

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2026, том 14, № 1

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2026, volume 14, number 1

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



Часы каминные золоченые
бронзовые «Ученый»
Западная Европа.
Вторая половина 19-го века

ISSN 2309-7485 (Print)
ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International scientific journal

Eurasian Journal of Oncology onco.recipe.by

2026, том 14, № 1

2026 Volume 14 Number 1

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Беларусь

Belarus

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1659 August 30, 2013

Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

Founder:

UE "Professional Editions"

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Выпускающий редактор Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы
и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Commissioning editor Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: onco@recipe.by

Address:

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
Phone: +375 17 322-16-59
e-mail: onco@recipe.by

Подписка:

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный
индекс 00083; ведомственный индекс 000832.
В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс».

Subscription:

in the Republican unitary enterprise «Belposhta»
individual index – 00083; departmental index – 000832.
In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieytiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress".

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.

The price is not fixed.

Подписано в печать: 06.03.2026

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ №

Sent for the press 06.03.2026

Circulation is 500 copies (Belarus).

Order №

Формат 70×100¹/₁₆ (165×240 мм). Печать офсетная

Format 70×100¹/₁₆ (165×240 мм). Litho

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23, каб. 94, г. Минск.
ЛП № 02330/54 от 12.08.2013.

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.
by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View
database, in the electronic library system IPRbooks.

Printed in printing house

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2026

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2026

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is
possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026

БЕЛАРУСЬ

Главный редактор

Поляков С.Л., д.м.н., проф.,
Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Заместитель главного редактора

Красный С.А., д.м.н., проф., академик НАН Беларуси,
Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова
(Минск, Беларусь)

Редакционная коллегия

Абельская И.С., д.м.н., проф., Республиканский клинический
медицинский центр УД Президента Республики Беларусь
(Минск)

Абузарова Г.Р., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Асатулаев А.Ф., к.м.н., Самаркандский государственный
медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Ахмед Н.Н., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Болотина Л.В., д.м.н., доц. РАН, МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Волченко Н.Н., д.м.н., проф., МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Воробьев Н.В., к.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Гулидов И.А., д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Обнинск, Россия)

Демешко П.Д., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Жуковец А.Г., к.м.н., доц., Институт повышения квалификации
и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского
государственного медицинского университета
(Минск, Беларусь)

Ермошенина М.В., д.м.н., Онкологический центр № 1,
ГКБ им. С.С. Юдина (Москва, Россия)

Кармакова Т.А., д.б.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Колядич Ж.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Кондратович В.А., к.м.н., Минский городской клинический
онкологический центр (Минск, Беларусь)

Корякин О.Б., д.м.н., проф., МНИОИ им. П.А. Герцена
по хирургии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России (Москва, Россия)

Крылов В.В., д.м.н., МРНЦ имени А.Ф. Цыба –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Обнинск, Россия)

Мавричев С.А., д.м.н., доц., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Малевич Э.Е., д.м.н., проф., Республиканский клинический
медицинский центр УД Президента Республики Беларусь
(Минск, Беларусь)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований
(приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Электронная версия журнала доступна на сайте onco.recipe.by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

РОССИЯ

Главный редактор

Каприн А.Д., д.м.н., проф., академик РАН, академик РАО,
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Заместители главного редактора

Иванов С.А., д.м.н., проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России, член-корр. РАН

Филоненко Е.В., д.м.н., проф., МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

Океанов А.Е., д.м.н., проф., Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Пикин О.В., д.м.н., МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Пирогов С.С., д.м.н., МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Прохоров А.В., д.м.н., проф., Белорусский государственный
медицинский университет (Минск, Беларусь)

Ревтович М.Ю., д.м.н., доц., Институт повышения
квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета
(Минск, Беларусь)

Рожко А.В., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и экологии человека
(Гомель, Беларусь)

Рубцова Н.А., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Слободин Ю.В., к.м.н., Республиканский клинический
медицинский центр УД Президента Республики Беларусь
(Минск, Беларусь)

Снеговой А.В., д.м.н., НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Старинский В.В., д.м.н., проф., Российский Центр
информационных технологий МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(Москва, Россия)

Суркова В.С., к.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Тилляшайхов М.Н., д.м.н., проф., Республиканский
специализированный научно-практический медицинский
центр онкологии и радиологии МЗ Республики Узбекистан
(Ташкент, Узбекистан)

Трифанов В.С., д.м.н., доц., МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Трушина О.И., д.м.н., НИИ урологии и интервенционной
радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Хасанов Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская
государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО МЗ России (Казань, Россия)

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., Республиканский онкологический
научный центр МЗ Республики Таджикистан
(Душанбе, Таджикистан)

Шмак А.И., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический
центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International scientific journal

Eurasian Journal of Oncology
onco.recipe.ru

2026, том 14, № 1

2026 Volume 14 Number 1

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Россия

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Реестровая запись: ПИ № ФС77-89274 от 24.03.2025 г.

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н, с.п. Катынское,
п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
Тел.: +7 4812 515923
E-mail: onco@recipe.by

Редакция:

Директор А.В. Сакмаров

Главный редактор А.Д. Каприн

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс» Электронная
версия журнала доступна на сайтах onco.recipe-russia.ru,
в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru,
в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 06.03.2026

Дата выхода в свет: 16.03.2026

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70×100 ¹/₁₆ (165×240 мм). Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013. Пл. Свободы, 23, каб. 94, г. Минск.
ЛП № 02330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение
материалов издания возможно только с обязательной
ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2026

Russia

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
on March 24, 2025.

Registry entry ПИ No. ФС77-89274

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and publisher address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement
Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
Phone: +7 4812 515923
e-mail: onco@recipe.by

Editorial office:

Director A. Sakmarov

Editor-in-Chief Andrei D. Kaprin

Subscription:

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"
The electronic version of the journal is available
on onco.recipe-russia.ru, on the Scientific electronic library
eLibrary.ru, in the East View database, in the electronic library
system IPRbooks

The frequency of the journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed Printed in printing house

Sent for the press: 06.03.2026

Release date: 16.03.2026

Litho Circulation is 3000 copies

Order No.

Format 70×100 ¹/₁₆ (165×240 mm)

16+

Printed in printing house

© " Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials
of the edition is possible only with an obligatory reference
to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2026

BELARUS

Editor-in-chief

Sergey L. Polyakov, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

Deputy Editor-in-Chief

Sergey A. Krasny, Dr of Med. Sci., Prof., Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

RUSSIA

Chief Editor

Andrey D. Kaprin, Dr of Med. Sci., Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Sergey A. Ivanov, Dr of Med. Sci., Prof., A.F. Tsyba – branch of FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

Elena V. Filonenko, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences, a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Editorial Board

Irina S. Abelskaya, Dr of Med. Sci., Prof., Republican clinical medical center of Administration President of Belarus (Minsk, Belarus)

Guzal R. Abuzarova, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Nina N. Ahmed, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Akmal' F. Asatylae, Cand. of Med. Sci., Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Larisa V. Bolotina, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof. of the Russian Academy of Sciences, P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Pavel D. Dziameshka, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Maria V. Ermoshchenkova, Dr of Med. Sci., Oncology Department No. 1, Oncology Center No. 1, S.S. Yudin State Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Igor A. Gulidov, Dr of Med. Sci., Prof., A.F. Tsyba – branch of FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

Rystem Sh. Hasanov, Dr of Med. Sci., Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Ministry of Health (Kazan, Russia)

Zafar X. Huseynov, Dr of Med. Sci., Prof., Republican Oncological Research Center of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

Zhanna V. Kalyadzich, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Tatyana A. Karmakova, Dr. of Biolog. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Viktor A. Kondratovich, Cand. of Med. Sci., Minsk City Clinical Cancer Center (Minsk, Belarus)

Oleg B. Koryakin, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Valery V. Krylov, Dr of Med. Sci., A.F. Tsyba – branch of FSBI "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

Sergey A. Mavrichiev, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Elvira E. Malevich, Dr of Med. Sci., Prof., Republican clinical medical center of Administration President of Belarus (Minsk, Belarus)

Alexey E. Okeanov, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Oleg V. Pikin, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

The journal is included in the database of Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO, Russian Science Citation Index.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear. Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

Sergey S. Pirogov, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Alexander V. Prokhorov, Dr of Med. Sci., Prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Mikhail Yu. Revtovich, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel at the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Alexander V. Rozhko, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology (Gomel, Belarus)

Natalia A. Rubtsova, Dr of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Tatyana Y. Semiglazova, Dr of Med. Sci., Prof., N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (St. Petersburg, Russia)

Andrey I. Shmak, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (Minsk, Belarus)

Yury V. Slabadzin, Cand. of Med. Sci., Republican clinical medical center of Administration President of Belarus (Minsk, Belarus)

Anton V. Snegovoy, Dr of Med. Sci., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Valery V. Starinsky, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Victoria S. Surkova, Cand. of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Mirsagaleb N. Tillyshayxov, Dr of Med. Sci., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Vladimir S. Trifanov, Dr of Med. Sci., Assoc. Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Olga I. Trushina, Dr of Med. Sci., N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Nadezhda N. Volchenko, Dr of Med. Sci., Prof., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Nikolay V. Vorobyov, Cand. of Med. Sci., P.A. Herzen Moscow Institute of Medical Sciences – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Alexander G. Zhukavets, Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Оригинальные исследования

- Скоповец Е.Я., Макаревич О.О., Любушкин А.В., Гурьянова И.Е., Серафимович А.С., Солнцева А.В., Дубовик Е.А., Киселева А.Е., Альшевская И.П.*
Молекулярно-генетический анализ генов TSC1, TSC2 у пациентов с туберозным склерозом в Республике Беларусь: опыт Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии 7
- Мамедова Н.А., Исмаилзаде Р.С., Алескерова Г.А., Насирли А., Гасимова З.В.*
Применение бевацизумаба у детей с опухолями головного мозга: опыт одного центра 15
- Хеба Джассам, Видждан Назар Ибрахйим, Мазин Хаваз*
Профилирование экспрессии генов FOXC1 и MMP-7 при раке молочной железы и фиброаденоме в Басре, Южный Ирак: сравнительное исследование 23
- Заирбекова Н.А., Усенова А.А., Эмилова С.Э., Макиева К.Б., Султангазиева Б.Б., Макимбетов Э.К.*
Ультразвук, маммография и томосинтез в диагностике патологических состояний молочной железы 31
- Аммар Дахиль Фейсал, Адиль Муса Аль-Рекаби*
Частота возникновения папиллярного рака щитовидной железы среди пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию в университетской больнице Аль-Дивания 41
- Гасымов Р.А., Алиев А.Р.*
Результаты хирургического лечения пациентов с раком желудка в межрегиональном отделении онкологии Центральной больницы Агдабединского района Азербайджанской Республики 48
- Худойбердиев Д.К., Тешаев Ш.Ж., Давлатов С.С.*
Изменчивость рентгеноанатомической картины желудка в зависимости от возраста, пола и телосложения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: разработка диагностического алгоритма 56
- Насретдинова М.Т., Рахимов Ж.Х., Уктамов Д.Ш., Абдуллаева Н.И.*
Оценка применения лучевых методов в диагностике и планировании хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа 65
- Хинд А. Аль-Хашеми, Абир А. Аль-Мовали, Саад А. Аломар, Савсан С. Аль-Харун*
Экспрессия CD44 в злокачественных эпидермальных опухолях кожи 73
- Зейналова Н.*
Клинико-патологические характеристики и прогностическое значение микросателлитной нестабильности у пациентов с метастатическим колоректальным раком 82
- Обзоры. Лекции**
Савич Я.А., Короткевич П.Е.
Особенности рентгенологической картины аденокарциномы легкого и ее роль в принятии клинических решений. Литературный обзор 89
- Юсупбеков А.А., Раззаков У.С., Амриддинов А.У., Гафуров Э.Р.*
Роль иммуногистохимии в клинико-морфологической стратификации аденокарциномы легкого: обзорная статья 107
- Алиева Н.*
Медулярный рак щитовидной железы: эпидемиология, диагностика и лечение 117
- Клинический случай**
Трухан А.В., Галка М.В., Медведь А.В., Дятко Д.К., Комко Я.А., Терещенко Е.В., Хамадулина Т.А., Давыдов Д.А., Доломанова Е.В., Субоч Е.И., Матылевич О.П., Мавричев С.А.
Несоответствие настораживает: клинический случай BRCA-ассоциированного серозного рака яичников 125
- Новости**
Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с мГЧРПЖ» 140

Original Research

Skapavets K., Makarevich A., Guryanova I., Liubushkin A., Serafimovich A., Solntseva A., Dubovik E., Kiseleva A., Alshevskaya I.
Molecular Genetic Analysis of TSC1, TSC2 Genes in Patients with Tuberous Sclerosis in the Republic of Belarus: Experience of the Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology8

Mamedova N., Ismailzade R., Aleskerova G., Nasirli A., Gasimova Z.
Use of Bevacizumab in Children with Brain Tumors: Experience of One Center 16

Heba Jassam, Wijdan Nazar Ibraheim, Mazin Hawaz
Gene Expression Profiling of FOXC1 and MMP-7 in Breast Cancer and Fibroadenoma in Basrah – South Iraq: A Comparative Study22

Zairbekova N., Usenova A., Emilova S., Makieva K., Sultangazieva B., Makimbetov E.
Ultrasound, Mammography and Tomosynthesis in the Diagnosis of Pathological Conditions of the Breast32

Ammar Dakhil Faisal, Adil Musa Al-Rekabi
Incidence of Papillary Thyroid Carcinoma Among Patients Who Underwent Total Thyroidectomy in Al-Diwaniyah Teaching Hospital40

Gasimov R., Aliyev A.
Result of Surgical Treatment of Patients with Gastric Cancer in the Interregional Oncology Department of the Central Hospital of the Agjebedi District of the Republic of Azerbaijan49

Khudoyberdiyev D., Teshayev Sh., Davlatov S.
Variability of the X-Ray Anatomical Picture of the Stomach Depending on Age, Gender and Physique in Diseases of the Gastrointestinal Tract: Development of a Diagnostic Algorithm57

Nasretdinova M., Rakhimov J., Uktamov D., Abdullaeva N.
Evaluation of the Use of Radiation Methods in the Diagnosis and Planning of Surgical Treatment of Patients with Malignant Tumors of the Upper Jaw and Nasal Cavity66

Hind A. Al-Hashemi, Abeer A. Al-Mowali, Saad A. Alomar, Sawzan S. Al-Haroon
CD44 Expression in Malignant Epidermal Skin Tumors72

Zeynalova N.
Clinicopathological Characteristics and Prognostic Significance of Microsatellite Instability in Patients with Metastatic Colorectal Cancer81

Reviews. Lectures

Savich Y., Korotkevich P.
The Characteristics of the Radiological Image of Adenocarcinoma of the Lung and their Significance in Clinical Decision-Making: a Review of the Literature90

Yusupbekov A., Razzakov U., Amriddinov A., Gafurov E.
The Role of Immunohistochemistry in the Clinico-Morphological Stratification of Lung Adenocarcinoma: a Review 108

Aliyeva N.
Medullary Thyroid Carcinoma: Epidemiology, Diagnosis and Treatment117

Clinical Case

Trukhan H., Galka M., Miadzvedz A., Dzyatko D., Kamko Y., Tereschenko E., Khamadulina T., Davydov D., Dalamana A., Subach H., Matylevich O., Mavrichiev S.
A Disparity Raises Concerns: a Clinical Case of BRCA-Associated Serous Ovarian Cancer127

News

Resolution on the Results of the Expert Council on the Topic "Modern approaches to Drug Therapy for Patients with mHSPC"140



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.012>
УДК 579.6:616.99



Скоповец Е.Я.✉, Макаревич О.О., Любушкин А.В., Гурьянова И.Е., Серафимович А.С., Солнцева А.В., Дубовик Е.А., Киселева А.Е., Альшевская И.П.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Молекулярно-генетический анализ генов TSC1, TSC2 у пациентов с туберозным склерозом в Республике Беларусь: опыт Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, проведение молекулярно-генетических исследований – Скоповец Е.Я.; редактирование, сбор материала, обработка клинических данных, написание текста – Макаревич О.О.; проведение молекулярно-генетических исследований, редактирование – Любушкин А.В.; редактирование – Гурьянова И.Е., Серафимович А.С., Солнцева А.В.; обработка клинических данных – Дубовик Е.А., Киселева А.Е., Альшевская И.П.

Подана: 07.10.2025

Принята: 12.01.2026

Контакты: Skopovets@yandex.ru

Резюме

Цель. Провести молекулярно-генетический анализ генов TSC1 и TSC2 у пациентов детского возраста с клиническими признаками туберозного склероза.

Материалы и методы. В исследование включены 14 пациентов с клиническим диагнозом туберозного склероза, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовалась периферическая венозная кровь с антикоагулянтом К2ЭДТА. Кровь подвергалась первичной обработке для лизиса эритроцитов и получения цельной суспензии лейкоцитов. Из полученной суспензии клеток методом фенол-хлороформной экстракции выделялась геномная ДНК. Высокопроизводительное секвенирование проводилось на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием коммерческой панели для секвенирования (G2M, Индия), включающей 83 гена.

Результаты. Молекулярный анализ TSC1 и TSC2 был выполнен 14 белорусским пациентам с клиническими признаками туберозного склероза. Аллельные варианты в генах TSC1, TSC2 были выявлены у 10 пациентов (71,42%). В 9 из 10 случаев альтернативные варианты были выявлены в гене TSC2, и лишь у одного пациента генетическое изменение было в гене TSC1. У 4 пациентов с гетерозиготными делециями в гене TSC2 отмечался более тяжелый неврологический фенотип, связанный с возникновением приступов фокальной симптоматической эпилепсии, генерализованными приступами судорог.

Заключение. Современные исследования направлены на улучшение чувствительности диагностики, выявление новых генетических маркеров и понимание механизмов мозаичности туберозного склероза. Разрабатываются методы одновременного анализа экспрессии генов и эпигенетических изменений, что может расширить возможности персонализированной медицины при туберозном склерозе. Генотип-фенотипические корреляции при туберозном склерозе имеют важное значение для прогнозирования течения заболевания и выбора терапии.

Ключевые слова: туберозный склероз, секвенирование, диагностика, ген, гамартин, туберин

Skapavets K.✉, Makarevich A., Guryanova I., Liubushkin A., Serafimovich A., Solntseva A., Dubovik E., Kiseleva A., Alshevskaya I.

Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Molecular Genetic Analysis of TSC1, TSC2 Genes in Patients with Tuberous Sclerosis in the Republic of Belarus: Experience of the Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, collection of data, processing, writing the text, conducting molecular genetic studies – Skapavets K.; editing, collection of data, processing of clinical data, writing the text – Makarevich A.; conducting molecular genetic studies, editing – Liubushkin A.; editing – Guryanova I.; Serafimovich A., Solntseva A.; collection of data – Dubovik E., Kiseleva A., Alshevskaya I.

Submitted: 07.10.2025

Accepted: 12.01.2026

Contacts: Skopovets@yandex.ru

Abstract

Purpose. To conduct a molecular genetic analysis of the TSC1 and TSC2 genes in pediatric patients with clinical features of tuberous sclerosis.

Materials and methods. The study included 14 patients with a clinical diagnosis of tuberous sclerosis who were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Republic of Belarus). Peripheral venous blood from 14 patients with clinical manifestations of tuberous sclerosis treated with the anticoagulant K2EDTA was used for the molecular genetic study. The blood was pre-processed to lyse red blood cells and obtain a whole leukocyte suspension. Genomic DNA was extracted from the resulting cell suspension using phenol-chloroform extraction. High-throughput sequencing was performed on a MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a commercial sequencing panel (G2M, India), which includes 83 genes.

