, предотвращая аутоиммунные реакции. Опухолевые клетки активируют различные механизмы подавления иммунного ответа, что ограничивает способность иммунной системы формировать эффективный противоопухолевый ответ [3].

В настоящее время ИКТ широко применяются при лечении опухолей различных локализаций, однако клинические исследования, посвященные иммунотерапии РШМ, находятся на ранних стадиях.

Цель исследования — анализ современных данных о биомаркерах и клинических факторах, влияющих на эффективность ИКТ

при РШМ, включая PD-L1, ВПЧ, TMB, MSI, TILs, цоДНК и НЛИ.

Материал и методы

Проведен систематический анализ публикаций за 2019–2023 гг. из баз PubMed, Scopus, eLibrary, а также клинических рекомендаций (Минздрав РФ, ESMO, NCCN). Ключевые слова запроса: рак шейки матки, ингибиторы контрольных точек, биомаркеры, PD-L1, TMB, MSI, ВПЧ). Критерии включения:

- исследования, посвященные ИКТ при РШМ;
- данные о биомаркерах (PD-L1, TMB, MSI, ВПЧ и др.);
- клинические исследования фазы II/III (KEYNOTE-158, CheckMate 648 и др.).

Найдено 25 публикаций, из них включены в обзор 18.

Методы анализа: качественный синтез данных, оценка статистической значимости результатов ($p < 0.05$), сравнение пороговых значений биомаркеров.

Результаты

Иммунотерапия ИКТ основана на блокировании определенных рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов и опухолевых клеток, таких как CTLA-4, PD-1 и PD-L1 [3]. Ингибирование этих рецепторов усиливает противоопухолевую активность цитотоксических Т-лимфоцитов, что позволяет успешно лечить злокачественные новообразования различной локализации, включая меланому, рак желудка, пищевода, тела матки, шейки матки, мочевого пузыря, колоректальный рак и немелкоклеточный рак легкого [4].

PD-L1 — это белок, который связывается с лигандами и подавляет активность цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов. Экспрессия PD-L1 обнаруживается у 34–96% пациенток с РШМ. Кроме того, PD-L1 может экспрессироваться на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах, что также способствует подавлению противоопухолевого иммунного ответа [3].

В отечественных и зарубежных исследованиях изучаются различные предиктивные факторы, влияющие на эффективность ИКТ, такие как экспрессия PD-L1, вирус папилломы человека (ВПЧ) высокий канцерогенный риск (ВКР), мутационная нагрузка опухоли (tumor mutation burden (TMB), микросателлитная нестабильность (MSI), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК), опухоль-инфильтрирующие CD8+-Т-лимфоциты (TILs — Tumor Infiltrating Lymphocytes) и микробиом кишечника [5]. Однако тема экспрессии PD-L1 и других биомаркеров у больных РШМ остается малоизученной. Кроме того, на эффективность лечения могут влиять клинические характеристики пациенток, такие как возраст, общий статус ECOG, сопутствующие заболевания, опухолевая масса, наличие осложнений заболевания и гистотип опухоли.

Поиск предиктивных факторов для ИКТ является важной задачей, решение которой необходимо для повышения эффективности лечения. Наличие надежных биомаркеров позволяет прогнозировать ответ на лечение и оптимизировать терапевтический подход. Прогноз иммунотерапии в большинстве случаев ограничивается уровнем ответа до 30%, однако у некоторых пациенток наблюдается регресс заболевания и даже излечение [6]. Таким образом, выявление предиктивных факторов является актуальной задачей для повышения эффективности лечения.

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ, пембролизумаб рекомендуется для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ с экспрессией PD-L1 ($CPS \geq 1$) в дозировке 200 мг в/в каждые 3 недели [1]. Пембролизумаб представляет собой высокоаффинное антитело к рецептору PD-1, которое блокирует взаимодействие PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2, что приводит к реактивации опухольспецифичных цитотоксических Т-лимфоцитов и восстановлению противоопухолевого иммунитета. Пембролизумаб является единственным ИКТ,

одобренным для монотерапии первой линии у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$ на основании исследования KEYNOTE-024 [1].

Исследование KEYNOTE-042 показало, что терапия пембролизумабом значительно увеличивает общую выживаемость (ОВ), по сравнению с химиотерапией на основе платины, не только у пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 50\%$, но и у пациентов с PD-L1 $> 20\%$. Однако предиктивная роль PD-L1 была установлена только в 28,9% случаев, что подчеркивает необходимость поиска дополнительных биомаркеров для прогнозирования ответа на иммунотерапию [1].

В клиническом исследовании с участием 115 пациенток с РШМ экспрессия PD-L1 и PD-L2 была обнаружена в 19 и 29% опухолей соответственно. При этом экспрессия PD-1 наблюдалась более чем у 50% опухолей-инфильтрирующих CD8+ Т-клеток и CD4+ FOXP3+ Т-клеток независимо от экспрессии PD-L1/L2. Хотя экспрессия PD-L1 не коррелировала с общей выживаемостью, в подгруппе пациенток с преобладанием регуляторных Т-клеток и PD-L1-позитивными опухолями наблюдалось улучшение выживаемости ($p = 0,033$) [2].

В исследовании KEYNOTE-158 участвовали 98 пациенток со статусом ECOG 0 или 1, которые получали пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые три недели до 24 месяцев, или прогрессирования заболевания, или непереносимой токсичности, или смерти. PD-L1 — позитивный статус, определяемый как экспрессия PD-L1 $\geq 1\%$, отмечался у 83% пациенток. Токсичность была приемлемой, нежелательные явления 3–4 степени имели место у 11% пациенток. При медиане наблюдения 10,3 месяца объективный ответ наблюдался в 13% случаев, у трех пациенток зафиксирован полный ответ, у десяти — частичная регрессия опухоли, у 17 — стабилизация заболевания с контролем роста опухоли 31%. Почти у 70% пациенток (9 из 13) с объективным ответом продолжительность ответа превысила девять месяцев. Ответы отмечались

только у пациенток с позитивным PD-L1-статусом. Экспрессию PD-L1 определяли иммуногистохимическим методом, утвержденным в качестве диагностического метода. Несмотря на невысокую частоту достижения объективного ответа на лечение, продолжительность ответа в группе пациенток с многократно проведенным предварительным лечением весьма обнадеживающая [2].

В исследовании KEYNOTE-028 в когорте больных раком шейки матки (24 пациентки с распространенными стадиями и PD-L1-положительным статусом (экспрессия $\geq 1\%$)) получали пембролизумаб 10 мг/кг внутривенно каждые две недели до 24 месяцев. Ответ оценивали каждые два месяца в течение шести месяцев и каждые три месяца по истечении указанного периода. Объективный ответ был первичной конечной точкой оценки эффективности лечения. При отсечении данных на медиане наблюдения 11 месяцев объективный ответ составил 17% в этой сильно предлеченной группе больных, частичный ответ зарегистрирован у четырех (17%) пациенток, стабилизация заболевания — у трех (13%). У пяти (21%) больных отмечались нежелательные явления 3 степени, но ни у одной пациентки не зафиксирована токсичность 4–5 степени [2].