Results. Allelic variants in the TSC1 and TSC2 genes were detected in 10 patients (71.42%). However, this does not exclude the possibility of large genetic rearrangements in the TSC1 and TSC2 genes in the remaining patients, which can only be verified using the multiplex sample-dependent amplification method. In 9 of 10 cases, alternative variants were



identified in the TSC2 gene, and only one patient had a genetic change in the TSC1 gene. Four patients with heterozygous deletions in the TSC2 gene demonstrated a more severe neurological phenotype associated with the occurrence of focal symptomatic epilepsy and generalized seizures.

Conclusion. Current research aims to improve diagnostic sensitivity, identify new genetic markers, and understand the mechanisms of mosaicism in tuberous sclerosis. Methods for the simultaneous analysis of gene expression and epigenetic changes are being developed, which may expand the possibilities of personalized medicine for tuberous sclerosis. Genotype-phenotypic correlations in tuberous sclerosis are important for disease prognosis and treatment selection.

Keywords: tuberous sclerosis, sequencing, diagnostics, gene, hamartin, tuberin

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (ТС) – это аутосомно-доминантное наследственное мульти-системное заболевание, характеризующееся возникновением доброкачественных опухолевидных образований (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, кожу, глаза, почки и сердце. Клинические проявления ТС могут возникать в любом возрасте, но чаще всего диагноз ставится в детском возрасте, обычно до 5 лет [1, 2].

По данным различных исследований, распространенность ТС составляет примерно 1 на 6000–10 000 новорожденных во всем мире [3]. Заболеваемость не зависит от пола, расы или этнической принадлежности, что подтверждается исследованиями в различных популяциях. В разных странах и регионах отмечаются незначительные вариации в частоте выявления, что связано скорее с уровнем диагностики и доступностью медицинской помощи, чем с истинной разницей в распространенности [4, 5].

Заболевание обусловлено генетическими нарушениями в двух основных генах: TSC1 [OMIM #191100] и TSC2 [OMIM #613254], которые кодируют белки гамартин и туберин соответственно. Эти белки участвуют в регуляции клеточного роста и пролиферации через путь mTOR.

Гены TSC1 (хромосома 9q34) и TSC2 (хромосома 16p13.3) являются основными генетическими маркерами заболевания. Аллельные варианты в TSC2 встречаются примерно в 60–70% случаев, а в TSC1 – в 20–30%. В 10–15% случаев генетические нарушения в этих генах не выявляются при использовании капиллярного секвенирования по Сэнгеру и метода высокопроизводительного секвенирования (NGS), что связано с возможными крупными генетическими нарушениями или соматической мозаичностью. Молекулярные исследования показывают, что альтернативные варианты в генах TSC1, TSC2 могут быть представлены как нуклеотидными заменами, так и делециями, вставками или другими сложными генетическими перестройками. Для молекулярно-генетической диагностики ТС применяются метод NGS, метод мультиплексной пробозависимой амплификации (MLPA), капиллярное секвенирование по Сэнгеру и др. NGS-секвенирование позволяет выявлять широкий спектр мутаций в TSC1 и TSC2 с высокой чувствительностью и специфичностью. Капиллярное секвенирование по Сэнгеру применяется для подтверждения генетических

нарушений, выявленных методом NGS, а также для анализа отдельных экзонов. MLPA используется для выявления крупных делеций и дупликаций, которые не всегда обнаруживаются при секвенировании. Анализ соматической мозаичности важен для пациентов с клиническими признаками ТС, но без выявленных герминальных клинически значимых вариантов [6, 7].

Ген TSC1 кодирует белок гамартин, содержит 23 экзона (hg38: g.9:132891348-132946874; NM_000368.5). Данный белок (~130 kDa) участвует в регуляции клеточного роста и взаимодействует с туберином (продуктом TSC2). Основные функциональные домены гамартина: N-концевой домен взаимодействия с белком (экзоны 4–8), домен взаимодействия с туберином (экзоны 17–21), TBCD7 (экзоны 22–23) и домен взаимодействия с HSP90 (экзон 23) [7]. По состоянию на сентябрь 2025 года в базе данных открытых вариаций LOVD перечислено 1442 уникальных варианта в гене TSC1 [8]. Варианты, приводящие к заболеванию, распространены по всей кодирующей области, за исключением экзона 23 [9].

Ген TSC2 состоит из 41 экзона, которые кодируют белок туберин длиной 1807 аминокислот (hg38: g.16:2047985-2089491; NM_000548.5). Функциональные домены включают N-концевой домен взаимодействия с гамартином (экзоны 1–23) и активирующий ГТФазу домен (GAP) (экзоны 35–40) [1, 8]. В отличие от TSC1, спектр генетических нарушений в TSC2 более разнообразен: наиболее распространены небольшие вставки/делеции (37,7%), за которыми следуют миссенс-варианты (25,7%), варианты сайта сплайсинга (16,6%) и крупные делеции (5,4%). У 2% процентов пациентов наблюдается делеция смежных генов TSC2 и PKD1, что приводит к сочетанию проявлений туберозного склероза и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек [10, 11].

Основные закономерности генотип-фенотипа. Туберозный склероз характеризуется высокой клинической гетерогенностью, что связано с разнообразием генетических нарушений в генах TSC1 и TSC2 и их влиянием на экспрессию белков гамартина и туберина, регулирующих путь mTOR. Изучение генотип-фенотипических корреляций помогает прогнозировать тяжесть заболевания и индивидуализировать подход к лечению.

Клинически значимые аллельные варианты в TSC1 обычно приводят к более мягкому течению заболевания, с менее выраженными неврологическими симптомами и более поздним началом проявлений. Патогенные варианты в TSC2 ассоциируются с более тяжелым фенотипом, включая раннее начало симптомов заболевания, более выраженные неврологические проявления (эпилепсия, умственная отсталость), а также более частое развитие почечных ангиомиолипом и легочных лейомиом [12–14]. Тип генетических нарушений (миссенс, нонсенс, делеции) влияет на фенотип: нонсенс-мутации и крупные делеции чаще ассоциируются с тяжелым течением, тогда как миссенс-мутации могут приводить к более вариабельным проявлениям [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести молекулярно-генетический анализ генов TSC1 и TSC2 у пациентов с клиническими признаками туберозного склероза.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 14 пациентов с клиническим диагнозом туберозного склероза, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовалась периферическая венозная кровь с антикоагулянтом К2ЭДТА. Кровь подвергалась первичной обработке для лизиса эритроцитов и получения цельной суспензии лейкоцитов. Из полученной суспензии клеток методом фенол-хлороформной экстракции выделялась геномная ДНК. Выполнение молекулярно-генетических исследований проводилось с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием коммерческой панели для секвенирования (G2M, Индия), включающей 83 гена. Биоинформатическая обработка данных проводилась с использованием алгоритмов BWA, GATK на основе генома человека GRCh37/hg19, для аннотации вариантов был применен ANNOVAR. Использовались минимальный порог в 20 прочтений и частота аллельных вариантов (VAF) >30%. Полученные в ходе секвенирования данные анализировались при помощи специализированного программного обеспечения IGV. Выявленные олигонуклеотидные отличия от референсной последовательности (GRCh37) сравнивали с публичными базами данных ENSEMBL, gnomAD (the Genome Aggregation Database), Varsome. Неописанные однонуклеотидные варианты анализировали с применением онлайн-программ предсказания патогенности PolyPhen2, MutationTaster, SIFT, Mutation assessor, PROVEAN, Varsome, ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Варианты неясного клинического значения, вероятно патогенные или патогенные варианты, обнаруженные с помощью NGS, подтверждались ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ имеющихся клинических данных позволил выделить 14 пациентов детского возраста, 8 мальчиков и 6 девочек, которые соответствовали клиническим критериям туберозного склероза. Возраст на момент включения в исследование варьировал от 3,8 года до 17 лет. Аллельные варианты в генах TSC1, TSC2 были выявлены у 10 пациентов (71,42%). В 9 из 10 случаев альтернативные варианты были выявлены в гене TSC2, и лишь у одного пациента генетическое изменение было в гене TSC1 (см. таблицу). Аллельные варианты были представлены 3 миссенс-вариантами (30%), 3 нонсенс-вариантами (30%), 4 делециями (40%). У 3 пациентов с клиническими признаками туберозного склероза не было выявлено никаких альтернативных референсной последовательности вариантов, у 1 пациента с помощью анализа вариаций числа копий (CNV-анализ) детектировалась гетерозиготная делеция всего гена TSC2, однако для подтверждения наличия данного генетического нарушения и поиска других крупных генетических перестроек необходима верификация методом MLPA.

Все генетические изменения были выявлены в различных регионах гена TSC2 (см. рисунок). Из 10 выявленных вариантов 7 были описаны ранее в литературных источниках.



Схема генетических нарушений в гене TSC2
Schematic diagram of genetic abnormalities in the TSC2 gene

Результаты генетической диагностики пациентов с туберозным склерозом
Results of genetic diagnosis of patients with tuberous sclerosis

Ген	ID-номер пациента	Генотип	Экзон	Запись альтернативного варианта по CDS	Запись альтернативного варианта по белку	dbSNP ID	Тип альтернативного варианта	Классификация альтернативного варианта
TSC2	1	гет	36	c.4646A>G	p.Tyr1549Cys	rs45517355	Миссенс	Вероятно патогенная
	2	гет	23	c.2586_2590del	p.Glu863ValfsTer18	–	Делеция	Вероятно патогенная
	3	гет	41	c.5238_5255del	p.His1746_Arg1751del	rs137854218	Делеция	Патогенная
	4	гет	11	c.1044del	p.Lys348AsnfsTer15	–	Делеция	Вероятно патогенная
	5	гет	39	c.5024C>T	p.Pro1675Leu	rs45483392	Миссенс	Патогенная
	6	гет	14	c.1565_1566delAC	p.His522ProfsTer66	rs1555502530	Делеция	Вероятно патогенная
	7	гет	17	c.1832G>A	p.Arg611Gln	rs28934872	Миссенс	Патогенная
	8	гет	15	c.1447G>T	p.Glu483Ter	rs397515297	Нонсенс	Патогенная
	9	гет	27	c.2974C>T	p.Gln992Ter	rs45438592	Нонсенс	Вероятно патогенная
TSC1	10	гет	10	c.973C>T	p.Gln325Ter	rs118203474	Нонсенс	Патогенная

У пациента 1 был выявлен гетерозиготный миссенс-вариант c.4646A>G (p.Tyr1549Cys), который в литературе ранее описан как патогенный / вероятно патогенный [15, 16]. Частота встречаемости альтернативного варианта в популяции неизвестна. Данный миссенс-вариант структурно находился в 36-м экзоне, что соответствует GAP-домену белка туберина. Это ключевой функциональный домен, обеспечивающий GTP-азную активность туберина, которая подавляет активность Rheb и, следовательно, путь mTORC1. Генетические нарушения в этом домене часто приводят к тяжелым формам туберозного склероза. Клинически у пациента с данным альтернативным вариантом наблюдались кисты и ангиомиолипомы почек, отмечались множественные пятна депигментации на коже, астроцитарные гамартозы сетчатки обоих глаз, диагностирована СЭГА левого бокового желудочка головного мозга, отмечалось нарушение психоречевого развития.



В исследуемой когорте пациентов также выявлены 3 нонсенс-мутации: две из них находились в 15-м и 27-м экзонах гена TSC2: с.1447G>T (p.Glu483Ter), с.2974C>T (p.Gln992Ter). Еще один нонсенс-вариант был выявлен в 10-м экзоне гена TSC1 с.973C>T и приводил к формированию преждевременного стоп-кодона (p.Gln325Ter). Все генетические нарушения классифицированы как патогенные / вероятно патогенные и описаны ранее в литературных источниках [17–19].

В 4 случаях в гене TSC2 были выявлены гетерозиготные делеции: с.2586_2590del (p.Glu863ValfsTer18), с.5238_5255del (p.His1746_Arg1751del), с.1044del (p.Lys348AsnfsTer15), с.1565_1566delAC (p.His522ProfsTer66). Однако в литературе упоминался лишь 1 вариант – с.5238_5255del [17]. Предполагается, что делеции в гене TSC2 ассоциированы с более тяжелым неврологическим фенотипом, включая более ранний дебют эпилептических приступов, более высокую частоту тяжелых форм эпилепсии, таких как инфантильные спазмы и резистентная к терапии эпилепсия, высокая вероятность множественных типов приступов (фокальные, генерализованные и др.). При этом ранняя и тяжелая эпилепсия часто сопровождается когнитивными нарушениями и задержками развития. У 3 пациентов в анамнезе также отмечались приступы фокальной симптоматической эпилепсии, у 1 (пациент 3) – генерализованные приступы судорог, нарушение психоречевого развития.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетический анализ генов TSC1 и TSC2 был выполнен 14 белорусским пациентам с клиническим диагнозом туберозного склероза. Аллельные варианты в генах TSC1, TSC2 методом секвенирования «нового поколения» были выявлены у 10 пациентов (71,42%). Однако это не исключает вероятности наличия крупных генетических перестроек в генах TSC1 и TSC2, которые возможно верифицировать лишь с применением метода MLPA. В 9 из 10 случаев альтернативные варианты были выявлены в гене TSC2: с.4646A>G (p.Tyr1549Cys), с.2586_2590del (p.Glu863ValfsTer18), с.5238_5255del (p.His1746_Arg1751del), с.1044del (p.Lys348AsnfsTer15), с.5024C>T (p.Pro1675Leu), с.1565_1566delAC (p.His522ProfsTer66), с.1832G>A (p.Arg611Gln), с.1447G>T (p.Glu483Ter), с.2974C>T (p.Gln992Ter), и лишь у одного пациента генетическое изменение было выявлено в гене TSC1 – с.973C>T (p.Gln325Ter). У 4 пациентов с гетерозиготными делециями в гене TSC2 отмечался более тяжелый неврологический фенотип, связанный с возникновением приступов фокальной симптоматической эпилепсии, генерализованными приступами судорог.

Таким образом, молекулярно-генетическая диагностика туберозного склероза позволяет подтвердить диагноз у пациентов с нечеткой клинической картиной, провести пренатальную диагностику и генетическое консультирование семей, определить прогноз заболевания.

Современные исследования направлены на улучшение чувствительности диагностики, выявление новых генетических маркеров и понимание механизмов мозаичности. Разрабатываются методы одновременного анализа экспрессии генов и эпигенетических изменений, что может расширить возможности персонализированной медицины при ТС. Генотип-фенотипические корреляции при туберозном склерозе имеют важное значение для прогнозирования течения заболевания и выбора терапии. Однако значительная вариабельность проявлений даже у пациентов с одинаковыми генетическими нарушениями указывает на роль дополнительных генетических и эпигенетических факторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 2013;49(4):243–254.
2. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., Bissler J., Darling T.N., de Vries P.J., Frost M.D., Fuchs Z., Gosnell E.S., Gupta N., Jansen A.C., Jóźwiak S., Kingswood J.C., Knilians T.K., McCormack F.X., Pounders A., Roberds S.L., Rodriguez-Buritica D.F., Roth J., Sampson J.R., Sparagana S., Thiele E.A., Weiner H.L., Wheless J.W., Towbin A.J., Krueger D.A., on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*. 2021. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011
3. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:125–127.
4. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243–254.
5. Ebrahimi-Fakhari D., et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):117.
6. Cheadle J.P., Reeve P.R., Sampson J.R., Kwiatkowski D.J. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet*. 2000;107:97–114.
7. Marom D. Genetics of tuberous sclerosis complex: an update. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2489–2496. doi: 10.1007/s00381-020-04726-z
8. All genes – Global Variome shared LOVD [Electronic resource]. Available at: <http://chromium.lovd.nl/LOVD2/TSC/home.php> (accessed 19.09.2025).
9. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., Au K.S. *Tuberous Sclerosis Complex*. 1999 Jul 13 [updated 2024 Aug 1]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzazadeh G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301399.
10. Rosengren T., Nanhoe S., de Almeida L.G.D., Schönewolf-Greulich B., Larsen L.J., Hey C.A.B., Dunø M., Ek J., Risom L., Nellist M., et al. Mutational Analysis of TSC1 and TSC2 in Danish Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Sci. Rep*. 2020;10:9909. doi: 10.1038/s41598-020-66588-4
11. Hoogeveen-Westerveld M., Kkong R., Povey S., Mayer K., Lannoy N., Elmslie F., Bebin M., Dies K., Thompson C., Sparagana S.P., et al. Functional Assessment of TSC2 Variants Identified in Individuals with Tuberous Sclerosis Complex. *Hum. Mutat*. 2013;34:167–175.
12. Ding Y., Wang J., Zhou S., Zhou Y., Zhang L., Yu L., Wang Y. Genotype and Phenotype Analysis of Chinese Children With Tuberous Sclerosis Complex: A Pediatric Cohort Study. *Front. Genet*. 2020;11:204. doi: 10.3389/fgene.2020.00204
13. Au K.S., Williams A.T., Roach E.S., Batchelor L., Sparagana S.P., Delgado M.R., Wheless J.W., Baumgartner J.E., Roa B.B., Wilson C.M., et al. Genotype/Phenotype Correlation in 325 Individuals Referred for a Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in the United States. *Genet. Med*. 2007;9:88–100. doi: 10.1097/GIM.0b013e31803068c7
14. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A., Zonnenberg B., Verhoef S., Halley D., van den Ouweland A. Mutational Analysis of the TSC1 and TSC2 Genes in a Diagnostic Setting: Genotype–Phenotype Correlations and Comparison of Diagnostic DNA Techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur. J. Hum. Genet*. 2005;13:731–741. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201402
15. Mowrey K., Northrup H., Rougeau P., Hashmi S.S., Krueger D.A., EbrahimiFakhari D., et al. Frequency, progression, and current management: report of 16 new cases of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in tuberous sclerosis complex and comparison with previous reports. *Front Neurol*. 2021;12:627672.
16. Yu T., He Y., Li N., Zhou Y., Wang Z., Fu Q., Wang J., Wang J. Novel TSC1 and TSC2 gene mutations in Chinese patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:104–108. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.01.015. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28178598.
17. Dufner-Almeida L.G., Cardozo L.F.M., Schwind M.R., Carvalho D., Almeida J.P.G., Cappellano A.M., Alegria T.G.P., Nanhoe S., Nellist M., Passos-Bueno M.R., Chiavegatto S., Silva N.S., Rosemberg S., Pereira A.P.A., Antoniuk S.A., Haddad L.A. Molecular and Functional Assessment of TSC1 and TSC2 in Individuals with Tuberous Sclerosis Complex. *Genes (Basel)*. 2024;15(11):1432. doi: 10.3390/genes15111432
18. Adib E., Klonowska K., Giannikou K., Do K.T., Pruitt-Thompson S., Bhushan K., Milstein M.I., Hedglin J., Kargus K.E., Sholl L.M., Tsuji J., Hyman D.M., Sisk A., Shapiro G.I., Vargas H.A., Harding J.J., Voss M.H., Iyer G., Kwiatkowski D.J. Phase II Clinical Trial of Everolimus in a Pan-Cancer Cohort of Patients with mTOR Pathway Alterations. *Clin Cancer Res*. 2021;27(14):3845–3853. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4548
19. Rosset C., Vairo F., Bandeira I.C., Correia R.L., de Goes F.V., da Silva R.T.B., Bueno L.S.M., de Miranda Gomes M.C.S., Galvão H.C.R., Neri J.J.C.F., Achatz M.L., Netto C.B.O., Ashton-Prolla P. Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185713. doi: 10.1371/journal.pone.0185713



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.002>



Мамедова Н.А.✉, Исмаилзаде Р.С., Алескерова Г.А., Насирли А., Гасымова З.В.
Детская клиника Национального центра онкологии, Баку, Азербайджан

Применение бевацизумаба у детей с опухолями головного мозга: опыт одного центра

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 08.10.2025

Принята: 18.01.2026

Контакты: Naila2107@mail.ru

Резюме

Введение. Опухоли головного мозга (ОГМ) у детей являются одними из наиболее распространенных солидных новообразований в детском возрасте, характеризующихся высокой степенью гетерогенности, агрессивным клиническим течением и значительным влиянием на качество жизни. Несмотря на достижения в хирургическом лечении, лучевой и химиотерапии, у значительной части пациентов выявляется рецидив заболевания либо формируется рефрактерность опухоли к терапии.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибитора ангиогенеза (бевацизумаба) в комплексной терапии ОГМ у детей.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 15 пациентов в возрасте от 4 до 12 лет с подтвержденным диагнозом «медуллобластома», «эпендимома» и «глиома» высокой и низкой степени злокачественности, проходивших лечение в Детской клинике Национального центра онкологии Азербайджанской Республики в течение 2024 г. Пациентам проводилась таргетная терапия бевацизумабом в дозе 7,5 мг/кг каждые 14 дней. Динамика заболевания оценивалась с помощью МРТ каждые 2 месяца, побочные эффекты фиксировались в соответствии с критериями токсичности [1].

Результаты. У 66,7% пациентов отмечена частичная регрессия опухоли, у 33,3% – стабилизация процесса. Средняя продолжительность положительного эффекта составила 6 месяцев. Отмечались побочные эффекты в виде артериальной гипертензии, нейтропении и тромбоцитопении, не потребовавшие отмены терапии.

Заключение. Бевацизумаб продемонстрировал клиническую эффективность и приемлемый профиль безопасности при лечении ОГМ у детей. Необходимы дальнейшие перспективные исследования с включением контрольных групп для верификации полученных результатов.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, дети, антиангиогенная таргетная терапия (бевацизумаб), медуллобластома, эпендимома, глиома

Mamedova N.✉, Ismailzade R., Aleskerova G., Nasirli A., Gasimova Z.
Children's Clinic of the National Center of Oncology of the Republic of Azerbaijan,
Baku, Azerbaijan

Use of Bevacizumab in Children with Brain Tumors: Experience of One Center

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 08.10.2025

Accepted: 18.01.2026

Contacts: Naila2107@mail.ru

Abstract

Introduction. Pediatric brain tumors (PBTs) are among the most common solid neoplasms in childhood and are characterized by marked heterogeneity, aggressive clinical behavior, and significant impact on quality of life. Despite advances in surgical resection, radiation therapy, and chemotherapy, a substantial proportion of cases relapse or become refractory to standard treatments.

Purpose. To evaluate the efficacy and safety of bevacizumab, an angiogenesis inhibitor, as part of the multimodal treatment strategy for pediatric brain tumors.

Materials and methods. A retrospective study was conducted at the Pediatric Clinic of the National Oncology Center of the Republic of Azerbaijan in 2024. Fifteen patients aged 4 to 12 years with histologically confirmed diagnoses of medulloblastoma, ependymoma, or high/low-grade gliomas received bevacizumab at a dose of 7.5 mg/kg every 14 days. Tumor dynamics were assessed via MRI every two months.

Results. A partial response was observed in 66.7% of patients, while 33.3% demonstrated disease stabilization. The mean duration of clinical benefit was 6 months. Adverse effects included mild arterial hypertension, neutropenia, and transient thrombocytopenia, none of which required discontinuation of therapy.

Conclusion. Bevacizumab showed clinical efficacy and an acceptable safety profile in the treatment of pediatric brain tumors. Further prospective studies involving control groups are necessary to confirm these findings and to optimize combination therapy strategies.

Keywords: pediatric brain tumors, children, angiogenesis targeted therapy (bevacizumab), medulloblastoma, ependymoma, glioma

■ ВВЕДЕНИЕ

Опухоли головного мозга (ОГМ) занимают второе место по распространенности среди всех онкологических заболеваний у детей и являются ведущей причиной смертности от солидных опухолей в педиатрической практике. В структуре заболеваемости наиболее часто встречаются медуллобластома, глиома различной степени злокачественности и эпендимома. Несмотря на прогресс в методах нейрохирургии, лучевой терапии и химиотерапии, выживаемость пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами заболевания остается низкой.



Одним из ключевых факторов, участвующих в прогрессии ОГМ, является ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов, необходимый для роста и инвазии опухоли. Бевацизумаб, рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF) [2], был разработан как средство ингибирования ангиогенеза. Его эффективность доказана при лечении различных злокачественных опухолей у взрослых, включая глиобластому [3]. Однако данные о применении препарата в педиатрической онкологии остаются ограниченными, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения его терапевтического потенциала у детей.

Настоящая работа посвящена анализу клинической эффективности и переносимости бевацизумаба при лечении различных форм ОГМ у детей в детской онкологической клинике.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное исследование проведено на базе Детской клиники Национального центра онкологии Азербайджанской Республики в период с января по декабрь 2024 г. В него были включены данные 15 пациентов детского возраста с верифицированными опухолями головного мозга, получавших терапию бевацизумабом в условиях стационара. Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 4 до 12 лет. Средний возраст пациентов – $8,1 \pm 2,6$ года. Соотношение полов составило 1,14:1 в пользу мальчиков; 8 (53,3%) мальчиков и 7 (46,7%) девочек. У 6 (40,0%) пациентов была диагностирована медуллобластома, у 4 (26,7%) – эпендимома, у 3 (20,0%) – глиома высокой степени злокачественности и у 2 (13,3%) – глиома низкой степени злокачественности (см. таблицу).

Критериями включения служили: наличие гистологически подтвержденного диагноза «медуллобластома», «эпендимома» или «глиома» (высокой либо низкой степени злокачественности), наличие остаточной опухоли, отсутствие удовлетворительного эффекта от ранее проведенной стандартной терапии, а также наличие как минимум 1 контрольного магнитно-резонансного исследования головного мозга до и после начала терапии. Из рассмотрения исключались случаи с отсутствием динамического наблюдения или неполной клинической документацией.

Препарат бевацизумаб (Avastin®, Genentech/Roche) вводился внутривенно капельно в дозировке 7,5 мг/кг массы тела с интервалом в 14 суток. Общая длительность терапии варьировала от 2 до 8 инфузий в зависимости от индивидуальной переносимости и клинико-радиологической динамики. Сопутствующая терапия включала симптоматические и поддерживающие мероприятия, соответствующие стандартам педиатрической онкологической практики.

Всем пациентам бевацизумаб вводился в дозировке 7,5 мг/кг внутривенно каждые 14 дней. Медиана числа проведенных курсов составила 6. Продолжительность наблюдения за пациентами после начала терапии варьировалась от 3 до 9 месяцев.

Оценка эффективности проводилась по результатам серийных МРТ-исследований с контрастным усилением, выполнявшихся каждые 8 недель. Анализировались изменения объема опухоли, характер контрастирования, признаки инвазии, наличие перифокального отека и внутричерепной гипертензии. Отдельно анализировались клинические параметры: динамика неврологического статуса, жалобы, потребность в кортикостероидах и уровень активности ребенка.

**Клинико-демографическая характеристика пациентов
Clinical and demographic characteristics of patients**

Параметр	Значение
Средний возраст (лет)	8,1±2,6
Пол: мальчики девочки	8 (53,3%) 7 (46,7%)
Медуллобластома	6 (40%)
Эпендимома	4 (26,7%)
Глиома высокой степени злокачественности	3 (20%)
Глиома низкой степени злокачественности	2 (13,3%)
Медиана числа курсов бевацизумаба	6 (диапазон 2–8)
Сопутствующая терапия	Симптоматическая (100%)

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании регистрации побочных эффектов. Особое внимание уделялось гематологическим изменениям, артериальной гипертензии, симптомам тромбозов и признакам протеинурии. Все данные о нежелательных явлениях фиксировались в индивидуальных историях болезни и анализировались в динамике.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Объективная оценка ответа на проводимое лечение осуществлялась на основании серийных МРТ-исследований с контрастным усилением, выполнявшихся каждые 8 недель, с сопоставлением объемов опухолевого очага. У 10 пациентов (66,7%) зафиксировано достоверное уменьшение размеров опухоли. Среднее относительное уменьшение объема опухоли в данной группе составило 32% (от 19 до 61%). У 5 пациентов (33,3%) отмечено отсутствие дальнейшего прогрессирования с признаками стабилизации заболевания, что расценивалось как клинически значимый контроль опухолевого роста (рис. 1).

Временной интервал от начала терапии до достижения максимального зарегистрированного эффекта варьировал от 6 до 14 недель. Медиана продолжительности сохраняемого ответа (частичный регресс или стабилизация) составила 6 месяцев. Ни у одного пациента не было зарегистрировано раннего прогрессирования опухолевого процесса в течение первых 12 недель терапии.

Клиническое состояние большинства пациентов на фоне терапии характеризовалось улучшением общего самочувствия, регрессом неврологических симптомов (включая снижение частоты головных болей и выраженности атаксии), а также повышением уровня повседневной активности.

Осложнения на фоне терапии были зарегистрированы у 6 пациентов, что соответствует 40% исследуемой группы. Наиболее часто встречалась артериальная гипертензия I–II степени, отмеченная у 3 детей (20%), успешно купированная антигипертензивной терапией. В 2 случаях (13,3%) развивалась нейтропения II степени, не требовавшая отмены лечения, и в 1 случае (6,7%) – транзиторная тромбоцитопения, не сопровождавшаяся клинически значимыми проявлениями. Прекращения терапии из-за токсичности или жизнеугрожающих осложнений не наблюдалось (рис. 2).

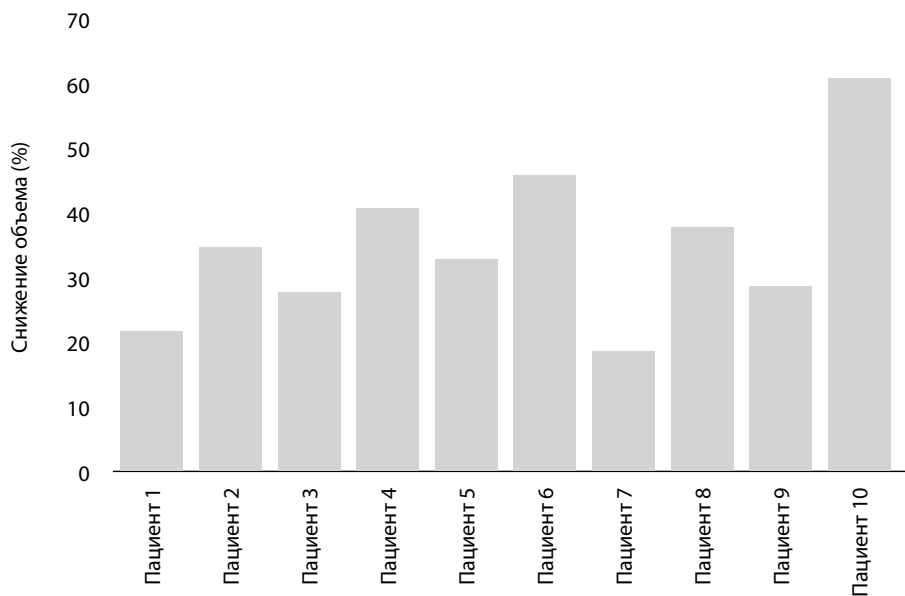


Рис. 1. Процентное снижение объема опухоли у всех пациентов с частичным ответом на терапию
Fig. 1. Percentage reduction in tumor volume in all patients with a partial response to therapy

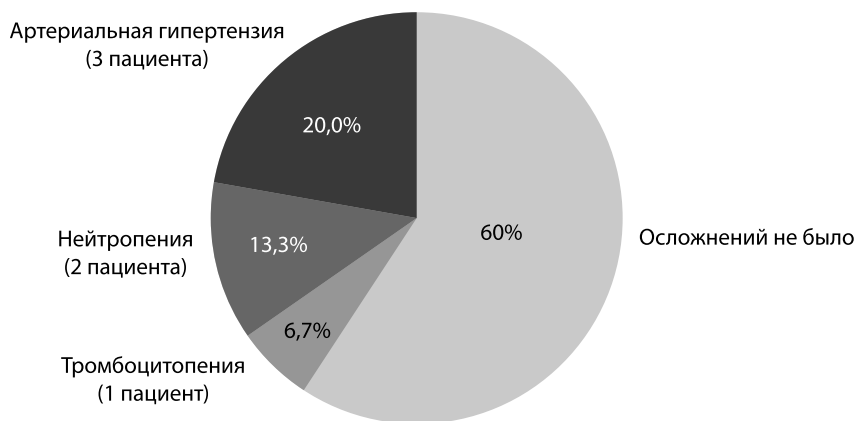


Рис. 2. Наблюдаемые побочные эффекты на фоне терапии бевацизумабом
Fig. 2. Observed side effects during bevacizumab therapy

Таким образом, терапия бевацизумабом в представленной педиатрической когорте продемонстрировала как клиническую эффективность, выражающуюся в уменьшении размеров опухоли или стабилизации процесса, так и удовлетворительный профиль безопасности, позволяющий продолжать лечение в запланированном объеме (рис. 1, 2).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности и приемлемом уровне безопасности применения бевацизумаба у детей с различными гистологическими типами опухолей головного мозга, включая высокозлокачественные формы. Частота достижения частичного ответа в исследуемой когорте составила 66,7%, а стабилизация опухолевого процесса – 33,3%, что в совокупности демонстрирует значительный процент контроля над заболеванием (100%) на фоне проведения таргетной терапии.

Результаты настоящего наблюдения согласуются с данными, представленными в ряде международных исследований. В частности, по данным мультицентрового исследования Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) [4], бевацизумаб в составе комбинированной терапии при высокозлокачественных глиомах демонстрировал частоту объективного ответа порядка 44% с медианой времени до прогрессирования около 6 месяцев [4]. В другом исследовании у пациентов с рецидивирующей эпендимомой и медуллобластомой [5] бевацизумаб приводил к стабилизации заболевания более чем у половины.

С клинической точки зрения наиболее значимым является факт достижения регрессии опухоли у всех пациентов, включенных в настоящее исследование, при отсутствии случаев раннего прогрессирования. Это обстоятельство особенно важно в контексте лечения рефрактерных и рецидивирующих форм, где стандартные схемы оказываются недостаточно эффективными и сопряжены с выраженной токсичностью.

Ключевым механизмом действия бевацизумаба является блокада VEGF, что приводит к подавлению ангиогенеза и снижению проницаемости сосудов, сопровождающемуся уменьшением перифокального отека, снижением внутричерепного давления и улучшением неврологической симптоматики [2]. В клинической практике это подтверждается наблюдавшимся улучшением общего состояния, уменьшением частоты головных болей и регрессом очаговой неврологической симптоматики у большинства пациентов.

Профиль безопасности бевацизумаба в исследуемой выборке оказался сопоставим с ранее опубликованными данными. Относительно низкая частота и легкая степень зарегистрированных побочных эффектов (в основном артериальная гипертензия и гематологическая токсичность) позволяют рассматривать препарат как приемлемый с точки зрения переносимости в педиатрической практике. Важно подчеркнуть, что терапия не была прервана ни в одном случае, что свидетельствует о возможности амбулаторного контроля за безопасностью терапии.

Однако следует отметить и ряд ограничений настоящего исследования. Во-первых, ретроспективный дизайн и ограниченное число пациентов не позволяют сделать обобщающих выводов о достоверной эффективности терапии. Во-вторых, отсутствие контрольной группы и рандомизации ограничивает возможности статистического сопоставления с другими режимами лечения. В-третьих, длительность наблюдения после завершения терапии не позволяет оценить отдаленные эффекты и выживаемость без прогрессирования.

Тем не менее представленные данные подтверждают рациональность включения бевацизумаба в состав индивидуализированных схем лечения опухолей головного



мозга у детей, особенно в случае прогрессирующего или резистентного течения заболевания. Перспективным направлением видится проведение проспективных рандомизированных исследований с включением биомаркеров ангиогенеза и нейровизуализационных критериев раннего ответа на терапию.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services. 2017.
2. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):391–400.
3. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–1251.
4. Packer RJ, Jakacki R, Horn M, et al. Objective response of recurrent medulloblastoma to bevacizumab and irinotecan. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(7):791–795.
5. Vassal G, Massimino M, Brahimi M, et al. Targeted therapy in pediatric oncology. *Cancer Treat Rev.* 2016;41(2):139–152.



Heba Jassam¹, Wijdan Nazar Ibraheim¹, Mazin Hawaz²

¹ College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

² Al-Sadder Teaching Hospital, and Private Hospitals, Basra Oncology Center, Basrah Health Directorate, Ministry of Health, Basrah, Iraq

Gene Expression Profiling of FOXC1 and MMP-7 in Breast Cancer and Fibroadenoma in Basrah – South Iraq: A Comparative Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hiba Jassam – conceptualization, data collection, conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, software, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Wijdan Ibraheim – conceptualization, data curation, investigation, methodology, visualization, writing – original draft and writing review & editing; Mazin Hawaz – conceptualization, data curation, investigation, methodology, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing.
The article is published in author's edition.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 17.10.2025

Contacts: wijdan.ibraheim@uobasrah.edu.iq

Abstract

Introduction. Globally, Breast cancer (BC) continues to be a predominant factor in cancer-related fatalities worldwide, and metastases drastically lower patient survival rates. Both matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and forkhead box C1 (FOXC1) are recognized as critical modulators of tumor invasion and dissemination.

Purpose. This research aimed to evaluate and compare the transcriptional activity of MMP-7 and FOXC1 across different breast lesion types in the tissue of patients with fibroadenoma and BC in Basrah, South Iraq.

Materials and methods. Between January 2024 and January 2025, 23 fibroadenoma samples and 37 BC tissue biopsies were gathered for a comparative analysis. Using β -actin as an internal control, FOXC1 and MMP-7. The level of gene transcription was evaluated employing quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) methodology. To ascertain the significance of expression differences across groups, statistical analysis was conducted.

Results. In this study the Patients with fibroadenoma had an average age of 35.3 years, but those with BC had an average age of 45. Compared to fibroadenoma, BC tissues exhibited considerably higher levels of FOXC1 expression (2.6-fold increase, $p < 0.05$). Additionally, samples of BC had significantly higher MMP-7 expression, which was 4.4 times higher than that of fibroadenoma ($p < 0.05$). Because of the small sample size, there was no discernible correlation between MMP-7 expression and tumor grade.

Conclusions. When compared to benign fibroadenoma, both FOXC1 and MMP-7 are markedly elevated in BC, demonstrating their significance as molecular indicators and potential intervention points in oncology. These results emphasize the significance of FOXC1 and MMP-7 in tumor growth and aid in the molecular characterization of BC in the Basrah community. It is advised that these biomarkers be validated and their clinical value investigated in larger cohort studies.