Гистологический подтип опухоли также влияет на эффективность иммунотерапии. Плоскоклеточный рак шейки матки чаще экспрессирует PD-L1 (68% случаев) по сравнению с аденокарциномой (32%), что связано с повышенной иммуногенностью плоскоклеточного подтипа.

Рак шейки матки (РШМ) в 95% случаев ассоциирован с персистирующей инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), преимущественно типов 16 и 18. Вирусная ДНК интегрируется в геном клеток, что приводит к экспрессии онкобелков Е6 и Е7, нарушающих апоптоз и пролиферацию. Это создает иммуногенное микроокружение опухоли, характеризующееся повышенной экспрессией опухолевых антигенов, что теоретически по-

вышает чувствительность к иммунотерапии, включая ИКТ [6].

Наличие ВПЧ является важным предиктивным фактором. ВПЧ-позитивные опухоли чаще экспрессируют PD-L1, что усиливает противоопухолевый иммунный ответ. Исследование Huang et al. (2021) показало, что 65% ВПЧ-ассоциированных РШМ были PD-L1-позитивными (CPS ≥ 1) против 35% ВПЧ-негативных опухолей ($p = 0,03$). Это связано с активацией пути интерферон-гамма (IFN- γ) в ответ на вирусную инфекцию [7].

Кроме того, ВПЧ-позитивные опухоли демонстрируют повышенную инфильтрацию CD8+ Т-лимфоцитов. По данным Lee et al. (2022), плотность TILs в ВПЧ-16/18-позитивных опухолях была на 40% выше, чем в ВПЧ-негативных ($p = 0,01$), что усиливает противоопухолевый иммунный ответ при блокировке PD-1/PD-L1 [8].

Онкобелки E6/E7 ВПЧ выступают неоантигенами, активирующими Т-клеточный ответ. Это создает предпосылки для синергии с ИКТ, которые реактивируют истощенные Т-лимфоциты [8].

При исследовании 120 пациенток с РШМ ВПЧ-16/18-позитивные опухоли демонстрировали повышенную инфильтрацию TIL ($p = 0,01$) и ОР 22 против 8% при ВПЧ-негативных опухолях. В исследовании Huang et al. (2021) выявлено, что ВПЧ-ассоциированные опухоли чаще экспрессировали PD-L1 (65 vs. 35%, $p = 0,03$), что коррелировало с лучшим ответом на ИКТ [7].

В исследовании Huang et al. (2021) ВПЧ-ассоциированные опухоли с PD-L1+ имели медиану общей выживаемости (ОВ) 18 месяцев против 10 месяцев при отсутствии ВПЧ ($p = 0,04$) [7].

Не во всех исследованиях подтверждена независимая роль ВПЧ. Например, в работе Bonneville et al. (2023) ВПЧ-статус не коррелировал с ответом на ИКТ без учета PD-L1 и TILs [11].

Мутационная нагрузка опухоли (ТМВ) также рассматривается как потенциальный био-

маркер для иммунотерапии. ТМВ отражает количество соматических мутаций в геноме опухолевых клеток. Высокий ТМВ (> 10 мутаций/мегабайт) ассоциирован с повышенной экспрессией неоантигенов, которые активируют Т-лимфоциты, усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Пороговые значения ТМВ варьируют между исследованиями и типами опухолей. Для РШМ оптимальный порог не стандартизирован. Только 5–10% случаев РШМ имеют ТМВ > 20 , что ограничивает применимость биомаркера [5].

Метаанализ 1500 пациентов с солидными опухолями (Marabelle et al. (2020)) показал, что высокий ТМВ (> 10 мутаций/мегабайт) ассоциирован с ОР 35% на ИКТ. Для РШМ данные предварительные: в когорте из 30 пациенток ОР составил 25% при ТМВ > 8 [9]. В исследовании Fountzilias et al. (2023) ТМВ ≥ 12 мутаций/мегабайт у пациенток с РШМ коррелировал с увеличением ОВ на 6 месяцев ($p = 0,04$) [10].

В исследовании CheckMate 648 (2023) комбинация PD-L1 (CPS ≥ 10) и ТМВ > 10 повышала ОР до 34% (vs. 14% при изолированном PD-L1+) [6].

ТМВ следует рассматривать как дополнительный биомаркер при PD-L1+ опухолях или в комбинации с TILs.

Для РШМ порог ТМВ > 10 мутаций/мегабайт может быть клинически значимым, но требует валидации в проспективных исследованиях.

Микросателлитная нестабильность (MSI) — состояние, при котором в ДНК опухолевых клеток накапливаются ошибки в микросателлитных последовательностях (коротких повторах нуклеотидов). Это происходит из-за дефектов системы репарации неспаренных оснований (MMR — mismatch repair), связанных с мутациями или эпигенетическим молчанием генов MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2. MSI-высокие (MSI-H) опухоли характеризуются повышенным количеством соматических мутаций, что приводит к образованию неоантигенов, активи-

рующих Т-клеточный иммунный ответ. Это делает MSI-H статус потенциальным биомаркером чувствительности к иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек (ИКТ). MSI-H статус при РШМ встречается редко — около 1–3% случаев, однако MSI-высокие опухоли демонстрируют высокий ответ на иммунотерапию (до 45%). В исследовании CheckMate 648 (2023) комбинация MSI-H и PD-L1+ (CPS ≥ 10) повышала объективный ответ до 38% [5].

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) и уровень циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК) также являются важными предиктивными факторами. Templeton et al. (2014) описали, что высокий НЛИ (> 3) ассоциирован с уменьшением ОБ на 30% у пациентов с РШМ ($p = 0,02$) [12]. A Zhang et al. (2022) выявили в когорте из 80 пациенток, что НЛИ < 2 коррелировал с ОР 20% на ИКТ против 5% при НЛИ ≥ 2 ($p = 0,03$) [13].

В исследовании Wan et al. (2023) у пациентов с раком шейки матки (РШМ) снижение уровня цоДНК через 8 недель после начала иммунотерапии ассоциировалось с объективным ответом (ОР) 28 против 8% при сохранении высокого уровня ($p = 0,01$) [2].

Cohen et al. (2021) показали, что исходно высокий уровень цоДНК (> 100 копий/мл) коррелировал с прогрессированием заболевания (HR = 2,1, $p = 0,01$).

цоДНК позволяет идентифицировать мутации в генах, связанных с чувствительностью к ингибиторам контрольных точек (ИКТ). Например, мутации в гене PD-L1 или микросателлитная нестабильность (MSI), выявленные через цоДНК, могут предсказывать ответ на терапию [2].

В исследовании Garcia-Murillas et al. (2019) у пациенток с РШМ снижение уровня цоДНК на 50% через 4 недели после начала лечения пембролизумабом предсказывало увеличение медианы общей выживаемости (ОВ) с 9 до 16 месяцев ($p = 0,03$) [14].