Keywords: FOXC1, BC, fibroadenoma, MMP-7, qPCR



Хеба Джассам¹, Видждан Назар Ибрахейм¹, Мазин Хаваз²

¹ Медицинский колледж, Университет Басры, Басра, Ирак

² Учебная больница Аль-Саддер и частные больницы, Онкологический центр Басры, Управление здравоохранения Басры, Министерство здравоохранения, Басра, Ирак

Профилирование экспрессии генов FOXC1 и MMP-7 при раке молочной железы и фиброаденоме в Басре, Южный Ирак: сравнительное исследование

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хеба Джассам – концептуализация, сбор данных, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, программное обеспечение, визуализация, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; Видждан Ибрахейм – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, визуализация, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; Мазин Хаваз – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, проверка достоверности, визуализация, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование.

Подана: 11.08.2025

Принята: 17.10.2025

Контакты: wijdan.ibraheim@uobasrah.edu.iq

Резюме

Введение. Во всем мире рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди онкологической смертности, а метастазы значительно снижают показатели выживаемости пациентов. Матриксная металлопротеиназа-7 (ММП-7) и фактор транскрипции FOXC1 (FOXC1) признаны критически важными модуляторами инвазии и распространения опухоли.

Цель. Данное исследование направлено на оценку и сравнение транскрипционной активности ММП-7 и FOXC1 в тканях при различных типах поражений молочной железы у пациентов с фиброаденомой и РМЖ в Басре, Южный Ирак.

Материалы и методы. В период с января 2024 г. по январь 2025 г. для сравнительного анализа были собраны 23 образца фиброаденомы и 37 биопсий тканей при РМЖ. В качестве внутреннего контроля использовался β -актин, а уровень транскрипции генов FOXC1 и ММП-7 оценивался с помощью количественной ПЦР в реальном времени (qPCR). Для определения значимости различий в экспрессии между группами был проведен статистический анализ.

Результаты. В данном исследовании средний возраст пациентов с фиброаденомой составил 35,3 года, а пациентов с раком молочной железы – 45 лет. По сравнению с фиброаденомой, ткани РМЖ демонстрировали значительно более высокий уровень экспрессии FOXC1 (увеличение в 2,6 раза, $p < 0,05$). Кроме того, образцы РМЖ имели значительно более высокую экспрессию ММП-7, которая была в 4,4 раза выше, чем при фиброаденоме ($p < 0,05$). Из-за небольшого размера выборки не было выявлено заметной корреляции между экспрессией ММП-7 и степенью злокачественности опухоли.

Выводы. По сравнению с доброкачественной фиброаденомой, уровни FOXC1 и ММП-7 значительно повышены при РМЖ, что демонстрирует их значимость в качестве молекулярных индикаторов и потенциальных точек воздействия в онкологии.

Эти результаты подчеркивают значимость FOXC1 и ММП-7 при росте опухоли и помогают в молекулярной характеристике РМЖ в сообществе Басры. Рекомендуется провести валидацию этих биомаркеров и исследовать их клиническую ценность в более крупных когортных исследованиях.

Ключевые слова: FOXC1, рак молочной железы, фиброаденома, ММП-7, qPCR

■ INTRODUCTION

Globally, BC remains a predominant contributor to cancer-associated deaths, with metastasis being the primary driver of poor clinical outcomes [1, 2]. Distant metastases drastically lower five-year survival rates to about 27%, despite early-stage BC having very favorable survival rates. In order to improve patient outcomes by early detection, risk stratification, and focused treatment approaches, it is imperative to comprehend the molecular pathways behind metastatic development [3].

Tumor cell invasion, intravasation into circulation, survival in the bloodstream, extravasation at distant sites, and development of new tumors are all steps in the intricate, multi-step metastatic cascade. Complex molecular networks that include inflammatory mediators, proteolytic enzymes, and transcription factors coordinate this process [4, 5].

Forkhead box C1 (FOXC1) has been recognized as a pivotal molecular factor implicated in the metastatic behavior of breast carcinoma. It actively promotes the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), a fundamental biological process that enhances the invasive and migratory properties of malignant cells [6]. Mechanistically, FOXC1 suppresses epithelial markers while activating transcriptional programs that improve cell motility, invasion, and resistance to apoptosis [7, 8]. According to clinical research, individuals with BC who have higher levels of FOXC1 expression had worse prognoses, a higher risk of metastases, and a shorter disease-free life. Moreover, basal-like breast tumors, which tend to be more aggressive and have fewer treatment choices, are linked to FOXC1 expression [6, 9, 10]. Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) is essential for the development of BC because it breaks down extracellular matrix elements and promotes tumor cell invasion. In contrast to other MMPs, MMP-7 cleaves a variety of matrix proteins, such as collagen IV, laminin, and fibronectin, demonstrating a rather broad substrate specificity [11, 12]. In addition to degrading the matrix, MMP-7 processes growth factors and cell surface proteins to activate pro-metastatic signaling pathways. In BC, enhanced expression of MMP-7 has been associated with poor clinical outcomes, lymph node metastases, and enhanced invasiveness [13]. The enzyme is a desirable biomarker for determining metastatic risk because of its simultaneous involvement in both distant metastasis and local invasion [14].

Accordingly, this study seeks to investigate the relationship between MMP-7 and FOXC1 gene expression across different stages of BC and to compare these patterns with those observed in fibroadenoma cases.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design

A total of 37 breast tissue biopsies were collected from patients diagnosed with BC prior to receiving any treatment, during the period from January 2024 to January 2025.



For comparison, 23 breast tissue biopsies were also obtained from patients diagnosed with fibroadenoma within the same timeframe.

Inclusion criteria

1. Patients with newly diagnosed primary BC (Not receiving any treatment yet).
2. Patients with Fibroadenoma.

Exclusion criteria

1. Recurrent or metastasis BC.
2. Other malignancy.
3. Autoimmune disease.

Data Collection

After crossing data from the center with the hospital laboratory data the researcher followed the confirmed cases by obtaining information from their related files. Data is transported from each patient file into a prepared paper form (questionnaire) that was prepared by the researcher and included the following:

1. Patients demographic data of Age, Parity and body mass index.
2. Past medical history: history of associated comorbidities including: hypertension, diabetes, ischemic heart disease, thyroid disease, and others.

All samples were handled under standardized conditions as in Tuama et al. [15] and applied immediately in a tube contain RNA later solution to ensure tissue integrity for subsequent analyses. Utilizing the Vivantis Technologies Sdn Bhd kit (Malaysia). Total ribonucleic acid was purified from fresh biological tissue samples and FFPE followed the instructions manuals by the manufacturer. Using the 5x RT Master Mix supplied by Tinzyme Co., Limited (China), the synthesis of cDNA was performed on the isolated RNA samples in the manner described by the manufactures. To determine the expression levels of the FOXC1 and MMP7 genes, Quantitative real-time PCR utilizing SYBR Green dye was employed to amplify the synthesized cDNA. using forward and reverse primers specific to a gene (for both target genes) as Kong, et al. [16] β -actin, a housekeeping gene, served as an internal regulator for normalization. All reagents were supplied by Macrogen Company. The program for the amplification of the genes of interest included in the current study as follow: Denaturation at 95 °C, Annealing 60 °C for sixty second, then extension at 72 °C for sixty second with 40 rounds. The Ct evaluations for each target gene (FOXC1 and MMP7) as well as for the housekeeping gene (β -actin), were performed.

■ RESULTS

The observations reported in this study regarding the age of the participants displayed that the mean age of BC group (BC is 45 (27–76) year and the mean age of patients with fibroadenoma (FA) is 35.3 (16–51) years. Regarding the BC group 20 patients within grade II (54.1%) while the remaining 17 diagnosed with grade III 45.9%.

Demonstrated that FOXC1 expression levels were significantly higher in BC samples when compared with FA specimens ($P < 0.05$) as in figure 1A. The FOXC1 gene expression in BC is 2.6 times higher than in group of FA, indicating a significant upregulation in BC patients ($P < 0.05$), (Figure 1B). SYBR green and MMP-7-specific primers were utilized to comparatively evaluate the gene expression of MMP-7, which is implicated in numerous

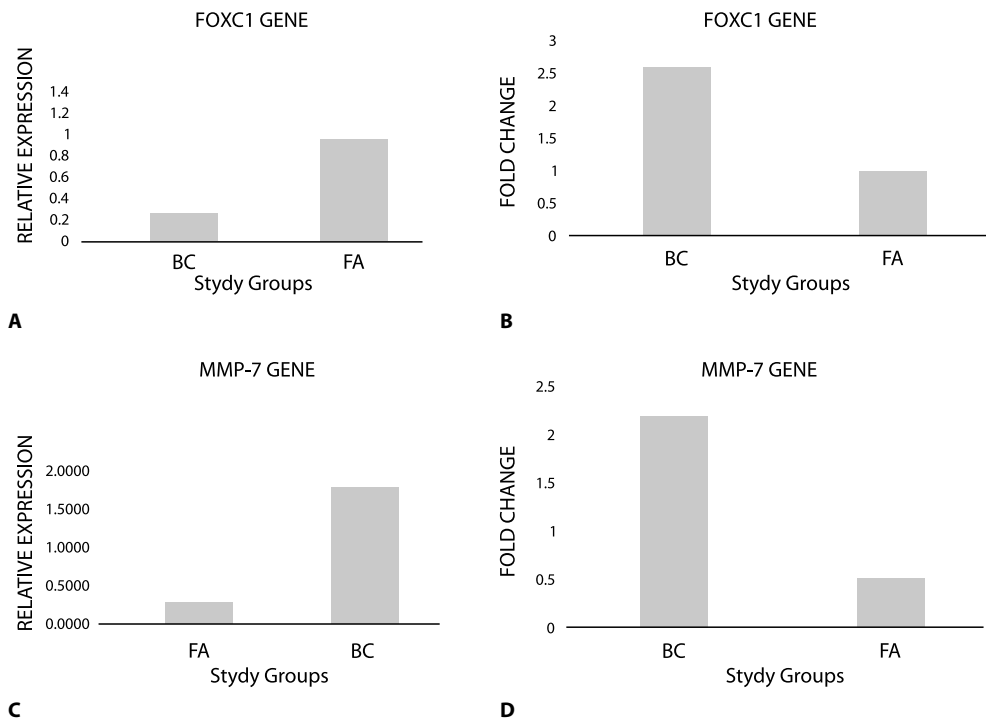


Fig. 1. A – The expression level of FOXC1 in both BC and FA samples; B – Fold change analysis of FOXC1; C – The expression level of MMP-7 in both BC and FA samples; D – Fold change analysis of MMP-7

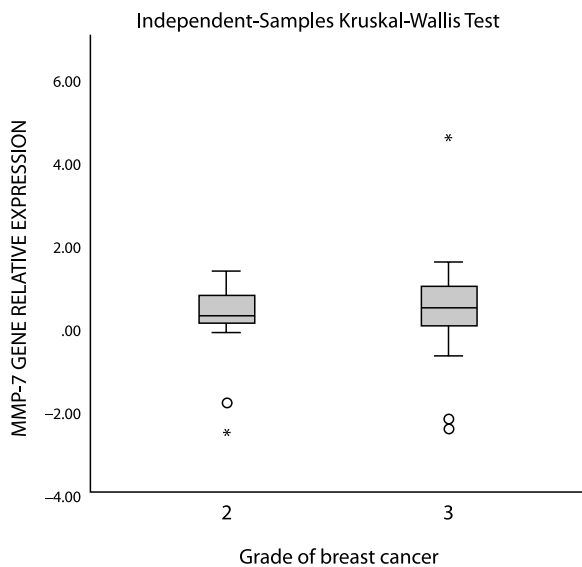


Fig. 2. The association of MMP-7 gene expression with the grade of BC



diseases. The findings demonstrated that MMP-7 expression was markedly elevated in BC cases compared to fibroadenoma samples, after deducting the housekeeping gene signal as in Figure 1C. Significant elevation of the MMP-7 gene in malignant breast tissue is indicated by the about 4.4-fold increase in MMP-7 gene expression in BC as opposed to fibroadenoma (FA) (Figure 1D).

MMP-7 overexpression demonstrates a close association with the aggressiveness and development of tumors (Figure 2).

■ DISCUSSION

BC is regarded as a common malignancy among all other cancer kinds worldwide [17]. The current study reported that females with BC had marked upregulation in the expression of FOXC1 gene than those had fibroadenoma, this in agreement with Elian et al. [18] and Wang et al. [19]. According to Elian et al. [18], members of the FOX family are strongly associated with carcinogenesis, and some FOXC protein members have a significant influence on the development and therapeutic resistance of malignancies.

The initial evidence highlighting the functional role and prognostic significance of FOXC1 in malignancy was first introduced in BC research in 2010 [6]. Subsequent findings have established that elevated FOXC1 expression, whether at the transcript or protein level, serves as a statistically independent indicator of reduced survival rates and increased risk of metastasis. Multiple studies have since substantiated the prognostic utility of FOXC1 as a reliable marker for predicting adverse clinical outcomes [20].

According to earlier research's patients with subtype that associated with the poorest prognosis in breast malignancies, basal-like BC (BLBC), could be reliably identified by their expression of FOXC1. Research has demonstrated that BLBC is a "hidden" diagnosis that is not limited to triple negative breast tumors (TNBCs) and can occur regardless of receptor profile status [6, 21].

Aggressive metastatic cancer characteristics are significantly influenced by FOXC1. FOXC1 has surfaced as a potential master regulator and marker for BC [21]. Patients with bigger tumors and FOXC1 expression were more likely to experience distant metastases or local recurrence, according to [22].

Among patients without lymph node involvement, elevated FOXC1 expression correlated with an increased occurrence of pulmonary and cerebral metastases, as well as a reduction in metastasis-free survival [9].

Matrix metalloproteinases (MMPs) comprise a group of zinc-dependent proteolytic enzymes that facilitate the degradation of the extracellular matrix (ECM) and basal membrane constituents. Normal processes like tissue remodeling throughout development depend on MMPs, but they can promote pathologic states like tumor invasion and metastasis [23].

Fibroadenomas, on the other hand, are benign fibroepithelial tumors that typically exhibit low proliferative activity and lack the aggressive behavior linked to FOXC1 overexpression in malignancies [24–26].

Studies of the gene expression of fibroepithelial tumors, such as fibroadenomas, show that their molecular profiles are very different from those of malignant tumors, and that indicators such as FOXC1 have not been linked to the prognosis or progression of these tumors. Furthermore, FOXC1's function as a predictive biomarker in this benign setting is unknown, and fibroadenomas often do not significantly raise the risk of BC, with the exception of extremely uncommon complex instances [9, 24].

MMP expression is typically relatively low under normal circumstances, Elevated levels of matrix metalloproteinases (MMPs) have been observed across multiple cancer types and are linked to enhanced tumor growth and cellular proliferation [25, 26].

This research investigated the expression levels of the MMP-7 gene in individuals diagnosed with BC. was significantly higher as compare with fibroadenoma $p < 0.05$, but no significant association with the grade of tumor due to small sample size.

Many investigations have consistently found that BC cells and tissues have elevated MMP-7 expression. The aggressive form of the illness is closely associated with this overexpression [27].

In almost all solid cancers, Elevated matrix metalloproteinase expression has been associated with reduced overall survival. Research has also demonstrated a strong correlation between increased MMP expression and tumor aggressiveness. For instance, elevated levels of several MMPs, including MMP 7, have been linked to distant metastases from BC [28].

Research has demonstrated that the proliferation and spread of tumor cells may be effectively suppressed through downregulating MMP-7. Additionally, it has been demonstrated that lowering MMP-7 elevated level of apoptosis, which restores a vital process for eradicating malignant cells, and decreases drug resistance, which makes cancer cells more vulnerable to traditional chemotherapies [29, 30].

Future treatment plans are more likely to include combination techniques due to the complexity of BC and its propensity to become resistant to single treatments. By enabling lower doses of individual drugs, integrating MMP-7 inhibitors with currently available targeted treatments, chemotherapy, or immunotherapy may provide synergistic benefits, improving therapeutic efficacy, and reducing resistance mechanisms [13].

Cancer research has looked into MMP inhibition in great detail. Natural proteins called tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) selectively block MMPs [12]. Regarding Fibroadenoma which is a benign disorder, and there is no indication that overexpression of MMP-7 affects its prognosis or course.

Although earlier research has demonstrated that FOXC1 promotes cancer cell invasion and metastasis, its exact mode of action is unknown. The induction of EMT by FOXC1 expression may be the cause of the higher invasive capacity that FOXC1 imparted in earlier investigations Nonetheless, the research presented here shows that, even in the absence of EMT, FOXC1 May increase the invasiveness of breast epithelial cell lines [31].

The potential of FOXC1 overexpression to cause invasion and the strong association between MMP7 and FOXC1 expression in in both BC cellular models and tumor tissues indicated that FOXC1 controls MMP7 expression had been provide by Steven et al. [32] and they confirmed that FOXC1 overexpression significantly increased the amount of MMP7.

Han et al. [33] reported that FOXC1 increased matrix metalloproteinase-7 (MMP7) and WNT5A in TNBC cells. The overexpression of MMP7 by FOXC1 is mediated by WNT5A, and the FOXC1-induced invasive behavior of TNBC cells under in vitro conditions depends on the WNT5A-MMP7 axis. NF- κ B and MMP7 are key components of the FOXC1-associated triggering of alternative WNT5A pathway, which is crucial for TNBC cell invasiveness and has implications for creating a successful treatment for the disease. Furthermore, Han et al. demonstrated that high levels of FOXC1 serve as a prognostic indicator of unfavorable clinical outcomes across various cancer types [33]. However, different authors from Iraq



didn't such modalities in breast cancers [34–38], gastric cancer [39], CNS tumors [40], anal tumors [41], colorectal cancers [42–44], head and neck carcinoma [45–48], endometrium cancer [49], and ovarian tumor [50].

CONCLUSIONS

According to this study, patients in Basrah, South Iraq, had considerably higher levels of the FOXC1 and MMP-7 genes in their BC tissues when compared to samples of benign fibroadenoma. The small sample size in this cohort is probably the reason why there isn't a significant correlation between MMP-7 expression and tumor grade. However, the significant overexpression of both genes in cancerous tissues highlights their potential use in risk assessment and molecular characterization of patients with BC.