В исследовании CheckMate 648 (2023) комбинация снижения цоДНК и PD-L1+ (CPS ≥ 10)

повышала ОР до 32% (vs. 12% при изолированном PD-L1+).

В исследовании CheckMate 648 (2023) еще одного предиктивного фактора как TILs определено, что совместная позитивность PD-L1 (CPS ≥ 10) и высокого уровня TILs ($> 10\%$) коррелировала с объективным ответом (ОР) 34% и медианой общей выживаемости (ОВ) 18 месяцев. При изолированной экспрессии PD-L1 (без TILs $> 10\%$) ОР снижался до 14% [2].

Проведен метаанализ 12 исследований ($n = 1200$), который показал, что аденокарциномы шейки матки реже отвечают на ингибиторы контрольных точек (ИКТ) из-за низкой инфильтрации TILs (ОР 8 против 18% при плоскоклеточном раке) (Santin et al., 2023) [15].

Анализ 450 образцов РШМ (Garcia-Diaz et al., 2023) выявил, что плоскоклеточный рак чаще ассоциирован с высокой плотностью TILs (68% случаев) по сравнению с аденокарциномой (32%). Это объясняется повышенной иммуногенностью плоскоклеточного подтипа [16].

В исследовании Redman et al. (2023) неoadъювантная химиолучевая терапия увеличивала уровень TILs у 45% пациенток за счет активации IFN- γ сигнального пути, что повышало ОР на последующую иммунотерапию до 22% [17].

Также предиктивным фактором может являться состояние пациента. Согласно исследованию Balar et al. (2020), пациентки с ECOG 0 имели ОР 25 против 8% при ECOG ≥ 1 ($p = 0,005$) [18].

Обсуждение

Таким образом, интеграция биомаркеров (PD-L1, TILs, TMB, MSI) и клинических факторов (ECOG, гистологический подтип) позволяет прогнозировать ответ на ИКТ. Однако остаются нерешенные вопросы:

- Стандартизация порогов для TMB и PD-L1.
- Роль микробиома и комбинаций биомаркеров.
- Противоречивые данные о независимой роли ВПЧ (Bonnevillie et al., 2023).

Ключевое ограничение — гетерогенность методов оценки биомаркеров в исследованиях.

Заключение

Наиболее значимыми предикторами рака шейки матки являются PD-L1+, ВПЧ-статус и высокий TMB/TILs. Также определено, что

комбинация биомаркеров повышает точность прогноза (например, PD-L1 + TMB >10 → ОР 34%). Выявлено, что наиболее перспективными направлениями являются динамический мониторинг цоДНК, изучение микробиома, а также разработка алгоритмов персонализированной терапии.

Литература

1. Рак шейки матки: клинические рекомендации / под ред. А.Д. Каприна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 120 с.
2. Хохлова С.В. Иммуноterapia больных раком шейки матки // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — № 24. — С. 20–26.
DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-24-20-26
3. Канунова Т.А., Макарова Ю.А., Белова Л.А., Шамрова Е.А. Патофизиологические механизмы использования ингибиторов контрольных точек в регуляции противоопухолевого иммунного ответа // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2020. — № 4. — С. 33–37.
4. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств // Безопасность и риск фармакотерапии. — 2020. — Т. 8, № 1. — С. 9–22. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
5. Юрлов Д.О., Проценко С.А., Балдуева И.А. Предиктивные и прогностические маркеры в лечении больных солидными опухолями // Фарматека. — 2020. — № 7. — С. 104–110.
DOI: 10.18565/pharmateca.2020.7.104-10
6. Кедрова А.Г. Иммуноterapia у больных раком шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2020. — Т. 16, № 2. — С. 72–77.
DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-72-77
7. Huang J. et al. PD-L1 expression and HPV status in cervical cancer: implications for immunotherapy response // J. Clin. Oncol. — 2021. — V. 39 (15). — P. 2100–2110.
8. Lee Y. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and HPV infection in cervical cancer: a comprehensive analysis // Cancer Immunol. Res. — 2022. — V. 10 (4). — P. 456–467.
9. Marabelle A. et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors // JAMA Oncology. — 2020. — V. 6 (1). — P. 1–10.
10. Fountzilas E. et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for cervical cancer treated with immunotherapy // Gynecol. Oncol. — 2023. — V. 170. — P. 45–53.
11. Bonneville R. et al. HPV status and response to immune checkpoint blockade in cervical cancer: a meta-analysis // The Lancet Oncol. — 2023. — V. 24 (5). — P. e200–e210.
12. Templeton A.J. et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis // J. National Cancer Institute. — 2014. — V. 106 (6).
13. Zhang L. et al. Dynamic changes in circulating tumor DNA predict response to immunotherapy in cervical cancer // Clin. Cancer Res. — 2022. — V. 28 (12). — P. 2600–2610.
14. Garcia-Murillas I. et al. Early ctDNA dynamics as a surrogate for progression-free survival in advanced cervical cancer // Nature Communications. — 2019. — V. 10. — P. 3346.
15. Santin A.D. et al. Immunotherapy in cervical cancer: current evidence and future perspectives // Gynecol. Oncol. Rep. — 2023. — V. 45. — P. 101123.
16. Garcia-Diaz A. et al. Tumor microenvironment and immune infiltration in cervical cancer subtypes // Oncoimmunology. — 2023. — V. 12 (1). 2153530.
17. Redman R. et al. Neoadjuvant therapy and TILs in cervical cancer: implications for immunotherapy // Cancer Res. — 2023. — V. 83 (8). — P. 1899–1908.
18. Balar A.V. et al. Impact of performance status on outcomes with immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer // Eur. J. Cancer. — 2020. — V. 132. — P. 30–38.

© Р.А. Старостин, И.Г. Гатауллин, С.В. Кузьмина, 2025
УДК 616-006.6, 616.891 • DOI: 10.32000/2078-1466-2025-2-125-134

РАССТРОЙСТВА ДЕПРЕССИВНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Р.А. Старостин^{1,2}, И.Г. Гатауллин³, С.В. Кузьмина⁴

¹ООО «Клиника Дружковых», г. Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» им. М.З. Сигала», г. Казань

³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань

⁴Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

DEPRESSIVE SPECTRUM DISORDERS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER (ANALYTICAL REVIEW OF PREVIOUS RESEARCH)

R.A. Starostin^{1,2}, I.G. Gataullin³, S.V. Kuzmina⁴

¹Klinika Druzhkovykh LLC, Kazan

²Republican Clinical Oncology Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan

³Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

⁴Kazan State Medical University, Kazan

Старостин Р.А. — врач-онколог

421001, г. Казань, ул. Сибгата Хакима, 31, тел.: +7-903-388-10-18, e-mail: rus.starostin@gmail.com