REFERENCES

1. Doodmani SM, Safari MH, Akbari M, et al. Metastasis and chemoresistance in breast cancer: crucial function of ZEB1/2 proteins. *Pathol Res Pract*. 2025;267:155838.
2. Ali NH, Nazar IW, Alomar SA. The impact of human mammary tumor virus (HMTV) on the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and death-domain associated protein (DAXX) in breast carcinoma tissues. *Arch Razi Inst*. 2023;78(2):689–699.
3. Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell*. 2023;186(8):1708–1728.
4. Li Y, Liu F, Cai Q, et al. Invasion and metastasis in cancer: molecular insights and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10:57.
5. Liu Z, Chen J, Ren Y, et al. Multi-stage mechanisms of tumor metastasis and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:270.
6. Ray T, Ryusaki T, Ray PS. Therapeutically targeting cancers that overexpress FOXC1: a transcriptional driver of cell plasticity, partial EMT, and cancer metastasis. *Front Oncol*. 2021;11:721959.
7. Gilding LN, Somerville TCP. The diverse consequences of FOXC1 deregulation in cancer. *Cancers*. 2019;11(2):184.
8. Ou-Yang L, Xiao SJ, Liu P, et al. Forkhead box C1 induces epithelial-mesenchymal transition and is a potential therapeutic target in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Med Rep*. 2015;12(6):8003–8009.
9. Han B, Bhowmick N, Qu Y, et al. FOXC1: an emerging marker and therapeutic target for cancer. *Oncogene*. 2017;36(28):3957–3963.
10. Pei S, Zhang D, Li Z, et al. The role of the Fox gene in breast cancer progression. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1415.
11. Liao HY, Da CM, Liao B, Zhang HH. Roles of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in cancer. *Clin Biochem*. 2021;92:9–18.
12. Mustafa S, Koran S, AlOmair L. Insights into the role of matrix metalloproteinases in cancer and its various therapeutic aspects: a review. *Front Mol Biosci*. 2022;9:896099.
13. Liao HY, Da CM, Liao B, Zhang HH. Roles of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) in cancer. *Clin Biochem*. 2021;92:9–18.
14. Sun X, Hu X. Unveiling matrix metalloproteinase 13's dynamic role in breast cancer: a link to physical changes and prognostic modulation. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):3083.
15. Tuama MQ, Ibrahim WN, Sharief M. Correlation of estrogen receptor alpha serum level with gene polymorphism and its effect on women with unexplained infertility, Basra, Iraq. *Arch Razi Inst*. 2023;78(2):775–783.
16. Kong XP, Yao J, Luo W, et al. The expression and functional role of a FOXC1-related mRNA-lncRNA pair in oral squamous cell carcinoma. *Mol Cell Biochem*. 2014;394(1–2):177–186.
17. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–249.
18. Elian F, Yan E, Walter M. FOXC1 the new player in the cancer sandbox. *Oncotarget*. 2017;9(8):8165–8178.
19. Wang J, Xu Y, Li L, et al. foxc1 is associated with estrogen receptor alpha and affect sensitivity of tamoxifen treatment breast cancer. *Cancer Med*. 2017;6:275–287.
20. Jensen TW, Ray T, Wang J, et al. Diagnosis of basal-like breast cancer using a FOXC1-based assay. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(8):d148.
21. Sabapathi N, Sabarimurugan S, Royam MM, et al. Prognostic significance of FOXC1 in various cancers: a systematic review and meta-analysis. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(11):1137–1150.
22. Xu Y, Yao R, Zhou Y, et al. FOXC1 overexpression is a marker of poor response to anthracycline-based adjuvant chemotherapy in sporadic triple-negative breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79:1205–1213.
23. Beeghly-Fadiel A, Shu XO, Long J, et al. Genetic polymorphisms in the MMP-7 gene and breast cancer survival. *Int J Cancer*. 2009;124(1):208–214.
24. Yang Z, Jiang S, Cheng Y, et al. FOXC1 in cancer development and therapy: deciphering its emerging and divergent roles. *Ther Adv Med Oncol*. 2017;9(12):797–816.
25. Jiang Y, Goldberg ID, Shi YE. Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer. *Oncogene*. 2002;21:2245–2252.
26. Wu L, Liu C, Hu W. Comprehensive investigation of matrix metalloproteinases in skin cutaneous melanoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic insights. *Sci Rep*. 2025;15:2152.
27. Kwon MJ. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in breast cancer. *Front Oncol*. 2023;12:1108695.
28. Winer A, Adams S, Mignatti P. Matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy: turning past failures into future successes. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(6):1147–1155.
29. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010;141(1):52–67.
30. Yousef EM, Tahir MR, St-Pierre Y, et al. MMP-9 expression varies according to molecular subtypes of breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:609.
31. Zhang H, Nie J, Bao Z, et al. FOXC1 promotes EMT and colorectal cancer progression by attracting M2 macrophages via the TGF- β /Smad2/3/Snail pathway. *Cell Signal*. 2025;130(3):111680.

32. Sizemore ST, Keri RA. The Forkhead Box transcription factor FOXC1 promotes breast cancer invasion by inducing matrix metalloprotease 7 (MMP7) expression. *J Biol Chem.* 2012;287(29):24631–24640.
33. Han B, Zhou B, Qu Y, et al. FOXC1-induced non-canonical WNT5A-MMP7 signaling regulates invasiveness in triple-negative breast cancer. *Oncogene.* 2018;37:1399–1408.
34. Al-Naqqash M, Kareem TF, Al-Bairmany Y, et al. Survival Values of Iraqi Male Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2025;26(4):1379–1384.
35. Alshewered AS. Mini beads on breast carcinoma. Miniperlas Sobre El Carcinoma De Mama. *Revista Venezolana De Oncologia.* 2025;37(4):258–266.
36. Alwan AF, Al-Naqqash MA, Al-Nuami HSA, et al. Assessment of dose-volume histogram statistics using three-dimensional conformal techniques in breast cancer adjuvant radiotherapy treatment. *Precision Radiation Oncology.* 2022;6(3):225–233.
37. Radi IA, Al-Hashimi O, Ameen NA, et al. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on urinary estrogen levels in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2023;30(2):222–230.
38. Seror RA, Al-Naqqash M, Alrubai T, et al. The Roles of Deep Inspiration Breathe Holding Using ABC-device on Lungs Doses in Left Breast Cancer Radiotherapy. *Surgery Gastroenterology and Oncology.* 2025; 29(4):549–554.
39. Abdulameer IS, Alshewered A, Sheikha A. Pattern of gastric cancer in Iraq. *Gastroenterology Ukraine.* 2025;59(3):165–173.
40. Alashoor MF, Al-Maliki HSK, Al-Khalidy KFA, Alshewered AS. Glioblastoma multiform prognosis beyond craniotomy and chemo irradiation. *Onkologia i Radioterapia.* 2022;16(2):38–41.
41. Alrubaia AMM, Al-Naqqash MA, Alshewered AS. Epidemiological, and prognostic single-center study of anal carcinoma. *J Coloproctol (Rio J).* 2020;40(03):202–208.
42. Alhilfi HSO, Almohammadawi KOM, Alsaad RKA, et al. Colorectal cancer epidemiology and clinical study in Misan. *JColoproctol (RIO J).* 2019;9:159–62.
43. Alshewered A, Kadhim SA. Evaluation of Colon Cancer Incidence Rates for the Years 2016-2021, Najaf/Iraq: A Study of Risk Assessment. *Surgery, Gastroenterology and Oncology.* 2024;28:s19–s23.
44. Alshewered AS, Al-Naqqash MA. Rectal cancer and chemoradiation in Iraq: systematic review and meta-analysis. *J Coloproctol (Rio J).* 2019;39:309–318.
45. Al-Tamer MY, Almukhtar SA, Hameedi ZJ, et al. Assessment of Dose Volume Histogram Statistics Using Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Technique in Head and Neck Cancers. *Eurasian Journal of OncologyOpen source preview.* 2025;13(3):227–235.
46. Jaafar AM, Elsayed H, Khalil MM, et al. The influence of different kVs and phantoms on computed tomography number to relative electron density calibration curve for radiotherapy dose calculation. *Precision Radiation Oncology.* 2022; 6(4):289–297.
47. Al-Rawi SAI, Abouelenein H, Nagdy ME, et al. Assessment of dose gradient index variation during simultaneously integrated boost intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer patients. *Precision Radiation Oncology.* 2022;6(3):216–224.
48. Al-Rawi SAI, Alshewered A, Abouelenein H, et al. Designing the best treatment plan for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with SIB-VMAT using the MONACO treatment planning system. *Onkologia I Radioterapia.* 2023;17(8):345–351.
49. Alshewered AS. Endometrial hyperplasia, benign endometrial tumors and endometrial carcinoma: A review study. *Romanian Medical Journal.* 2024;71(4):384–392.
50. Oun RDA, Hamzah HJ, Salman AH, et al. Preoperative risk assessment tests for suspicious ovarian mass. *Onkologia I Radioterapia.* 2023;17(7): 178–184.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.003>



Заирбекова Н.А.¹, Усенова А.А.², Эмилова С.Э.³, Макиева К.Б.³, Султангазиева Б.Б.¹,
Макимбетов Э.К.³✉

¹ Национальный центр онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызстан

² Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызстан

³ Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

Ультразвук, маммография и томосинтез в диагностике патологических состояний молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала – Заирбекова Н.А.; редактирование, сбор материала, написание текста – Усенова А.А.; сбор материала – Эмилова С.Э.; редактирование, сбор материала, написание текста – Макиева К.Б.; руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта – Султангазиева Б.Б.; руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта – Макимбетов Э.К.

Финансирование: авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Подана: 13.10.2025

Принята: 18.01.2026

Контакты: makimbetovemil@rambler.ru

Резюме

Введение. Ранняя диагностика рака молочной железы является актуальной проблемой, так как запущенность при первичном поступлении очень высокая. Пациенты с меньшими первичными раковыми опухолями на момент постановки диагноза имели значительно более высокий уровень выживаемости и значительно сниженную вероятность смерти от рака.

Цель. Сравнительная характеристика клинических диагнозов при ультразвуковом, маммографическом методах и томосинтезе молочной железы.

Материалы и методы. Изучены сравнительные характеристики пациенток (n=107), которым проведен томосинтез, УЗИ и цифровая маммография. Средний возраст пациентов составил 41,6 года. Ультразвуковой томосинтез проводился с помощью ультразвуковой системы ACUSON S2000 с модулем ABVS. Обзорную маммографию проводили с использованием цифровой маммографической системы Amulet (Fujifilm, Япония) с плоскпанельным детектором прямого преобразования с размером пикселя 50 микрон в стандартных проекциях. С помощью программы Vassarstat проведена статистическая обработка данных с подсчетом критерия z.

Результаты. Фиброзно-кистозная мастопатия выявлялась в 76,6% при томосинтезе, в 72,0% случаев при традиционном ультразвуковом исследовании и в 68,4% при цифровой маммографии. Из всех обследованных пациентов при томосинтезе было выявлено 3 (2,8%) случая злокачественных новообразований и 13 (12,2%) случаев предрака, тогда как при ультразвуковом и маммографическом обследовании рак не выявлялся. По данным УЗИ, патология выявлялась в верхних квадрантах в 77 (71,9%), цифровой маммографии – в 72 (67,3%) и томосинтеза – в 84 (78,5%) случаях соответственно (маммографии и томосинтеза: z=1,845, p=0,0325).

Заключение. Томосинтез показал высокую диагностическую ценность, достаточную чувствительность и специфичность в выявлении патологических новообразований молочной железы, что было подтверждено при морфологическом исследовании. Метод томосинтеза может быть рекомендован широко в клинической практике маммологии.

Ключевые слова: патология молочной железы, диагностика, новообразования, томосинтез, ультразвуковое исследование, цифровая маммография

Zairbekova N.¹, Usenova A.², Emilova S.³, Makieva K.³, Sultangazieva B.¹, Makimbetov E.³

¹ National Center of Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyzstan

² International Higher School of Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

³ Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

Ultrasound, Mammography and Tomosynthesis in the Diagnosis of Pathological Conditions of the Breast

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection of material – Zairbekova N.; editing, collection of material, writing of text – Usenova A.; collection of material – Emilova S.; editing, collection of material, writing of text – Makieva K.; management, project management, preparation of the initial project – Sultangazieva B.; management, project management preparation of the initial draft – Makimbetov E.

Funding: the authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Submitted: 13.10.2025

Accepted: 18.01.2026

Contacts: makimbetovemil@rambler.ru

Abstract

Introduction. Early diagnosis of breast cancer is an urgent problem, as the neglect at the initial admission is very high. Patients with smaller primary cancers at the time of diagnosis had a significantly higher survival rate and a significantly reduced chance of death from breast cancer

Purpose. Comparative characteristics of clinical diagnoses in ultrasound, mammography, and breast tomosynthesis.

Materials and methods. Comparative characteristics of patients (n=107) who underwent tomosynthesis, ultrasound and digital mammography were studied. The average age of the patients was 41.6 years. Ultrasound tomosynthesis was performed using the ACUSON S2000 ultrasound system with the ABVS module. The review mammography was performed using the Amulet digital mammography system (Fujifilm, Japan) with a flat-panel direct conversion detector with a pixel size of 50 microns in standard projections. Using the Vassarstat program, statistical data processing was performed with the calculation of the z criterion.

Results. Fibrocystic mastopathy was detected in 76.6% of cases with tomosynthesis, in 72.0% of cases with traditional ultrasound examination and in 68.4% with digital mammography. Of all the examined patients, tomosynthesis revealed 3 (2.8%) cases of malignant neoplasms and 13 (12.2%) cases of precancerous tumors, while ultrasound and mammography did not detect cancer. According to ultrasound data, pathology was



detected in the upper quadrants in 77 (71.9%), digital mammography in 72 (67.3%) and tomosynthesis in 84 (78.5%) cases, respectively (mammography and tomosynthesis: $z=1.845$, $p=0.0325$).

Conclusion. Tomosynthesis has shown high diagnostic value, sufficient sensitivity and specificity in detecting pathological neoplasms of the breast, which was confirmed by morphological examination. The tomosynthesis method can be widely recommended in the clinical practice of mammology.

Keywords: breast pathology, diagnosis, neoplasms, tomosynthesis, ultrasound examination, digital mammography

■ ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика рака молочной железы (РМЖ) важна как для лечения, так и для прогноза [1]. Пациенты с меньшими первичными раковыми опухолями на момент постановки диагноза имели значительно более высокий уровень выживаемости и значительно сниженную вероятность смерти от рака [2, 3]. Раннее выявление РМЖ и точная оценка поражений являются целями различных методов визуализации. Метод ультразвукового томосинтеза позволяет четко визуализировать внутреннюю структуру и архитектуру тканей молочной железы, что становится особенно актуальным при обследовании пациенток с плотным железистым фоном [3]. Этот метод хорошо применять у женщин с высоким риском развития РМЖ, которые находятся в группе риска [4, 5]. Ультразвуковой (УЗ) томосинтез можно использовать в дополнение к маммографии в неясных диагностических случаях или при сгруппированных микрокальцинатах, для определения мультицентричности и мультифокальности, выявления резидуальных опухолевых тканей после нерадикальных органосохраняющих операций, выявления оккультного рака (при рентген- и УЗИ-негативных злокачественных опухолях), «ответа» опухоли на предоперационное специфическое лечение [6, 7]. При этом проводится топографическая диагностика, когда выявленные на маммограмме изменения визуализируют на срезах УЗ-томосинтеза и наоборот. За счет минимального сжатия молочных желез УЗ-томосинтез является предпочтительней для пациенток с имплантатами в молочной железе или пациенток в период гестации и лактации [8, 9]. Также одним из несомненных преимуществ УЗ-томосинтеза является то, что снимки выполняются в положении лежа на спине, при котором и проводятся операции на молочных железах, поэтому фронтальные срезы можно использовать при планировании операций, что поможет в работе хирургов [10, 11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная характеристика клинических диагнозов при ультразвуковом, маммографическом методах и томосинтезе молочной железы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены сравнительные характеристики пациенток ($n=107$) с новообразованиями молочной железы за 2022–2024 гг., которым проведен томосинтез, УЗИ и цифровая маммография. Средний возраст пациентов составил 41,6 года. Ультразвуковой

томосинтез проводился с помощью ультразвуковой системы ACUSON S2000 с модулем ABVS. Система включала в себя непосредственно УЗ-аппарат и специальное стационарное автоматическое устройство в виде стойки с укрепленным на нем на подвижной рукоятке линейным широкополосным датчиком для объемного сканирования. Во время автоматического сбора трехмерной информации этот датчик проходит 16,8 см, что позволяет получить около 300 срезов высокого разрешения для последующей компьютерной обработки. В целях оптимизации результатов исследования и повышения качества снимков предусмотрен целый ряд режимов изображений, включающих тканевую гармонику, панорамное сканирование и динамическое контрастное усиление ткани, новые алгоритмы обработки тени позади соска и артефактов реверберации, которые автоматически подключаются при использовании данного аппарата. Обзорную маммографию проводили с использованием цифровой маммографической системы Amulet (Fujifilm, Япония) с плоскостанельным детектором прямого преобразования с размером пикселя 50 микрон в стандартных проекциях. С помощью программы Vassarstat проведена статистическая обработка данных с подсчетом критерия z и 95% доверительного интервала (ДИ).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В возрастной группе 20–29 лет было зарегистрировано 5 пациентов с патологиями желез, что составило 4,7%. В возрастной группе 30–39 лет было выявлено 52 пациента (48,6%). Эта была самая многочисленная группа, которая подверглась исследованию в виде томосинтеза. В следующей возрастной группе пациенток было несколько меньше – 31, или 29,0%. Далее при рассмотрении возрастных характеристик видно, что их число уменьшается с увеличением возраста. Так, в возрастной группе 50–59 лет было всего 11 пациенток, что составило 10,2%. В возрастной группе 60–69 лет было 6, в группе 70–79 лет – 2 (5,6 и 1,9% соответственно).

Считается, что различные особенности плотности ткани молочной железы могут влиять на возможности правильной диагностики образований молочной железы, особенно если эти образования не пальпируются. По характеру плотности молочной железы различают несколько степеней плотности. Обычно авторами принято выделять 5 типов плотности молочной железы по данным рентгенологического исследования.

На первом этапе пациенты были осмотрены маммологом, который изучал жалобы и анамнез заболевания. На втором этапе проводилось исследование в комплексе с помощью методов лучевой диагностики – традиционной ультразвуковой диагностики, маммографического исследования и томосинтеза.

Далее практически непрерывно и почти одновременно выполнялись инвазивные или интервенционные методы исследования. Предполагаемые пальпируемые и непальпируемые опухоли подвергались тонкоигольной биопсии или трепан-биопсии. Полученный материал отправлялся в диагностические лабораторные отделения, где проводилось соответственно цитологическое и гистологическое исследования.

В табл. 1 представлены данные тех обследованных женщин с патологиями молочной железы, которым было проведено ультразвуковое исследование.

Маммографическое исследование выполнялось пациенткам старше 40 лет и младше 40 лет при наличии узловых образований по результатам УЗИ (табл. 2).



Таблица 1

Клинические диагнозы патологических состояний молочной железы по данным ультразвукового исследования

Table 1

Clinical diagnoses of pathological conditions of the mammary gland based on ultrasound examination data

Заключение УЗИ	Абс.	В % 95% ДИ
Фиброзно-кистозная мастопатия	77	72 (57,6–89,7)
Диффузная мастопатия	7	6,5 (3,1–13,7)
Узловое образование	12	11,2 (6,3–19,8)
Внутрипротоковая папиллома	3	2,8 (0,9–8,5)
Фибroadенома	2	1,9 (0,5–7,3)
Септированные/сложные кисты	5	4,7 (2,1–11,7)
Атерома	1	0,9 (0,2–5,6)
Всего	107	100,0

Таблица 2

Клинические диагнозы патологических состояний молочной железы по данным цифровой маммографии

Table 2

Clinical diagnoses of pathological conditions of the mammary gland based on digital mammography data

Заключение маммографии	Абс.	В % 95% ДИ
Фиброзно-кистозная мастопатия	39	68,4 (54,3–85,8)
Аденоматоз	12	21,1 (13,9–32,0)
Susp. Cancer	1	1,7 (0,4–6,4)
Узловая мастопатия	2	3,5 (1,3–9,5)
Диффузная мастопатия	3	5,3 (2,3–12,1)
Всего	57	100,0

Согласно схеме обследования, при выявлении жалоб со стороны пациенток с патологическими состояниями молочной железы было установлено, что жалобы имелись у 45 (42,0%). Жалобы заключались в периодических болях, иногда усиливающихся перед менструациями. Двадцать пять пациентов (23,4%) сами указывали на наличие определенного уплотнения в груди или какого-либо дискомфорта.