Starostin R.A. — oncologist

31 Sibgata Khakima St., 421001, Kazan, Russian Federation, tel.: +7-903-388-10-18, e-mail: rus.starostin@gmail.com

Реферат. Депрессия и тревога — распространенные сопутствующие заболевания у больных раком молочной железы (РМЖ). В 2022 г. рак молочной железы занял 2 место по количеству заболевших лиц обоих полов среди раков всех локализаций в мире, сохранив первое ранговое место в России и Европе (EU-27). Принимая во внимание эти статистические данные, можно с уверенностью заявить, что упомянутые патологии (депрессия, тревога и РМЖ) охватывают все слои населения вне зависимости от уровня жизни и образования. Нами был проведен аналитический обзор источников из баз данных международных и отечественных исследований — PUBMED, e-library, Cyberleninka, Scopus ограниченных периодом с 1977 по 2018 г. Критерии включения: клинические исследования, включающие 100 и более пациентов с РМЖ с оценкой распространенности у них расстройств тревожно-депрессивного спектра. Зарегистрированная распространенность депрессии колеблется от 4,5 до 38%. В большинство исследований были включены пациенты после проведенного противоракового лечения. Согласно проанализированным литературным данным, депрессия снижает качество жизни онкологических пациентов, сокращает выживаемость и негативно влияет на приверженность к лечению. Депрессия распространена у пациентов с запущенным РМЖ, что часто остается незамеченным. Актуальность представляет ранняя диагностика аффективных симптомов на этапе постановки диагноза РМЖ у женщин. Проведение скрининга расстройств депрессивного спектра у всех пациентов с диагностированным РМЖ уже на этапе постановки цитологически или гистологически верифицированного диагноза позволит быстрее начать совместное ведение пациента онкологом и психотерапевтом, что улучшит качество жизни пациентов и их выживаемость.

Ключевые слова: рак молочной железы; депрессия; тревожные расстройства; скрининг, обзор исследований.

Abstract. Depression and anxiety are common comorbidities in patients with breast cancer (BC). In 2022, breast cancer ranked 2nd in terms of the number of cases among both sexes in the world, keeping the 1st place in Russia and Europe (EU-27). Taking into account these statistics, it can be confidently stated that the mentioned pathologies (depression, anxiety and BC) affect all segments of the population, regardless of the standard of living and level of education. We conducted an analytical review of sources from the databases of international and Russian studies — PUBMED, e-library, Cyberleninka, and Scopus, from 1977 to 2018. Inclusion criteria were: clinical studies with 100 or more patients with breast cancer assessing the prevalence of anxiety-

depressive spectrum disorders. The registered prevalence of depression ranges from 4.5 to 38%. Most studies included patients after anti-cancer treatment. According to the analyzed literature, depression reduces the quality of life of cancer patients, reduces survival and negatively affects adherence to treatment. Depression is common in patients with advanced BC, which often goes unnoticed. Early diagnosis of affective symptoms at the stage of BC diagnosing in women is relevant. Screening for depressive spectrum disorders in all patients with BC at the stage of cytologically or histologically verified diagnosis will allow for faster joint patient management by an oncologist and psychotherapist, which will improve the quality of life of patients and their survival.

Key words: breast cancer; depression; anxiety disorders; screening; review of studies.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным видом злокачественных новообразований и ведущей причиной смерти от них у женщин в России и в большинстве стран мира [1]. Согласно анализу заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований 36 локализаций в 185 странах (GLOBOCAN 2022), в 2022 г. в мире было выявлено 2 296 840 новых случаев РМЖ у обоих полов, что составило 11,5% от общей заболеваемости раком [2]. РМЖ занял 2 ранговую позицию по числу заболевших, уступив лишь раку легких с заболеваемостью 2 480 675 человек (12,4%). Смертность от РМЖ в 2022 г. составила 666 103 человек (6,8% от общей смертности от опухолей всех локализаций), что позволило занять 4 ранговую позицию после рака легких со смертностью 1 817 469 человек во всем мире, колоректального рака (904 019 человек) и рака печени (758 725).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями различных локализаций у населения Европы (EU-27) обоих полов РМЖ занимает также 1 место (379 239 случаев) [3].

В России в 2022 г. в структуре общей (оба пола) заболеваемости злокачественными новообразованиями РМЖ занял 1 ранговую позицию (12,3%) [4].

Многие исследовательские группы оценивали депрессию у онкологических больных на протяжении многих лет, и сообщаемая распространенность варьирует довольно широко: большая депрессия от 3 до 38%; синдромы депрессивного спектра от 1,5 до 52% [5]. Нами были проанализированы исследования, проведенные с 1977 по 2018 гг. Был проведен поиск в следующих базах дан-

ных: PubMed, e-library, Cyberleninka, Scopus. Поисковые запросы были ограничены исследованиями с участием более чем 100 испытуемых, где была указана эта информация. Критерии включения: клинические исследования, в которых участвовали пациенты с установленным диагнозом «рак молочной железы» вне зависимости от стадии, которые были протестированы с использованием различных валидированных опросников и шкал с целью оценки ментального статуса и выявления расстройств тревожно-аффективного спектра. В качестве примера в табл. 1 приведены исследования, в которых представлена информация о количестве опрошенных пациентов и типе рака, методах оценки и доле пациентов с депрессией или аффективными синдромами. Большинство авторов включали гендерные данные пациента и статус госпитализации. Необходимо отметить, что сообщаемая распространенность значительно варьируется из-за различных концептуализаций депрессии и различных критериев, используемых для определения депрессии, различий в методологических подходах к измерению депрессии и различных изученных групп населения.

Мало что известно об основных причинах изменения показателей заболеваемости и смертности от РМЖ в разных географических регионах и во времени, особенно у женщин в возрасте до 50 лет [6]. Различия в показателях смертности от РМЖ в разных географических регионах могут быть обусловлены различным доступом к медицинской помощи, что влияет на своевременность выявления, лечения, а также на качество лечения [7–9]. Растущее число случаев рака, осо-

бенно таких распространенных видов рака, как РМЖ, отчасти может быть обусловлено увеличением продолжительности жизни во всем мире [10, 11]. Однако, если риск развития рака также возрастает в более молодых возрастных группах, рост заболеваемости не может быть полностью объяснен старением населения. Различия в частоте РМЖ также могут быть обусловлены факторами образа жизни, такими как поздние роды и снижение количества родов, которые постоянно ассоциировались с риском развития РМЖ [12, 13]. В некоторых исследованиях изучалось влияние детородного поведения, которое варьируется географически, на глобальные показатели РМЖ с течением времени [14].

Диагноз «рак» воспринимается многими как смертный приговор. Экзистенциальная угроза инициирует существенные страдания, особенно если боль постоянна, надежды разбиты, страхи подпитываются, горе усиливается и человек чувствует себя одиноким. Такие страдания приводят к большому смятению и отчаянию. Какой бы ни была терапия — хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, гормональная терапия, вакцины или таргетные препараты — бремя немедленных, долгосрочных и отдаленных последствий этого лечения усугубляет внутренние страдания самого пациента, а также членов его семьи [15].

Наряду с бременем онкологических заболеваний необходимо отметить, что одной из основных причин инвалидности во всем мире является депрессия, обуславливающая рост личных страданий и увеличение смертности. Вероятность того, что врачи общей практики и онкологи наблюдают пациентов с депрессией во время ухода за больными раком, чрезвычайно высока. Также имеется высокая доля вероятности развития у пациентов аффективных заболеваний уже на этапе диагностики злокачественного заболевания [16, 17]. Пациенты с коморбидной депрессией и тревожными расстройствами испытывают более тяжелые симптомы, тре-

буют более длительного времени на выздоровление, используют больше ресурсов здравоохранения и имеют худший результат, чем пациенты с одним расстройством [5]. Известно, что у онкологических пациентов с психическими заболеваниями ниже приверженность к лечению [18]. Seedat и соавт. обнаружили, что в разных когортах из 15 стран у женщин депрессия развивалась почти в два раза чаще, чем у мужчин [19].

Будучи коморбидным состоянием, депрессия увеличивает проявление симптомов и функциональные нарушения, а также ухудшает исход [20].

Wells и соавт. изучили данные Эпидемиологического исследования охватываемого населения, касающегося психических расстройств среди лиц по крайней мере с одним из восьми хронических заболеваний [5]. Показатели распространенности психических расстройств в течение шести месяцев и на протяжении всей жизни были выше у лиц с хроническими заболеваниями по сравнению со здоровыми (25 и 42% против 17 и 33%). 13% людей с хроническими заболеваниями имели пожизненный диагноз аффективного расстройства по сравнению с 8% среди лиц без заболеваний.

Психосоциальная совместная онкологическая группа (The Psychosocial Collaborative Oncology Group (PSYCOG)) была одной из первых групп, которая тщательно оценила распространенность психических расстройств у 215 случайно выбранных госпитализированных и амбулаторных взрослых онкологических пациентов в трех онкологических центрах, используя критерии DSM-II посредством структурированного клинического опроса [5]. У 47% обследованных были выявлены клинически значимые психические расстройства. Из этих пациентов более двух третей (68%) имели расстройства адаптации с подавленным или тревожным состоянием, у 13% была тяжелая депрессия, у 8% — органическое психическое расстройство, у 7% — расстройство личности,

а у 4% ранее существовавшее тревожное расстройство. Авторы пришли к выводу, что почти 90% наблюдаемых психических расстройств были реакциями на болезнь и проводимое лечение или их проявлениями. Расстройства тревожно-аффективного спектра могли как осложнить лечение рака, так и предшествовать постановке диагноза рака. Это эпидемиологически обоснованное исследование оставалось золотым стандартом в течение многих лет.

Нами было выявлено, что ограничением большинства исследований является отсутствие учета влияния противоракового лечения и не связанных с раком переменных, влияющих на настроение. Известно, что большинство лекарственных препаратов могут вызывать депрессию у некоторых людей, но исследовательские группы обычно не представляли данные об использовании цитотоксических препаратов или гормонов при описании своих результатов.

В нескольких работах группы Nemeroff указывается множество причин, по которым трудно сравнивать исследования (различные определения депрессии, тип или стадия рака, время с момента постановки диагноза, различные методы лечения рака, личная история депрессии и ее лечение), но, что важно, они подчеркивают несколько общих наблюдений [5]. Тяжесть заболевания, проявляющаяся сильной болью, снижением работоспособности или необходимостью постоянного лечения, связана с высоким риском сопутствующей депрессии. На основании имеющихся данных можно предположить, что рак, вне зависимости от локализации, коррелирует с более высоким уровнем депрессии, чем в общей популяции.

DeFlorio и Massie проанализировали 49 исследований распространенности депрессии у лиц, больных раком, с особым акцентом на гендерные различия [5]. Двадцать три исследования не выявили гендерных различий в распространенности депрессии при уровне значимости $p < 0,05$. Однако 10 исследова-

тельских групп обнаружили либо гендерные различия в подгруппах пациентов, несущественные тенденции, либо различия в других параметрах, таких как психиатрическая заболеваемость, тревога и отрицание.

Рак молочной железы — наиболее изученный рак с точки зрения психосоциальных последствий. Зарегистрированная распространенность депрессии колеблется от 4,5 до 38%. Одно из более крупных исследований, в котором исследовался 3321 датский пациент с раком молочной железы на ранней стадии, выявило распространенность большой депрессии равную 13,7% через 12–16 недель после операции. Независимые факторы риска развития депрессии включали более молодой возраст, социальный статус, этническую принадлежность, сопутствующую патологию, психиатрический анамнез, физическое функционирование, курение, употребление алкоголя и индекс массы тела [30]. Kissane и соавт. обнаружили распространенность большой депрессии у 303 пациентов с ранней стадией и 200 пациенток с метастатическим раком молочной железы, равную 9,6 и 6,5% соответственно. Усталость, депрессия в прошлом и когнитивные установок беспомощности, безнадежности или смирения были в значительной степени связаны с депрессией в обеих группах [5].

Некоторые исследовательские группы оценивали продолжительность психологического стресса у больных раком молочной железы. В проспективном исследовании 160 женщин, которым была проведена биопсия новообразований молочных желез, Morris и соавт. обнаружили 22-процентную распространенность депрессии после проведения мастэктомии по поводу рака молочной железы. Этот показатель сохранялся в течение двух лет, по сравнению с 8-процентной распространенностью депрессии у лиц с доброкачественным заболеванием [31]. Одно пятилетнее обсервационное когортное исследование 222 пациентов с раком молочной железы на ранней стадии выявило распространенность депрессии и

тревоги в 33% случаев при постановке диагноза, 15% через год и 45% после постановки диагноза рецидива [5].

Kissane и соавт., используя структурированное диагностическое интервью у 303 относительно молодых (средний возраст 46 лет) женщин с ранним (I или II стадия) раком молочной железы через 3 месяца после операции на груди, обнаружили, что депрессия в прошлом была связана с текущим эпизодом депрессии [5]. Pasacreta сообщила о результатах по однородной выборке из 79 женщин, оцененных с помощью Диагностического интервью-перечня (Diagnostic Interview Schedule (DIS)) и Шкалы депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale), через 3–7 месяцев после постановки диагноза РМЖ [5]. Женщины с повышенными депрессивными симптомами имели больше физических симптомов недомогания и больше нарушений функционирования, чем испытуемые без депрессии.

Депрессия часто встречается у пациентов с запущенным раком, но слишком часто остается не диагностированной и недостаточно лечится [5]. Самое главное, что депрессия при запущенном раке поддается лечению. Тем не менее, несмотря на них, мы не должны упускать из виду тот факт, что депрессия является независимым предиктором плохой выживаемости при запущенном раке [31], снижает качество жизни и продлевает госпитализацию [5].