У остальных пациенток жалоб практически не было, и их обращение было связано с профилактическим осмотром. Из 107 пациенток в 38 (35,5%) случаях опухоль не пальпировалась. У 69 пациентов (64,5 %) опухоль при осмотре прощупывалась. И у 45 пациентов с жалобами определялись пальпаторно образования.

Всем 107 пациенткам были определены типы плотности молочной железы по специальной шкале Вульфа (табл. 3). Вульф разделил маммограммы на 4 типа строения (N1, P1, P2 и DY) в зависимости от соотношения/преобладания жировой и железистой ткани:

- N1: молочная железа состоит преимущественно из жировой ткани (N=норма), соответствует ACR 1 (низкий риск развития рака молочной железы);
- P1: данный тип включает наличие жировой ткани и линейных плотностей (расширенные протоки), занимающих не более 25% молочной железы, соответствует ACR 2 (низкий риск рака молочной железы);

- P2: линейные плотности (расширенные протоки), занимающие более 25% молочной железы. Они преимущественно локализуются в верхнем наружном квадранте, но могут быть распределены по всей груди (P = видимые протоки), соответствует ACR3 (высокий риск рака молочной железы);
- Dy: плотная молочная железа (Dy=дисплазия), соответствующая ACR4 (наибольший риск рака молочной железы). Эти типы подразделяются на подтипы с низким уровнем риска (N1 и P1) и высоким риском (P2 и DY).

Позднее Вульф добавил к предыдущим 4 категориям пятую:

- Qdy (квази-дисплазия): к этой группе относятся молодые женщины, у которых плотная структура молочных желез имеет губчатую структуру за счет жировой инфильтрации.

Из табл. 3 видно, что в большинстве случаев определялись N1- и P1-типы плотности молочной железы – 37,4 и 32,7% соответственно. В 24 случаях (22,4%) был установлен P2-тип плотности молочной железы. Четвертый тип плотности молочной железы, или Dy (дисплазия), был выявлен у незначительного числа пациенток – 8, или 7,47% случаев. Qdy (квази-дисплазия), или пятый тип дисплазии, в нашем исследовании не был выявлен.

При клиническом осмотре патологических новообразований молочной железы необходимо и важно знать месторасположение опухоли по отношению к органу или в каком анатомическом сегменте или квадранте она расположена. Расположение опухоли определяется при пальпации, а также при использовании лучевых методов диагностики. В табл. 4 показана частота выявления опухолей или патологических состояний молочной железы по данным УЗИ, цифровой маммографии и томосинтеза.

Таблица 3

Характеристика пациентов с патологией молочной железы по плотности ткани

Table 3

Characteristics of patients with breast pathology by tissue density

Вид/тип плотности железы	Кол-во, абс.	Кол-во, в % 95% ДИ
N1	40	37,4 (27,3–51,0)
P1	35	32,7 (23,3–45,6)
P2	24	22,4 (14,9–33,6)
Dy	8	7,47 (3,7–15,0)
Всего	107	100,0

Таблица 4

Частота выявления опухолей или патологических состояний молочной железы по данным УЗИ, цифровой маммографии и томосинтеза

Table 4

Frequency of detection of tumors or pathological conditions of the mammary gland according to ultrasound, digital mammography, and tomosynthesis data

Вид исследования	Верхне-наружный квадрант Абс. (в %) 95% ДИ	Нижне-наружный квадрант Абс. (в %) 95% ДИ	Центральный квадрант Абс. (в %) 95% ДИ
УЗИ	77 (71,9%) 57,5–89,6	–	30 (28,1%) 19,5–40,3
Маммография	72 (67,3%) 53,4–84,5	–	35 (32,7%) 23,3–45,6
Томосинтез	84 (78,5%) 63,4–96,8	1 (0,9%) 0,1–5,5	22 (20,6%) 13,5–31,4



Как видно из табл. 4, основное большинство патологических образований молочной железы выявлялись в верхне-наружном квадранте органа. Так, по данным УЗИ, патология обнаружена в 77 (71,9%), цифровой маммографии – в 72 (67,3%) и томосинтеза – 84 (78,5%) случаях соответственно. При этом статистическая разница была достигнута при сравнении маммографии и томосинтеза ($z=1,845$, $p=0,0325$), а также томосинтеза и УЗИ ($z=1,643$, $p=0,0502$).

Локализация новообразования в нижних квадрантах была выявлена в 1 случае при использовании томосинтеза, тогда как традиционное УЗИ и цифровая маммография не показали данные изменения. Однако маммография чаще всего указывала на наличие опухоли в центральном квадранте – в 32% случаев. УЗИ и томосинтез показали наличие новообразования в центральных квадрантах в 28 и 21% случаев соответственно.

Международная система интерпретации данных, которые получены в результате ультразвукового или маммографического исследования, требует указания категории по классификации BI-RADS. Поэтому нами были выполнены данные требования, что указано в табл. 5. Категория BI-RADS-1 (отсутствие узловых образований) в нашем исследовании по УЗИ не была выявлена. Доброкачественные образования, или BI-RADS-2, определялись в 73 (68,2%) случаях. Вероятно доброкачественные изменения (BI-RADS-3) были отмечены в 34 (31,8%) случаях. Следующие категории – BI-RADS-4 и BI-RADS-5 по УЗИ не выявлялись.

Категория BI-RADS-1 (отсутствие узловых образований) по маммограмме не определялась. Категория BI-RADS-2 (доброкачественные поражения) была выявлена у 71 пациента (66,4%, 95% ДИ 52,6–83,6), тогда как вероятно доброкачественные изменения (BI-RADS-3) – у 36 пациенток (33,6%, 95% ДИ 24,1–46,7). BI-RADS-4 и BI-RADS-5 в заключениях маммограмм не выявлялись.

При маммографическом исследовании структура патологических изменений по системе BI-RADS была примерно одинаковой, как и при ультразвуковом, несколько меньше была выставлена категория BI-RADS-2 и незначительно больше категория

Таблица 5
Характеристика пациентов с патологией молочной железы по классификации BI-RADS по результатам УЗИ, маммографии и томосинтеза

Table 5
Characteristics of patients with breast pathology according to the BI-RADS classification based on the results of ultrasound, mammography, and tomosynthesis

BI-RADS	Характеристика категории	УЗИ	Маммография	Томосинтез
		Абс. (в %) 95% ДИ	Абс. (в %) 95% ДИ	Абс. (в %) 95% ДИ
1	Отсутствие узловых образований	–	–	–
2	Доброкачественные образования	73 (68,2) 54,2–85,5	71 (66,4) 52,6–83,6	70 (65,4) 51,7–82,4
3	Вероятно доброкачественные изменения	34 (31,8) 22,6–44,6	36 (33,6) 24,1–46,7	25 (23,4) 15,7–34,8
4	Вероятно злокачественные изменения	–	–	9 (8,4) 4,3–16,2
5	Высокоподозрительные изменения	–	–	3 (2,8) 0,9–8,5

BI-RADS-3. Однако эти изменения были статистически недостоверными, что свидетельствовало о равнозначности и достаточной чувствительности обоих методов исследования.

Всем пациентам было проведено дополнительное исследование в виде томосинтеза. Доброкачественные образования, или BI-RADS-2, были выявлены при томосинтезе в 70 (65,4%, 95% ДИ 51,7–82,4) случаях. Вероятно доброкачественные изменения (BI-RADS-3) определялись в 25 (23,4%, 95% ДИ 15,7–34,8) случаях. Изменения, которые могли интерпретироваться как вероятно злокачественные изменения, или BI-RADS-4, были выявлены в 9 (8,4%, 95% ДИ 4,3–16,2) случаях. Также при томосинтезе, относительно других методов исследования, впервые были выявлены высокоподозрительные изменения (BI-RADS-5) в 3 случаях (2,8%, 95% ДИ 0,9–8,5).

Таким образом, дополнительное обследование с помощью томосинтеза позволило выявить в 3 случаях подозрение на злокачественный процесс, а в 9 случаях – вероятность патологических изменений, характерных для злокачественной опухоли.

С помощью метода Crosstabulation была определена специфичность и чувствительность метода томосинтеза по отношению к гистологическому методу. Чувствительность и специфичность метода томосинтеза для выявления патологических новообразований молочной железы составила 100% в обоих случаях соответственно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение различных диагностических методов исследований при патологических новообразованиях молочной железы с использованием традиционного УЗИ, цифровой маммографии и томосинтеза позволило выявить определенные преимущества одного из методов визуализации. Непальпируемые новообразования, а также опухоли, локализованные в центральных квадрантах молочной железы, лучше всего диагностируются с помощью томосинтеза. Немаловажное значение имеет плотность ткани молочной железы, которая обычно сильнее развита у молодых женщин, и выявление патологических состояний может быть затруднено при использовании только ультразвукового и маммографического исследований. В этих случаях неоспоримую помощь может оказать дополнительный метод томосинтеза молочной железы. Цифровой томосинтез молочных желез становится стандартом медицинской помощи при визуализации молочных желез благодаря улучшению результатов как скрининговой, так и диагностической визуализации. Дополнительная информация, полученная при томосинтезе, снижает искажающее влияние перекрывающихся тканей, что позволяет улучшить обнаружение, характеристику и локализацию очагов поражения. Кроме того, квазитрехмерная информация, полученная из реконструированного набора данных томосинтеза, обеспечивает более эффективную визуализацию, чем при использовании только двумерной полноформатной цифровой маммографии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rocha García AM, Mera Fernández D. Breast tomosynthesis: state of the art. *Radiologia (Engl Ed)*. 2019;61(4):274–285. doi: 10.1016/j.rx.2019.01.002
2. Zackrisson S, Lång K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Förnvik D, Förnvik H, Sartor H, Timberg P, Tingberg A, Andersson I. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1493–1503. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30521-7



3. Bagnenko S.S., Burovik I.A., Semenov I.I., et al. Development of radiation diagnostics at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. *Oncology Issues*. 2024;70(3):585–598. (in Russian)
4. Belyaev G., Timofeeva A., Hrupenkova-Piven' M., Yushchenko I. Improving breast cancer diagnostics using the BIRADS system. *Doctor*. 2015;(5):44–47. (in Russian)
5. Hofvind S, Holen ÅS, Aase HS, Houssami N, Sebuødegård S, Moger TA, Haldorsen IS, Akslen LA. Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be): a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):795–805. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30161-5
6. Houssami N. Evidence on Synthesized Two-dimensional Mammography Versus Digital Mammography When Using Tomosynthesis (Three-dimensional Mammography) for Population Breast Cancer Screening. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(4):255–260.e1. doi: 10.1016/j.clbc.2017.09.012
7. Mendes J, Domingues J, Aidos H, Garcia N, Matela N. AI in Breast Cancer Imaging: A Survey of Different Applications. *J Imaging*. 2022;26(9):228. doi: 10.3390/jimaging8090228.P
8. Fico N, Grezia GD, Cucurullo V, Salvia AAH, Iacomino A, Sciarra A, La Forgia D, Gatta G. Breast Imaging Physics in Mammography (Part II). *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(23):3582. doi: 10.3390/diagnostics13233582
9. Steinhof-Radwańska K, Grażyńska A, Barczyk-Gutkowska A, Kajor M, Powązka P, Lorek A, Szlachta-Świątkowska E, Morawska I, Okas K, Lelek Z, Bielińska M, Gisterek I, Casañas B, Piłch-Kowalczyk J. The new method, the old problem – role of contrast-enhanced spectral mammography in the diagnosis of breast cancer among Polish women. *Pol J Radiol*. 2020;27(85):381–386. doi: 10.5114/pjr.2020.97941
10. Ayana G, Dese K, Dereje Y, Kebede Y, Barki H, Amdissa D, Husen N, Mulugeta F, Habtamu B, Choe SW. Vision-Transformer-Based Transfer Learning for Mammogram Classification. *Diagnostics (Basel)*. 2023;4;13(2):178. doi: 10.3390/diagnostics13020178
11. Boca Bene I, Ciurea AI, Ciortea CA, Dudea SM. Pros and Cons for Automated Breast Ultrasound (ABUS): A Narrative Review. *BJ Pers Med*. 2021;23;11(8):703. doi: 10.3390/jpm11080703



Ammar Dakhil Faisal✉, Adil Musa Al-Rekabi
Al-Diwaniyah Teaching Hospital, Al-Diwaniyah, Iraq

Incidence of Papillary Thyroid Carcinoma Among Patients Who Underwent Total Thyroidectomy in Al-Diwaniyah Teaching Hospital

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ammar Faisal – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and writing – review & editing; Adil Al-Rekabi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, supervisor, resources, writing – original draft and writing – review & editing.
The article is published in author's edition.

Submitted: 29.08.2025

Accepted: 12.12.2025

Contacts: ibadyamar@gmail.com

Abstract

Introduction. Papillary thyroid cancer (PTC) is the most frequent cancer among thyroid malignancies, and its incidence is rapidly increasing due to the availability of diagnostic tools. PTC occurs more often in individuals living in areas with excessive exposure to radiation and frequent use of X-rays, which can be considered important risk factors.

Purpose. To evaluate the incidence of PTC among patients who underwent thyroidectomy in Al-Diwaniyah teaching hospital.

Materials and methods. A prospective study was conducted in the general surgery department in Al-Diwaniyah Teaching Hospital during the period from February 2016 to October 2018 on 432 patients with goiter, of whom 62 patients proved to be PTC

Results. Of the 62 patients, 49 (79%) were females and 13 (21%) were males, with a solitary thyroid nodule predominant (61.3%). The radiation exposure is highly significant in patients proven to have PTC about 85.48%, the FNAC sensitivity was low, about 37%. There were 14 patients re-explored either for remnant thyroid tissue in 11 or for neck dissection in 3 patients. Only 3 cases of occult PTC.

Conclusion. PTC is the most common thyroid malignancy with 14.35%, with X-ray a significant risk factor for PTC during childhood, with female patients more frequently affected and more common in solitary thyroid nodules, and it's advisable to do a central neck dissection.

Keywords: papillary thyroid cancer, thyroid malignancy, follicular thyroid neoplasm, goiters, FNA



Аммар Дахиль Фейсал✉, Адиль Муса Аль-Рекаби
Учебная больница Аль-Дивания, Аль-Дивания, Ирак

Частота возникновения папиллярного рака щитовидной железы среди пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию в университетской больнице Аль-Дивания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Аммар Фейсал – концептуализация, подготовка данных, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; Адиль Аль-Рекаби – концептуализация, подготовка данных, исследование, методология, руководитель, ресурсы, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование.
Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 29.08.2025

Принята: 12.12.2025

Контакты: ibadyamar@gmail.com

Резюме

Введение. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) является наиболее распространенным видом рака среди злокачественных новообразований щитовидной железы, и его выявляемость увеличивается благодаря доступности диагностических инструментов. ПРЩЖ чаще встречается у людей, проживающих в районах с чрезмерным облучением и частым использованием рентгеновских лучей, что можно считать важными факторами риска.

Цель. Оценить частоту ПРЩЖ среди пациентов, перенесших тиреоидэктомию в университетской больнице Аль-Дивания.

Материалы и методы. Проспективное исследование проводилось в отделении общей хирургии университетской больницы Аль-Дивания в период с февраля 2016 г. по октябрь 2018 г. среди 432 пациентов с зобом, у 62 из которых был диагностирован ПРЩЖ.

Результаты. Из 62 пациентов было 49 (79%) женщин и 13 (21%) мужчин, преобладал солитарный узел щитовидной железы (61,3%). Доза облучения была значительно выше у пациентов с подтвержденным ПРЩЖ (85,48%), чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) была низкой – около 37%. 14 пациентам была проведена повторная операция: 11 – для удаления остаточной ткани щитовидной железы, 3 – для диссекции шеи. Было выявлено только 3 случая скрытого ПРЩЖ.

Заключение. ПРЩЖ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием щитовидной железы (14,35%), при этом рентгенологическое исследование является значительным фактором риска развития ПРЩЖ в детском возрасте, чаще поражает женщин. Солитарные узлы щитовидной железы встречаются чаще, рекомендуется проведение центральной диссекции шеи.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, злокачественные новообразования щитовидной железы, фолликулярная опухоль щитовидной железы, зоб, ТАБ

■ INTRODUCTION

Thyroid cancers can be classified according to their histopathological characteristics [1]. Papillary thyroid cancer (75% to 85% of cases [2]) – often in young females – excellent prognosis. Newly reclassified variant: noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features is considered an indolent tumor of limited biologic potential. Follicular thyroid cancer (10% to 20% of cases [2]) – occasionally seen in people with Cowden syndrome. Some include Hürthle cell carcinoma as a variant, and others list it as a separate type [3]. Medullary thyroid cancer (5% to 8% of cases) – cancer of the parafollicular cells, often part of multiple endocrine neoplasia type 2 [2]. Poorly differentiated thyroid cancer and Anaplastic thyroid cancer (less than 5% of cases [2]) is not responsive to treatment and can cause pressure symptoms, besides other conditions, thyroid lymphoma, squamous cell thyroid carcinoma, and sarcoma of the thyroid.

PTC is the most common type of thyroid cancer [2] representing 75 percent to 85 percent of all thyroid cancer cases [3]. It occurs more frequently in women and presents in the 20–55-year age group. It is also the predominant cancer type in children with thyroid cancer, and in patients with thyroid cancer who have had previous radiation to the head and neck [4]. It is often well-differentiated, slow-growing, and localized, although it can metastasize. Researchers believe that changes in certain genes cause thyroid cells to abnormally develop and divide, and this may cause the development of papillary thyroid cancer. There are several genes that have been connected to this form of thyroid cancer [5].

FNA accuracy is very high, and it is a process widely used in these cases. Other investigation methods include ultrasound imaging and nuclear scan [6]. The thyroid ultrasound is also very effective in discovering microcarcinomas, which refer to very small carcinomas (<1 cm) [7].

Thyroglobulin can be used as a tumor marker for well-differentiated papillary thyroid cancer [8]. HBME-1 staining may be useful for differentiating papillary carcinomas from follicular carcinomas [9].

Lymphatic spread is more common than hematogenous spread. Multifocality is common in the so-called Lateral Aberrant Thyroid is actually a lymph node metastasis from PTC [10].

Papillary microcarcinoma is a subset of papillary thyroid cancer defined as measuring less as or equal to 1 cm [11]. The highest incidence of papillary thyroid microcarcinoma in an autopsy series was reported by Harach et al. in 1985, who found 36 of 101 consecutive autopsies to have an incidental microcarcinoma [12]. Michael Pakdaman et al. report the highest incidence in a retrospective surgical series at 49.9 percent of 860 cases [13]. It was Woolner et al. who first arbitrarily coined the term "occult papillary carcinoma" in 1960, to describe papillary carcinomas ≤ 1.5 cm in diameter [14].

■ MATERIALS AND METHODS

A prospective study was conducted in Al-Diwaniyah teaching hospital during the period from February 2016 to October 2018 on 432 patients with goiter, whether multinodular or solitary thyroid nodule, who underwent total thyroidectomy. Of those 432 patients, there were 123 males and 309 females. The age range is from 30–60 years, with a mean of 49.6. From those 432 patients, we found 62 patients proved to be PTC. All those patients were carefully evaluated by a detailed history, and a thorough clinical examination was done at the time of admission.



Investigation

Chest x-ray, neck x-ray. Blood test (CBP, blood urea, blood sugar, viral screen, and liver function test). ECG and echo study. Thyroid function test. Neck ultrasonography. FNAC and TRUE-CUT biopsy. ENT consultation for vocal cord assessment.