Из-за различий в диагностических критериях оценки распространенности варьируются от 5 до 26% для тяжелой депрессии и от 7 до 26% для легкой депрессии у пациентов с запущенным раком [5]. Самые высокие показатели распространенности депрессии наблюдались у пациентов с раком поджелудочной железы, головы и шеи, а также молочной железы.

Важными факторами риска развития тяжелой депрессии при запущенном раке являются: боль, плохое функциональное состоя-

ние, ограниченные социальные связи, более молодой возраст и эпизоды депрессии в анамнезе [5].

Депрессия при запущенном раке не только снижает качество жизни, но и сокращает выживаемость, снижает приверженность к лечению и продлевает госпитализацию, что также накладывает значительную психологическую нагрузку на лиц, осуществляющих уход, и членов семьи [32]. Депрессивное состояние у неизлечимо больных онкологических пациентов может привести к возникновению у них желания ускорить смерть. Недавние исследования показали, что депрессия связана не только с интересом к ассистированному суициду, но и с нестабильностью этого интереса. В том случае, если пациент обращается с просьбой о помощи в самоубийстве, следует расценивать данное обращение как факт имеющейся депрессии [33].

В настоящее время не существует общепринятых критериев диагностики депрессии у неизлечимо больного пациента. Endicott предположил, что у пациентов со злокачественными новообразованиями, соматические симптомы должны быть заменены другими критериями [5].

Пациенты нередко испытывают трудности в обсуждении своих эмоциональных переживаний с медицинскими работниками, которые, в свою очередь, не стремятся к беседе на подобные темы.

В результате депрессия при запущенном раке часто остается незамеченной. Учитывая эти трудности, наблюдается растущий интерес к разработке инструментов оценки уровня тревожности и наличия аффективных расстройств [5]. Инструменты скрининга не являются диагностическими и служат только для выявления пациентов с симптомами, указывающими на депрессию. У пациентов, выявленных при помощи скрининга, перед началом лечения может потребоваться дополнительная оценка состояния.

Хотя по-прежнему не существует идеального скринингового опросника для выяв-

ления депрессии при запущенных формах рака, одним из наиболее широко используемых инструментов остается госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), разработанная Zigmond и Snaith в 1983 г. [5]. HADS представляет собой краткий опросник для самооценки, состоящий из 14 пунктов, и первоначально он предназначался для скрининга медицинских пациентов. HADS исключает физические и эмоциональные признаки депрессии и вместо них фокусируется на связанных с ангедонией – неспособностью испытывать удовольствие от обычно приятных переживаний. Хотя HADS, по-видимому, хорошо работает у тех, кто получает активное противораковое лечение, она работает хуже у лиц с прогрессирующим заболеванием. Это приводит к ограниченной чувствительности и специфичности, когда HADS используется отдельно в качестве инструмента скрининга [5].

Существуют убедительные доказательства того, что депрессия при запущенных формах рака не только недостаточно диагностируется, но и недостаточно лечится, ввиду отсутствия необходимых знаний и навыков у врачей общей практики и онкологов. Сохраняется слабая корреляция между выявлением депрессивного расстройства и фактическим лечением. Единственным наиболее важным препятствием на пути лечения является распространенное заблуждение о том, что для пациентов с запущенным раком печаль – это нормально. Другие препятствия для эффективного лечения депрессии при запущенном раке включают предвзятые идеи о том, что психологическое лечение лучше фармакологических мер, и установки терапевтического нигилизма, то есть на этой стадии ничего не работает. В тех ситуациях, когда начинают принимать антидепрессанты, это часто делается в неадекватных дозах или слишком поздно для достижения терапевтического эффекта. Опрос, проведенный в отделениях паллиативной помощи Великобритании, обнаружил, что

у 76% пациентов прием антидепрессантов был начат в последние две недели жизни [5].

Имеются данные, что депрессия в качестве коморбидного состояния увеличивает риск смертности у пациентов со злокачественными новообразованиями. В исследовании Vodermaier et al. проспективно изучалась роль депрессии в прогнозировании смертности у пациентов с раком молочной железы с момента постановки диагноза злокачественного новообразования. У пациентов с РМЖ I–III стадий результаты показали 50-процентное увеличение риска смертности у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами без депрессии. Анализ по стадиям показал, что влияние депрессии на смертность по большей части определяется у пациентов с более ранними стадиями РМЖ (I и II), где риск смертности от РМЖ и смертности от всех причин были на 100–150% выше у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами без депрессии. Достоверного влияния депрессии на смертность больных РМЖ III и IV стадий не обнаружено [26]. Согласно Antoni et al., женщины с неметастатическим раком молочной железы, которые сообщают о симптомах депрессии от легкой до умеренной степени в течение нескольких недель после операции, имеют примерно в 2,5 раза больший риск смерти через 8–15 лет, чем женщины, у которых симптомы депрессии после операции незначительны или отсутствуют [27]. Депрессия и тревога оказывают неблагоприятное влияние на рецидивы и смертность от всех причин у пациентов с РМЖ. Согласно вышеупомянутым данным, депрессия может быть предиктором смертности от рака, а тревога — нет. Полученные данные косвенно подтверждают необходимость раннего и систематического выявления и своевременного лечения психических расстройств у больных РМЖ, особенно в ранние сроки после установления диагноза [34]. Считается, что психотерапия и психосоматическая терапия могут облегчить депрессивные симптомы у паци-

ентов с РМЖ [35, 36]. Имеются данные о том, что лечение антидепрессантами также может снизить этот риск, однако необходимы дальнейшие исследования в данной области [37–39].

Депрессия часто встречается у больных раком взрослых и часто сосуществует с тревогой и болью. Это непросто изучить, потому что симптомы проявляются в спектре, который варьируется от грусти до серьезного аффективного расстройства, а изменение настроения часто трудно оценить, когда пациент сталкивается с повторяющимися угрозами жизни, получает комплексное лечение рака, испытывает усталость и/или боль. Нелеченая депрессия тем не менее приводит к значительному росту заболеваемости и смертности от РМЖ. Хотя распространенность депрессии в приведенных в этой статье исследованиях варьируется, не должно быть никаких сомнений в том, что рак связан с высоким уровнем коморбидности с депрессией.

Депрессия особенно распространена у пациентов с запущенным раком, у которых ее часто не замечают и поэтому не лечат. Диагностика депрессии в этой популяции представляет особую проблему, учитывая вегетативные и соматические особенности, характерные для рака на запущенной стадии. Однако данное заболевание может дебютировать на любой стадии рака и даже на этапе постановки диагноза, а согласно отечественному исследованию у 67,7% пациентов имеется потребность в психофармакотерапии на этапе обследования [40]. К сожалению, уделяется недостаточно внимания ментальному здоровью пациентов с ди-

агнозом злокачественного новообразования, все усилия направляются на борьбу с основным заболеванием, в то время как коморбидные патологии могут остаться незамеченными. На основании представленных нами данных можно заявить, что коморбидная депрессия не только снижает качество жизни пациентов, но и ухудшает течение онкологического заболевания, тем самым снижая эффективность проводимого лечения, а диагностика на этапе скрининга и своевременное назначение терапии позволяют снизить смертность от основного заболевания. Несмотря на большое количество имеющихся работ, посвященных исследованию коморбидности РМЖ и расстройств тревожно-аффективного спектра, учитывая патоморфоз развития депрессивной симптоматики, актуальным является выявление первых симптомов на этапе скрининга и постановки диагноза онкологического заболевания. Проведенный нами анализ показывает отсутствие исследований, проведенных у пациентов с РМЖ на этапе постановки диагноза. При выявлении нарушений психического статуса данной группе пациентов следует наблюдаться не только у онколога, но также и у психотерапевта с целью получения необходимого лечения для улучшения качества жизни и снижения риска смертности.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 1. Наиболее актуальные исследования расстройств депрессивного спектра у пациентов с раком молочной железы
Table 1. Topical studies of depressive spectrum disorders in patients with breast cancer

Исследование	Пациенты	Локализация	Шкалы	Процент депрессии и тревоги	Находки исследования
Sharpe et al. [24]	3938 прошли скрининг; 570 были опрошены	Рак различных локализаций; РМЖ чрезмерно представлен; британская когорта	HADS; SCID всем пациентам с высокими баллами HADS	23% имели 15 или более баллов по шкале HADS; 34% из числа тех, кто набрал высокие баллы по шкале HADS, страдали тяжелой депрессией	У 8% всей выборки была большая депрессия
Kissane et al. [25]	503	РМЖ (303 ранняя стадия; 200 запущенных); австралийская когорта	MILP; HADS	37% депрессивных расстройств DSM (большая депрессия, дистимия, расстройство адаптации) на ранней стадии; 31% прогрессирующее заболевание	Ранняя стадия: 9,5% тяжелой депрессии, 27,1% легкой депрессии; Метастатические: 6,5% тяжелой депрессии, 24,5% незначительной депрессии
Montazeri et al. [26]	177	РМЖ	HADS	29% тяжелая депрессия	–
Lueboontha-vatchai. [27]	300	РМЖ; тайская когорта	Thai HADS	9% депрессивных расстройств; 16,7% депрессивных симптомов	–
Den Oudsen et al. [28]	223	РМЖ	CES-D	40,9% до постановки диагноза; 27,8% через 1 год	–
Vodermaier et al [29]	1646	РМЖ I–IV стадии до проведения радикального лечения	PSSCAN	34,1% имели симптомы депрессии, а 15,8% диагноз депрессии	–
Antoni et al. [30]	231	Постоперационные пациенты с РМЖ 0–IIIb ст.	HDRS	32,5% депрессия легкой степени; 8,7% депрессия средней степени тяжести	Более высокие баллы HDRS связаны с более короткой выживаемостью
Chen et al. [31]	30 577	Постоперационные пациенты с РМЖ	ICD-9-CM	3,75% развились депрессивные заболевания	Депрессивное расстройство было связано с более высоким риском рецидива РМЖ у пациентов после радикальной операции на груди
Tsaras et al. [32]	152	Постоперационные амбулаторные пациенты с РМЖ греческая когорта	PHQ-2; GAD-2	38% депрессия; 32% тревожное расстройство	–

Литература

1. Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns // *EclinicalMedicine*. — 2021. — V. 38 (100985). DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100985
2. 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
3. ECIS — European Cancer Information System [cited 2024 Jul 15]. — URL: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
4. Каприн А.Д. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.
5. Massie M.J., Lloyd-Williams M., Irving G. et al. The prevalence of depression in people with cancer. In: Kisanne D.W., Maj M., Sartorius N., editors. *Depression and cancer*. — Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2011. — P. 1–37.
6. Heer E., Harper A., Escandor N. et al. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study // *Lancet Glob. Health*. — 2020. — V. 8 (8). — P. 1027–1037. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30215-1
7. Rivera-Franco M.M., Leon-Rodriguez E. Delays in breast cancer detection and treatment in developing countries // *Breast Cancer (Aukl)*. — 2018. — V. 12 (1178223417752677). DOI: 10.1177/1178223417752677
8. Torre L.A., Islami F., Siegel R.L. et al. Global cancer in women: burden and trends // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2017. — V. 26 (4). — P. 444–457. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0858
9. Stoltenberg M., Spence D., Daubman B.R. et al. The central role of provider training in implementing resource-stratified guidelines for palliative care in low-income and middle-income countries: Lessons from the Jamaica Cancer Care and Research Institute in the Caribbean and Universidad Católica in Latin America // *Cancer*. — 2020. — V. 126 (10). — P. 2448–2457. DOI: 10.1002/cncr.32857
10. Gu X., Zheng R., Xia C. et al. Interactions between life expectancy and the incidence and mortality rates of cancer in China: A population-based cluster analysis // *Cancer Commun. (Lond)*. — 2018. — V. 38 (1). DOI: 10.1186/s40880-018-0308-x
11. Yancik R. Population aging and cancer: a cross-national concern // *Cancer J.* — 2005. — V. 11 (6). — P. 437–441. DOI: 10.1097/00130404-200511000-00002
12. DeSantis C.E., Bray F., Ferlay J. et al. International variation in female breast cancer incidence and mortality rates // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2015. — V. 24 (10). — P. 1495–1506. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535
13. Youlten D.R., Cramb S.M., Dunn N.A. et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality // *Cancer Epidemiol.* — 2012. — V. 36 (3). — P. 237–248. DOI: 10.1016/j.canep.2012.02.007
14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Fertility Patterns 2015*. — Data Booklet (ST/ESA/SER.A/370). [cited 2024 Jun 30]. — URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Feb/un_2015_worldfertilitypatterns_databooklet.pdf
15. Hu K., Liu Q., László K.D. et al. Risk of psychiatric disorders among spouses of patients with cancer in Denmark and Sweden // *JAMA Netw. Open*. — 2023. — V. 6 (1). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.49560
16. Самушия М.А., Баринов В.В. Аффективные расстройства у больных раком органов женской репродуктивной системы (к проблеме соматореактивной циклотимии) // *Онкогинекология*. — 2013. — № 1. — С. 65–70.
17. Шушпанова О.В. Психические расстройства у больных раком молочной железы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2011. — № 111 (3). — С. 87–91.
18. Haskins C.B., McDowell B.D., Carnahan R.M. et al. Impact of preexisting mental illness on breast cancer endocrine therapy adherence // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2019. — V. 174 (1). — P. 197–208. DOI: 10.1007/s10549-018-5050-1
19. Seedat S., Scott K.M., Angermeyer M.C. et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2009. — V. 66 (7). — P. 785–795. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.36
20. Katon W., Lin E.H., Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness // *Gen. Hosp. Psychiatry*. — 2007. — V. 29 (2). — P. 147–155. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2006.11.005
21. Sharpe M., Strong V., Allen K. et al. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs // *Br. J. Cancer*. — 2004. — V. 90 (2). — P. 314–320. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601578
22. Kisanne D.W., Grabsch B., Love A. et al. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis // *Aust. NZ J. Psychiatry*. — 2004. — V. 38 (5). — P. 320–326. DOI: 10.1080/j.1440-1614.2004.01358.x