After full clinical assessment and selection of the patient for surgery according to patient indication, we admit the patient to the hospital, and the following were the prerequisites: Informed consent of all patients for surgery was taken; Medical and anesthetics consultation for fitness for general anesthesia; Prophylactic antibiotic (1 g ceftriaxone vial) intravenously on induction of anesthesia. After full preparation of all patients for surgery, we proceeded with the operation the next day. Total thyroidectomy was the procedure of choice, with neck dissection preserved for only nodal metastasis.

Statistical analysis

The quantitative variables that had a parametric distribution are presented as mean and standard deviation the qualitative variables are presented as absolute and relative frequencies. The relationship between qualitative variables was analyzed by comparing their frequencies using the chi-square test. The statistical software SPSS® (SPSS® Inc., Illinois, USA) was used for all analyses, and the statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

Ranging patients aged between 30–60 years with a mean age of 49.6 years, and the most frequent ages were between 40–50 years. Males were 28.5% and females were 71.5%. About 50% of patients with goiter were in the age group (40–50 y), with 50.9%. From those patients 432 who underwent thyroidectomy, the number of patients were found to be PTC found to be 62 cases. The percentage of PTC from the total number of patients was 14.35% (Table 1).

From those 62 PTC patients, male patients 13 and their percentage were about 21%, and female patients 49 with a percentage of about 79% this table is significant ($p < 0.05$) (Table 2).

The number and percentage of solitary nodules that proved to be PTC are greater than those with multinodular goiter, which is significant (Table 3).

Table 1
Age groups distribution

Age groups (years)	No.	%
30–40	160	37
40–50	220	50.9
50–60	34	7.9
>60	18	4.2

Table 2
Gender distribution of patients proved to be PTC

Gender	No.	%
Male	13	21
Female	49	79

The percentage of PTC in solitary thyroid nodules is greater than that in multinodular nodules, with the solitary nodules being higher in females (45.2%). PTC among patients with multinodular goiter in females were 33.9%. It was not statistically significant ($p < 0.05$) (Table 4).

We found significant to those with PTC patients with a history of low-dose radiation exposure ($p < 0.001$) (Table 5).

The X-RAY exposure was about 62.5% of multinodular goiter in cases that proved to be PTC, while it was 100% in solitary nodules ($p < 0.05$) (Table 6).

Table 3
Texture of PTC-proved cases

Texture of thyroid gland	No.	%
Solitary	38	61.3
Mulinodular	24	38.7

Table 4
Numbers and percentages of solitary and MNG according to gender

Gender	Solitary	MNG	Total
Male	10 (16.1%)	3 (4.8%)	13
Female	28 (45.2%)	21 (33.9%)	49

Table 5
History of low-dose radiation exposure (repeated CXR or CT SCAN) during childhood period

Radiation exposure	Patients with PTC
Positive	53 (85.48%)
Negative	9 (14.51%)

Table 6
Patient with low dose radiation exposure who proved to be PTC, whether solitary or multinodular goiter

X-ray exposure	Solitary	Solitary	Multinodular	Multinodular	p-value
Positive	38	38	15 (62.5%)	15 (62.5%)	0.05
Negative	0		9 (37.5%)		

Table 7
Pre-operative diagnostic procedure (FNAC) and there significance

Diagnostic tools	No.	%
FNAC +ve	23	37.1
FNAC -ve	39	62.9

Table 8
The negative FNAC proven for PTC by other modalities of investigation

Negative FNAC	No.	%
TRUE-CUT	3	7.6
Histopathology	36	92.4



Table 9
Patients who re-explored for either remnant of thyroid tissue or completion of neck dissection

Re – exploration reason	No. (%)
Remnant thyroid tissue	11 (17.74%)
Completion of neck dissection	3 (4.8%)

The number of patients proven to be PTC by FNAC was 23 (37.1%), and those with negative FNAC were 39 (62.9%), $p < 0.05$. Those patients with negative FNAC the PTC proven by either TRUE-CUT or histopathology (Table 7).

For the 39 patients with negative FNAC, we use other modalities for proving the PTC; the true-cut biopsy was done for only 3 cases, depending on clinical suspicion. All patients who underwent thyroidectomy (Table 8).

Out of 62 patients diagnosed with PTC, there were 3 patients who presented with LN and no palpable thyroid nodule (occult carcinoma of the thyroid gland), representing 4.8% of PTC cases (Table 9).

■ DISCUSSION

In our study we found that goiter presented in female predominantly, 71.5% female, 28.5% male, which goes with study by Ali Al-Katib in Hilla city in which 75% female [15], in study in Baghdad city found females are more affected with goiter (82.5%, 132 patients) than males (17.5%, 28 patients) with ratio 4.7/1 female to male [16].

The commonest ages at presentation in our study were (40–50 years), which resembling with study by Fazal Hussain (2013) in Saudi Arabia [17], while other study by Al-Katib reported that mostly the patients are in the range (31–40 years), 33.3% in study by Seetu Palo (2016) demonstrated majority of the patients were in the 3rd and 4th decade of life [18].

This generally talks about all 432 patients who present with goiter and underwent thyroidectomy.

Our study about the 62 patients proved to be PTC; the females were predominant, 49 (79%), and males were 13 (21%).

In our study PTC rate was 14.35% from patients with goiter; the incidence of papillary cancer has increased from 4.8 to 14.9 per 100,000 from 1975 to 2012. Females are more likely to get papillary cancer when compared to males, with an incidence ratio of 2.5 to 1, where most of the cancers are diagnosed between 40 and 50 years old in females [7], and this is compatible with our study.

We found in our study that the percentage of PTC in solitary thyroid nodule (61.3%) which is greater than that with multinodular (38.7%) with the solitary thyroid nodule higher in female patients about (45%) while in male (16.1%). This go with study by Seetu palo 2016 were found the carcinoma in solitary. Were 38% (38) while multinodular 15%, and female patients were more frequent thyroid malignancy than male in the same study, and consider the second Most common malignancy affecting female patients in Arab gulf [18].

In our findings, there was a positive association between patients who have PTC with X-ray and CT scan exposure and radiation in childhood. In our study, we found that the percentage of patients who were proven to have PTC with a history of low-dose exposure to X-rays was 85.48%.

In a study by Maria L Argentina in 2017. PTC is the most frequent Form of thyroid carcinoma diagnosed after radiation Exposure, with a higher Prevalence of the solid subtype in young Children with a short latency period and of the classical subtype in cases with a longer Latency period after exposure. Molecular Alterations, including intra-chromosomal Rearrangements, are frequently found [19].

In our study, the patients proven of PTC by FNAC were 23 (37.1%) and those with negative FNAC were 39 (62.9%). The sensitivity was about 37% The FNAC was done by a cytologist, not a pathologist, and not under ultrasound Guidance in comparison with a study by Masereka R, Okeny PK in Uganda, Experience That revealed the sensitivity was 61.5% and specificity 89.5%. This study Revealed High specificity and low sensitivity of Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC) in detecting malignancy in thyroid nodules [20].

The negative FNAC cases were proven by histopathological examination, which confirmed the PTC. Our patients who were included in the study were those who were confirmed to be PTC by FNAC or, depending on clinical suspicion.

During thyroidectomy, central neck dissection had been done for 59 patients, and only 3 patients had the lateral neck dissection done for them. This concept with studied by Hughes DT et al in 2018. Central neck dissection in clinically Node-negative papillary Thyroid cancer will detect occult lymph node metastasis in approximately half of patients. This may change their postoperative management with regard to adjuvant Radioiodine therapy [21], and the lateral neck dissection was preserved for the clinically or histopathological proven papillary thyroid lymphatic metastasis.

In our study, we found only 3 cases of occult PTC. Occult thyroid carcinoma is mostly discovered by autopsy or by other causes of thyroid surgery. To the best of our knowledge, there have been only a few reports concerning the situation that cervical mass was the initial manifestation of occult PTC in comparison to a study by Yongfu Z. et, they found only 3 cases of occult PTC [22]. As a result, we recommend for future conduction of studies deals with other types of cancer like breast cancers [23–28], gastric cancer [29], CNS tumors [30, 31], anal tumors [32], colorectal cancers [33–36], head and neck carcinoma [37–40], endometrium cancer [41], and ovarian tumor [42] in Al-Diwaniyah city.

■ CONCLUSION

PTC is the most common thyroid malignancy with the thyroid malignancies have become common in our region. It is the most common among patients with goiter who undergo Thyroidectomy, with females more frequently affected. The solitary thyroid Nodule is more prone to malignancy than the multinodular. The X-ray exposure in childhood was a significant risk factor for thyroid malignancy. The FNAC sensitivity was low, and this depends on the pathologist and technique used for the procedure; we depend on the histopathological examination. Central neck dissection is advisable for all patients suspicious for malignancy, with the lateral neck dissection kept for only lymphatic metastasis. The occult PTC represents a rare presentation for PTC.



REFERENCES

1. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1882–1887.
2. Lechner MG, Hershman JM. Thyroid Nodules and Cancer in the Elderly. [Updated 2022 Jan 11]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278969>
3. Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R, Lustig R, Lamont JP. Thyroid and Parathyroid Cancers. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ. 11 ed, 2008, 1-4160-2973-7.
4. Dinets A, Hulchiy M, Sofiadis A, et al. Clinical, Genetic and Immunohistochemical Characterization of 70 Ukrainian Adult Cases with Post-Chornobyl Papillary Thyroid Carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:1049–60.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5.
6. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *J Thyroid Res*. 2011;2011:845362.
7. Peter C, Nia T, Sarah LP. Ultrasonography of thyroid nodules. 2016;7(1):77–86.
8. Lin JD. Thyroglobulin and human thyroid cancer. 2007;388(1–2):15–21.
9. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1994; 1137.
10. Papotti M, Rodriguez J, De Pompa R, et al. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod. Pathol*. 2005;18(4):541–46.
11. Hurtado-López LM, Fernández-Ramírez F, Martínez-Peñañel E, et al. Molecular Analysis by Gene Expression of Mitochondrial ATPase Subunits in Papillary Thyroid Cancer: Is ATP5E Transcript a Possible Early Tumor Marker? *Med Sci Monit*. 2015;21:1745–51.
12. Tuttle RM, Leboeuf R, Martorella AJ. Papillary thyroid cancer: monitoring and therapy *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2007;36(3):753–78.
13. Pakdaman MN, Rochon L, Gologan O, et al. Incidence and histopathological behavior of papillary microcarcinomas: Study of 429 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(5):718–22.
14. Al-Qurayshi Z, Nilubol N, Tufano RP, Kandil E. Wolf in Sheep's Clothing: Papillary Thyroid Microcarcinoma in the US. *J Am Coll Surg*. 2020 Apr;230(4):484–491.
15. Yang GC, Liebeskind D, Messina AV. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of the thyroid assessed by Ultrafast Papanicolaou stain: data from 1135 biopsies with a two- to six-year follow-up. *Thyroid*. 2001;11(6):581–89.
16. Shaha AR. TNM classification of thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2007;31(5):879–87.
17. Escofet X, Khan AZ, Mazarani W, Woods WG. Lessons to be learned: a case study approach. Lateral aberrant thyroid tissue. *J R Soc Health*. 2007;127(1):45–6.
18. Hekimsoy I, Ertan Y, Serin G, et al. Comparison of ultrasound findings of papillary thyroid carcinoma subtypes based on the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1434787.
19. Piotrkowska Wróblewska H, Karwat P, Zylka A, et al. Quantitative Ultrasound-Based Precision Diagnosis of Papillary, Follicular, and Medullary Thyroid Carcinomas Using Morphological, Structural, and Textural Features. *Cancers (Basel)*. 2025;17(17):2761.
20. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1970–82.
21. Hoang VT, Trinh CT. A Review of the Pathology, Diagnosis and Management of Colloid Goitre. *Eur Endocrinol*. 2020 Oct;16(2):131–135.
22. Stancioiu F, Mihai D, Papadakis GZ, et al. Treatment for benign thyroid nodules with a combination of natural extracts. *Mol Med Rep*. 2019;20(3):2332–2338.
23. Al-Naqqash M, Kareem TF, Al-Bairmany Y, et al. Survival Values of Iraqi Male Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2025;26(4):1379–1384.
24. Alrubai AMM, Al-Jassani HMA, Alsaymaree SMR, Alshewered AS. Dermatological sequel of adjuvant breast cancer radiotherapy in Iraqi women. *Onkologia i Radioterapia*. 2020;14(6):1–7.
25. Alshewered AS. Mini beads on breast carcinoma. Miniperlas Sobre El Carcinoma De Mama. *Revista Venezolana De Oncologia*. 2025;37(4):258–266.
26. Alwan AF, Al-Naqqash MA, Al-Nuami HSA, et al. Assessment of dose-volume histogram statistics using three-dimensional conformal techniques in breast cancer adjuvant radiotherapy treatment. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(3):225–233.
27. Radi IA, Al-Hashimi O, Ameen NA, et al. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on urinary estrogen levels in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(2):222–230.
28. Seror RA, Al-Naqqash M, Alrubai T, et al. The Roles of Deep Inspiration Breathe Holding Using ABC-device on Lungs Doses in Left Breast Cancer Radiotherapy. *Surgery Gastroenterology and Oncology*. 2025;29(4):549–554.
29. Abdulameer IS, Alshewered A, Sheikha A. Pattern of gastric cancer in Iraq. *Gastroenterology Ukraine*. 2025;59(3):165–173.
30. Alashoor MF, Al-Malik HSK, Al-Khalid KFA, Alshewered AS. Glioblastoma multiform prognosis beyond craniotomy and chemo irradiation. *Onkologia i Radioterapia*. 2022;16(2):38–41.
31. Al-Bdaer E.K., Alshewered A.S. Trace elements and electrolytes disturbances in cancerous patients: A prospective comparison study. *Onkologia i Radioterapia*. 2020;14(6):1–6.
32. Alrubai AMM, Al-Naqqash MA, Alshewered AS. Epidemiological, and prognostic single-center study of anal carcinoma. *J Coloproctol (Rio J)*. 2020;40(03):202–208.
33. Alhilfi HSQ, Almohammadawi KOM, Alsaad RKA, et al. Colorectal cancer epidemiology and clinical study in Misan. *J Coloproctol (RIO J)*. 2019;9:159–62.
34. Alshewered A, Kadhim SA. Evaluation of Colon Cancer Incidence Rates for the Years 2016–2021, Najaf/Iraq: A Study of Risk Assessment. *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2024;28:s19–s23.
35. Alshewered AS, Al-Naqqash MA. Rectal cancer and chemoradiation in Iraq: systematic review and meta-analysis. *J Coloproctol (Rio J)*. 2019;39:309–318.
36. Alshewered A, Kadhim SA. Evaluation of Colon Cancer Incidence Rates for the Years 2016–2021, Najaf/Iraq: A Study of Risk Assessment. *Surgery Gastroenterology and Oncology*. 2024;28:s19–s23.
37. Al-Tamer MY, Almkhatar SA, Hameedi ZJ, et al. Assessment of Dose Volume Histogram Statistics Using Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Technique in Head and Neck Cancers. *Eurasian Journal of Oncology Open source preview*. 2025;13(3):227–235.
38. Jaafar AM, Elsayed H, Khalil MM, et al. The influence of different kVs and phantoms on computed tomography number to relative electron density calibration curve for radiotherapy dose calculation. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(4):289–297.
39. Al-Rawi SAI, Abouelenein H, Nagdy ME, et al. Assessment of dose gradient index variation during simultaneously integrated boost intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer patients. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(3):216–224.
40. Al-Rawi SAI, Alshewered A, Abouelenein H, et al. Designing the best treatment plan for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with SIB-VMAT using the MONACO treatment planning system. *Onkologia i Radioterapia*. 2023;17(8):345–351.
41. Alshewered AS. Endometrial hyperplasia, benign endometrial tumors and endometrial carcinoma: A review study. *Romanian Medical Journal*. 2024;71(4):384–392.
42. Oun RDA, Hamzah HJ, Salman AH, et al. Preoperative risk assessment tests for suspicious ovarian mass. *Onkologia i Radioterapia*. 2023;17(7):178–184.



Гасымов Р.А.^{1,2}, Алиев А.Р.¹✉

¹ Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

² Центральная больница Агджабединского района, Агджабеди, Азербайджан

Результаты хирургического лечения пациентов с раком желудка в межрегиональном отделении онкологии Центральной больницы Агджабединского района Азербайджанской Республики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 15.09.2025

Принята: 18.01.2026

Контакты: kaka3@list.ru

Резюме

Цель. Изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с раком желудка разных возрастных групп с различным клиническим течением основного заболевания и сопутствующей патологией.

Материалы и методы. В научном исследовании, проведенном в региональном онкологическом отделении Агджабединской центральной больницы Азербайджанской Республики, приняли участие 124 пациента с раком желудка, перенесших хирургическое вмешательство. Для оценки общего состояния пациентов были собраны анамнестические данные, изучены результаты клинико-лабораторных и инструментальных исследований, а также проведено хирургическое лечение.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что на современных этапах развития хирургии, анестезиологии и реаниматологии отмечается непосредственное улучшение результатов лечения, что позволяет проводить хирургическое вмешательство у большинства пациентов с раком желудка. Выполнение радикальных хирургических операций у пациентов с раком желудка может привести к продлению сроков выздоровления и безрецидивного периода. Наряду с разработкой новых подходов к лечению пациентов данной категории изучение результатов лечения является одним из приоритетных направлений современной науки, одновременно направленных на внедрение эффективных профилактических мер в повседневную клиническую практику.

Ключевые слова: рак желудка, эндоскопическое обследование, интраоперационная биопсия



Gasimov R.^{1,2}, Aliyev A.²

¹ National Centre of Oncology, Baku, Azerbaijan ✉

² Central Hospital of Agjabedi District, Agjabedi, Azerbaijan

Result of Surgical Treatment of Patients with Gastric Cancer in the Interregional Oncology Department of the Central Hospital of the Agjabedi District of the Republic of Azerbaijan

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 15.09.2025

Accepted: 18.01.2026

Contacts: kaka3@list.ru

Abstract

Purpose. Study direct and long-term results of surgical treatment patients with gastric cancer of different age groups with different clinical flow of a basic disease and concomitant pathology.

Materials and methods. In probe it is included 124 patients with gastric cancer were on hospitalization and operated in branch of on Interregional department of oncology of Agjabedi. For an assessment of general condition of patients anamnestic data, outcomes of clinical-laboratory and instrumental research techniques are studied.

Results and discussion. As a result of conducted probe it is established, that at the present stage development of surgical activity, anesteziological maintenance, reanimation measures improvement of operating treatment for dominating figure submultiple with gastric cancer allows is marked. Realization of radical operations of elderly and senile age stipulates curing and increase duration without the recurrent season. For modern science, along with the development of new approaches to the treatment of this category of patients, the study of treatment outcomes is also one of the priority directions. This also serves the purpose of implementing effective preventive measures into daily clinical practice.