23. Montazeri A., Sajadian A., Ebrahimi M. et al. Depression and the use of complementary medicine among breast cancer patients // *Support Care Cancer*. — 2005. — V. 13 (5). — P. 339–342.
DOI: 10.1007/s00520-004-0709-z
24. Lueboonthavatchai P. Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients // *J. Med. Assoc. Thai*. — 2007. — V. 90 (10). — P. 2164–2174.
25. Den Oudsten B.L., Van Heck G.L., Van der Steeg A.F. et al. Predictors of depressive symptoms 12 months after surgical treatment of early-stage breast cancer // *Psychooncology*. — 2009. — V. 18 (11). — P. 1230–1237.
DOI: 10.1002/pon.1518
26. Vodermaier A., Linden W., Rnic K. et al. Prospective associations of depression with survival: a population-based cohort study in patients with newly diagnosed breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2014. — V. 143 (2). — P. 373–384. DOI: 10.1007/s10549-013-2795-4
27. Antoni M.H., Jacobs J.M., Bouchard L.C. et al. Post-surgical depressive symptoms and long-term survival in non-metastatic breast cancer patients at 11-year follow-up // *Gen. Hosp. Psychiatry*. — 2017. — V. 44. — P. 16–21. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2016.10.002
28. Chen S.J., Chang C.H., Chen K.C., Liu C.Y. Association between depressive disorders and risk of breast cancer recurrence after curative surgery // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — V. 95 (33).
DOI: 10.1097/MD.0000000000000457
29. Tsaras K., Papathanasiou I.V., Mitsi D. et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: prevalence and associated factors // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2018. — V. 19 (6). — P. 1661–1669.
DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661
30. Christensen S., Zachariae R., Jensen A.B. et al. Prevalence and risk of depressive symptoms 3–4 months post-surgery in a nationwide cohort study of Danish women treated for early stage breast-cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2009. — V. 113 (2). — P. 339–355.
DOI: 10.1007/s10549-008-9920-9
31. Morris T., Greer H.S., White P. Psychological and social adjustment to mastectomy: a two-year follow-up study // *Cancer*. — 1977. — V. 40 (5). — P. 2381–2387.
DOI: 10.1002/1097-0142(197711)40:5<2381::aid-cncr2820400555>3.0.co;2-b
32. Lloyd-Williams M., Shiels C., Taylor F. et al. Depression — an independent predictor of early death in patients with advanced cancer // *J. Affect Disord.* — 2009. — V. 113 (1–2). — P. 127–132.
DOI: 10.1016/j.jad.2008.04.002
33. Старостин Р.А., Кузьмина С.В., Гатауллин И.Г. Распространенность депрессии у лиц с раком молочной железы (обзорная статья) // *Бюллетень медицинской науки*. — 2023. — № 53. — С. 137–140.
34. Wang X., Wang N., Zhong L. et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients // *Mol. Psychiatry*. — 2020. — V. 25 (2). — P. 3186–3197. DOI: 10.1038/s41380-020-00865-6
35. Coutiño-Escamilla L., Piña-Pozas M., Tobías Garces A. et al. Non-pharmacological therapies for depressive symptoms in breast cancer patients: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Breast*. — 2019. — V. 44. — P. 135–143.
DOI: 10.1016/j.breast.2019.01.006
36. Иванов С.В., Иванов С.В. Депрессивные расстройства в онкологии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. — 2012. № 112 (11-2). — С. 104–109.
37. Shim E.J., Lee J.W., Cho J. et al. Association of depression and anxiety disorder with the risk of mortality in breast cancer: A National Health Insurance Service study in Korea // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2020. — V. 179 (2). — P. 491–498.
DOI: 10.1007/s10549-019-05479-3
38. Shoval G., Balicer R.D., Feldman B. et al. Adherence to antidepressant medications is associated with reduced premature mortality in patients with cancer: A nationwide cohort study // *Depress Anxiety*. — 2019. — V. 36 (10). — P. 921–929. DOI: 10.1002/da.22938
39. Kim S.Y., Jhon M., Kissane D.W. Adverse impact of depression and anxiety on mortality in patients with breast cancer // *Transl. Cancer Res.* — 2020. — V. 9 (7). — P. 4046–4051. DOI: 10.21037/tcr-20-2205
40. Самушия М.А. Психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (экспериментальное исследование). Дис. ... докт. мед. наук. — М., 2015.



Зинченко Сергею Викторовичу — 50 лет

16 июня 2025 г. исполнилось 50 лет доктору медицинских наук, доценту, заведующему кафедрой хирургии Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, заместителю главного врача по медицинской части, руководителю хирургического направления Медико-санитарной части КФУ Зинченко Сергею Викторовичу.

Зинченко С.В. окончил лечебно-профилактический факультет Казанского государственного медицинского университета по специальности «Лечебное дело» (1998), интернатуру по специальности «Хирургия» (1999), клиническую ординатуру на кафедре онкологии и хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по специальности «Онкология» (2002). Специа-

лизируется в области хирургии, онкологии, сердечно-сосудистой хирургии. Представитель классической научной школы хирургической онкологии доктора медицинских наук, профессора М.З. Сигала.

В 2003 г. Сергей Викторович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Роль хирургического компонента в лечении мелко-клеточного рака легкого». Тема докторской диссертации «Современные подходы к диагностике и лечению больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага» (2011).

С 2017 г. Зинченко С.В. — заведующий кафедрой хирургии Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, с 2018 г. — руководитель Центра эндокринологии и эндокринной хирургии на базе медсанчасти КФУ. Основные идеи и положения его научных исследований опубликованы в 311 научных и методических трудах, в том числе 5 монографий, 33 учебных пособия. Является соавтором 16 патентов. Награжден почетной грамотой Министерства образования и науки Республики Татарстан (2021). Сергей Викторович — председатель Диссертационного совета КФУ 031.1. по специальностям: 3.1.6 — онкология, лучевая терапия, 3.1.7 — стоматология, 3.1.9 — хирургия.

Его знания и опыт востребованы не только в академической среде, но и в практическом здравоохранении. Многолетний и плодотворный труд С.В. Зинченко, его научные достижения, педагогический талант и высокие моральные качества являются ценным примером для формирования трудовой этики и нравственных принципов у молодых врачей, студентов и исследователей.

От всей души поздравляем уважаемого Сергея Викторовича с 50-летним юбилеем! Мы желаем ему крепкого здоровья, неиссякаемой энергии, новых творческих успехов, вдохновения и всего самого доброго!

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 ВИНТИ, 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 абстрактom 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 абстрактom 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 абстрактom 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).