Keywords: gastric cancer, endoscopic examination, intraoperative biopsy

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) стабильно остается наиболее часто встречаемым онкологическим заболеванием в различных регионах мира [6], в том числе и в Азербайджане, в частности в Центральном административно-территориальном регионе республики. Высокие показатели заболеваемости и смертности от указанной патологии делают проблему РЖ актуальной во всем мире [1]. Одногодичная летальность составляет 60% [3–5]. У 82,3% пациентов с РЖ, поступающих в онкостационар, констатируется III и IV стадия распространенности процесса вследствие поздней выявляемости

злокачественной патологии [2]. При этом 5-летняя выживаемость в онкоучреждениях составляет 32%, а в общехирургических стационарах – 18%. Данный факт подчеркивает необходимость проведения лечения в специализированных учреждениях, так как только в онкостационарах проводится адекватное стадирование процесса и, соответственно, адекватный объем и характер хирургического вмешательства. Кроме того, в онкостационарах возможно осуществление преемственности лечения на всех этапах развития болезни.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с раком желудка разных возрастных групп с различным клиническим течением основного заболевания и сопутствующей патологией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенной работе использованы результаты комплексного обследования и хирургического лечения 124 пациентов с РЖ, находившихся на стационарном лечении, получивших хирургическое лечение и подвергнутых динамическому биохимическому исследованию крови в пред- и послеоперационном периодах в межрегиональном отделении онкологии ЦБ Агджабединского района Азербайджанской Республики в период с 2016 по 2023 г. включительно.

В табл. 1 выведено распределение пациентов по полу и возрасту.

Как видно из табл. 1, 4 (5,55%) прооперированных пациента с раком желудка находились в возрастной группе до 40 лет, 25 (6,21%) – 41–50 лет, 31 (23,36%) – 51–60 лет, 54 (45,35%) – 61–70 лет и 10 (19,53%) были старше 70 лет. Всего мужчин с раком ободочной кишки было 91 (61,86%), женщин – 57 (38,14%). Основная часть пациентов с РЖ были представителями мужского пола – 93 (77,42%). Большинство пациентов с РЖ находилось в возрастной группе от 51 года до 70 лет, что составило 77,59%.

Всем пациентам традиционно проводилось общеклиническое обследование (опрос, осмотр, пальпация, перкуссия), позволяющее оценить общее состояние пациента, выработать план исследования и тактику ведения. В разряд необходимого исследования входило комплексное инструментальное, включавшее в себя рентгеноскопию легких, контрастное рентгенологическое исследование органов желудочно-кишечного тракта, эзофагогастроскопию и колоноскопию с прицельной биопсией, ультразвуковую томографию паренхиматозных органов, лимфоузлов брюшинного пространства, а также определение симптома «кокарды» в проекции желудка. Для уточнения диагноза при вторичной диагностике производилась компьютерная томография. У подавляющего большинства исследованных пациентов (98,02%) рак был верифицирован на этапах лечения посредством морфологического исследования эндоскопического или операционного материала. Как правило, при нерезектабельном процессе мы стремились подтвердить патоморфологические результаты эндоскопической биопсии операционной, предоставляющей более широкие возможности для прицельного забора биоптата. Распределение пациентов с РЖ в зависимости от результатов морфологического исследования приведено в табл. 2.

Причиной отсутствия факта морфологического подтверждения диагноза у некоторых пациентов являлось их тяжелое состояние, не позволяющее выполнить предоперационное эндоскопическое обследование, и невозможность проведения



Таблица 1
Распределение пациентов с РЖ по полу и возрасту
Table 1
Distribution of patients with gastric cancer by gender and age

Возраст	Пол	Абс. ч.	%
20–40	М	2	1,61
	Ж	2	1,61
41–50	М	13	10,5
	Ж	12	9,69
51–60	М	28	22,58
	Ж	3	2,42
61–70	М	43	34,68
	Ж	11	8,85
71 и более	М	7	5,64
	Ж	3	2,42
Всего		124	100

Таблица 2
Распределения пациентов с РЖ в зависимости от гистоструктуры опухоли
Table 2
Distribution of patients with gastric cancer depending on tumor histostucture

Диагноз	Всего	Гистоструктура опухоли				
		Высокодифференцированная аденокарц.	Умереннодифференцированная аденокарц.	Низкодифференцированная аденокарц.	Недифференцированная аденокарц.	Не исследовано
		Абс. ч. %	Абс. ч. %	Абс. ч. %	Абс. ч. %	Абс. ч. %
РЖ	124	21 16,94	41 33,06	46 37,1	14 11,29	2 1,61

Таблица 3
Частота локализации процесса у пациентов с РЖ
Table 3
Frequency of process localization in patients with gastric cancer

Локализация	Абс. ч.	%
Кардиальный отдел	7	5,65
Тело желудка	14	11,29
Антральный отдел	103	83,06
Всего	124	100

интраоперационной биопсии. В этих случаях основанием для установления диагноза рака служили результаты дооперационного клинического и инструментальных методов обследования и интраоперационной ревизии.

Распределение пациентов с РЖ по локализации ракового поражения отображено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, у основной части оперированных пациентов раковая опухоль располагалась в антральном отделе, у меньшего числа пациентов – в теле, и, наконец, лишь у 7 пациентов она локализовалась в кардиальном отделе желудка.

Распределение пациентов с РЖ по стадиям заболевания приведено в табл. 4.

Пациенты с РЖ по клиническим стадиям заболевания распределены на основании как результатов интраоперационной ревизии и заключения морфологического исследования удаленного препарата, так и данных комплексного дооперационного обследования. Стадийность заболевания устанавливалась в зависимости от распространенности злокачественного опухолевого процесса согласно общепринятой международной классификации стадийности РЖ по системе TNM.

Итак, преобладающее большинство пациентов с РЖ обратились или были направлены в онкологическое учреждение на более поздних стадиях заболевания. Как видно из табл. 4, из 124 пациентов со злокачественными опухолями желудка у 47 (37,9%) была установлена III ($T_3N_1M_0$, $T_4N_1M_0$), а у 76 (61,29%) – IV ($T_3N_1M_1$, $T_4N_1M_1$, $T_4N_2M_1$) клиническая стадия заболевания. Лишь у 1 пациента (0,81%) была констатирована II ($T_3N_0M_0$) стадия заболевания. Необходимо отметить, что коэффициент отношения числа пациентов с РЖ с IV клинической стадией опухолевого процесса к числу пациентов с III клинической стадией равен 1,62.

Таким образом, определяющая часть прооперированных пациентов в условиях межрегионального стационара – 123 (99,19%) поступили в онкостационар при наличии III и IV клинической стадии заболевания.

Распределение пациентов с РЖ в зависимости от наличия метастазов в печени по результатам интраоперационной ревизии отражено в табл. 5.

Таблица 4
Распределение пациентов с РЖ по стадиям заболевания
Table 4
Distribution of patients with gastric cancer by disease stage

Стадия	Абс. ч.	%
$T_3N_0M_0$	1	0,81
$T_3N_1M_0$	35	28,22
$T_{4a}N_1M_0$	12	9,68
$T_3N_1M_1$	37	29,84
$T_{4a}N_1M_1$	34	27,42
$T_{4a}N_2M_1$	5	4,03
Всего	124	100

Таблица 5
Распределение пациентов с РЖ в зависимости от наличия метастазов в печени
Table 5
Distribution of patients with gastric cancer depending on the presence of liver metastases

Диагноз	Всего	Метастаз в печень				
		В правую долю	В левую долю	Множественное поражение печени	В области ворот печени	Не выявлено
		Абс. ч. %	Абс. ч. %	Абс. ч. %	Абс. ч. %	Абс. ч. %
РЖ	124	1 0,81	1 0,81	3 2,42	3 2,42	116 93,54



Таблица 6
Частота и степень выраженности осложненных форм РЖ
Table 6
Frequency and severity of complicated forms of gastric cancer

Осложнения	Степень выраженности	Абс. ч.	%
Стеноз (62 пациента)	Компенсированный	43	50,59
	Декомпенсированный	19	22,35
Кровотечение (17 пациентов)	Скрытое	11	12,94
	Профузное	6	7,06
Перфорация (6 пациентов)	Неприкрытая	4	4,71
	Прикрытая	2	2,35
Итого		85	100

Анализ полученных результатов интраоперационной ревизии показал наличие метастазирования в печень у 8 (6,46%) пациентов с РЖ. Таким образом, из 124 прооперированных пациентов с РЖ у 14 установлено наличие вторичных изменений в печени, что составляет 5,56% от общего и 10,14% от числа пациентов с IV клинической стадией заболевания.

Зачастую диагноз РЖ устанавливается после присоединения различной степени выраженности и тяжести осложнений основного заболевания, побудивших пациентов обратиться в стационар. В связи с этим нередко возникает вопрос о проведении срочной, а порой и экстренной операции. Большинство пациентов с РЖ поступили в НЦО с осложненным клиническим течением. При таких осложнениях, как стеноз, кровотечение, проводились консервативные мероприятия и в зависимости от эффекта проведенного лечения выбиралась дальнейшая тактика лечения конкретного пациента. В табл. 6 представлены результаты анализа осложнений основного процесса у 85 пациентов с РЖ.

Из 124 пациентов с РЖ у 85 (68,55%) отмечено осложненное течение онкологического заболевания. Наиболее часто встречающимся осложнением РЖ являлся стеноз. В нашем исследовании он был выявлен у 62 пациентов, что составило 50% от общего числа пациентов с РЖ и 72,93% от числа пациентов с осложненным течением злокачественной патологии желудка. Кровотечение различной степени интенсивности наблюдалось в 17 случаях, что составляет 13,71% от общего числа пациентов с РЖ и 20,01% от числа пациентов с различного вида осложнениями. Перфорация злокачественной опухоли желудка – наиболее отягчающее состояние пациента осложнение, требующее безотлагательного хирургического вмешательства. В наших наблюдениях было констатировано 6 случаев этого осложнения, что составило 4,84% от общего количества пациентов с РЖ и 7,06% от числа пациентов с осложненным течением основного заболевания.

Кроме того, необходимо отметить, что у части пациентов с РЖ было установлено наличие 2 и более осложнений основного заболевания. Распределение их в соответствующих вышеуказанных таблицах проведено по клинически более доминирующему осложнению основного заболевания.

Распределение пациентов с РЖ по произведенной операции в зависимости от локализации злокачественной опухоли приведено в табл. 7.

Таблица 7

Распределение пациентов с РЖ в соответствии с проведенным оперативным лечением в зависимости от локализации ракового процесса

Table 7

Distribution of patients with gastric cancer according to the surgical treatment performed, depending on the location of the cancer process

Локализация	Операции					
	Радикальные		Паллиативные		Пробная лапаротомия	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Антральный отдел	Субтотальная дистальная резекция желудка		Дренирующие операции			
	41	33,06	62	50,0	–	–
Тело желудка	Гастрэктомия		Дренирующие операции			
	7	5,65	5	4,04	2	1,61
Кардиальный отдел	Гастрэктомия		Симптоматические			
	4	3,22	2	1,61	1	0,81
Всего	53	41,93	69	55,64	3	2,42

Пациентам с РЖ в зависимости от локализации и распространенности злокачественного процесса выполнены различного типа и вида оперативные вмешательства. 53 (41,93%) пациентам с РЖ проведены радикальные хирургические вмешательства, при этом у 4 пациентов была диагностирована IV стадия заболевания вследствие наличия у них метастазов в большой сальник.

Паллиативного характера операции произведены у 69 (55,64%) пациентов. При неоперабельном раке кардиального отдела желудка в 2 (2,9%) случаях наложена гастростома по методам Кадера и Витцеля, по 1 случаю соответственно. У 3 (2,42%) пациентов оперативное вмешательство завершилось пробной лапаротомией.

После операции умерло 4 (3,22%) пациента с РЖ. Причиной смерти в одном случае была тромбоэмболия легочной артерии, а во втором – острая сердечно-сосудистая недостаточность. В первом случае по поводу стенозирующего рака антрального отдела желудка была проведена субтотальная дистальная резекция желудка по классической методике, а во втором – вследствие нерезектабельного рака антрального отдела желудка, осложненного декомпенсированным стенозом, выполнена паллиативно-дренирующая операция. В 2 случаях причиной смерти стали полиорганная недостаточность, кровотечение вследствие несостоятельности в одном случае пищеводно-тощекишечного анастомоза, а в другом – пищеводно-желудочного соустья после гастрэктомии и проксимальной резекции желудка соответственно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что на современном этапе развития медицинской инфраструктуры в Центрально-Аранском регионе возможно проведение специализированного оперативного лечения у преобладающего числа пациентов с РЖ. Проведение радикальных операций у пациентов с раком данной локализации обуславливает излечение и увеличивает продолжительность безрецидивного периода.



Для современной медицинской науки наряду с разработкой новых подходов в лечении указанного контингента пациентов изучение результатов лечения является приоритетным направлением, преследующим также цель внедрения в повседневную клиническую практику эффективных профилактических мероприятий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol. Biol.* 2009;472:467–77.
2. Hwang S.W., Lee D.H., Lee S.H., et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(3):512–518.
3. Jemal A., Bray F., Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69–90.
4. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr;56(2):106–30.
5. Kalmar K, Cseke L, Zambo K, et al. Comparison of quality of life and nutritional parameters after total gastrectomy and a new type of pouch construction with simple Roux-en-Y reconstruction: preliminary results of a prospective, randomized, controlled study. *Dig Dis Sci.* 2001 Aug;46(8):1791–6134.
6. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents. V. VIII. IARC Cancer Base No. 7. Lyon; 2005. P. 16–42.



Худойбердиев Д.К.✉, Тешаев Ш.Ж., Давлатов С.С.
Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино,
Бухара, Узбекистан

Изменчивость рентгеноанатомической картины желудка в зависимости от возраста, пола и телосложения при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: разработка диагностического алгоритма

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Худойбердиев Д.К. – концепция и дизайн исследования, написание статьи, проведение исследования, сбор, анализ материалов и результатов; Тешаев Ш.Ж. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования; Давлатов С.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи.

Финансирование: исследование не имеет спонсорской поддержки.

Подана: 05.11.2025

Принята: 18.01.2026

Контакты: dilshod.khudoyberdiyev@mail.ru

Резюме

Введение. В рамках настоящей работы проведен всесторонний анализ рентгеноанатомических характеристик желудка с учетом возрастных, половых и конституциональных особенностей как в норме, так и при различных патологических изменениях со стороны желудочно-кишечного тракта.

Цель. Изучение возрастных особенностей рентгеноанатомии желудка в норме и при патологических изменениях, а также разработка алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта с учетом типологических характеристик пациента.

Материалы и методы. Объектом настоящего исследования стали клинико-радиологические данные 300 пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу различных заболеваний желудочно-кишечного тракта в многопрофильном медицинском учреждении. Возраст обследуемых колебался от периода новорожденности до 70 лет. Для обеспечения объективности и структурности анализа выборка была стратифицирована на 3 группы. Первая группа (контрольная, n=100) включала лиц без диагностированных заболеваний желудочно-кишечного тракта, равномерно представленных по полу и возрасту, и служила эталоном для определения нормальных рентгеноанатомических показателей желудка. Вторая группа состояла из 100 мужчин с установленными гастроэнтерологическими заболеваниями, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также новообразования различной этиологии. Третья группа включала 100 женщин с аналогичным спектром патологий.

Результаты. В результате исследования выявлено, что рентгеноанатомические параметры желудка существенно варьируют в зависимости от возраста, пола и конституционального типа пациента. У детей желудок преимущественно имеет



вертикальную и удлинённую форму, у взрослых – форму, близкую к J-образной или с выраженной поперечной ориентацией, тогда как у пожилых наблюдаются признаки опущения желудка и снижение его мышечного тонуса. У мужчин чаще диагностировался удлинённый желудок с выраженной кривизной, в то время как у женщин желудок был более компактным.

Выводы. Установлены значимые корреляции между морфометрическими параметрами желудка и антропометрическими данными пациентов, что обосновывает необходимость учета этих факторов при диагностике. На основании этих данных разработан диагностический алгоритм, который повышает точность рентгенологической диагностики заболеваний желудка и способствует персонализации обследования и лечения пациентов с патологиями желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: рентгеноанатомия, желудок, типология, возраст, диагностика, желудочно-кишечный тракт, алгоритм, половые различия

Khudoyberdiyev D. ✉, Teshayev Sh., Davlatov S.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Variability of the X-Ray Anatomical Picture of the Stomach Depending on Age, Gender and Physique in Diseases of the Gastrointestinal Tract: Development of a Diagnostic Algorithm

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Khudoyberdiyev D. – research concept and design, writing an article, conducting research, collecting, analyzing materials and results; Teshayev Sh. – research concept and design, conducting research, analyzing materials and results; Davlatov S. – research concept and design, editing an article.

Funding: the study has no sponsorship.

Submitted: 05.11.2025

Accepted: 18.01.2026

Contacts: dilshod.khudoyberdiyev@mail.ru

Abstract

Introduction. In the framework of this work, a comprehensive analysis of the X-ray anatomical characteristics of the stomach was carried out, taking into account age, sexual and constitutional characteristics, both normal and with various pathological changes from the gastrointestinal tract.

Purpose. The study of the age-related features of gastric X-ray anatomy in normal and pathological conditions, as well as the development of an algorithm for the differential diagnosis of gastrointestinal diseases, taking into account the typological characteristics of the patient.

Materials and methods. The object of this study was the clinical and radiological data of 300 patients undergoing inpatient treatment for various diseases of the gastrointestinal tract in a multidisciplinary medical institution. The age of the subjects ranged from the newborn period to 70 years. To ensure the objectivity and structurality of the analysis, the sample was stratified into three groups. The first group (control, n=100) included

people without diagnosed gastrointestinal diseases, evenly represented by gender and age, and served as a reference for determining normal X-ray anatomical parameters of the stomach. The second group consisted of 100 men with established gastroenterological diseases, including chronic gastritis, peptic ulcer of the stomach and duodenum, as well as neoplasms of various etiologies. The third group included 100 women with a similar range of pathologies.

Results. The study revealed that the X-ray anatomical parameters of the stomach vary significantly depending on the age, gender and constitutional type of the patient. In children, the stomach mainly has a vertical and elongated shape, in adults it has a shape close to a J-shape or with a pronounced transverse orientation, while in the elderly there are signs of gastric prolapse and a decrease in its muscle tone. Men were more likely to be diagnosed with an elongated stomach with pronounced curvature, while women had a more compact stomach.

Conclusion. Significant correlations have been established between the morphometric parameters of the stomach and the anthropometric data of patients, which justifies the need to take these factors into account in the diagnosis. Based on these data, a diagnostic algorithm has been developed that improves the accuracy of X-ray diagnosis of stomach diseases and helps to personalize the examination and treatment of patients with gastrointestinal pathologies.

Keywords: X-ray anatomy, stomach, typology, age, diagnosis, gastrointestinal tract, algorithm, gender differences

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная гастроэнтерология и радиология требуют более точной и индивидуализированной диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), учитывающей как морфологические, так и демографические параметры пациента. В частности, желудок – орган, структура которого значительно изменяется с возрастом и под влиянием различных патологических процессов. Однако, несмотря на широкое применение рентгенологических методов, отсутствуют систематизированные подходы, позволяющие учитывать типологические и возрастные особенности строения желудка в диагностическом процессе [1].

Современные методы диагностики заболеваний ЖКТ требуют интегрированного подхода, учитывающего не только патологические изменения, но и конституциональные, демографические и возрастные особенности анатомии желудка. Несмотря на прогресс в эндоскопии и КТ-диагностике, роль рентгенологических методов, особенно с учетом возрастной и типологической изменчивости, остается недостаточно освещенной [2].

Исследования показывают, что форма, положение и размеры желудка существенно зависят от возраста, пола и антропометрических параметров. Так, у грудных детей желудок имеет вытянуто-трубчатую форму и расположен горизонтально; у пожилых пациентов он удлиннен, складки слизистой уплощаются, газовый пузырь становится вытянутым, а перистальтика – ослабленной [3].

В анатомическом исследовании среди взрослых и эмбрионов выявлены вариации желудка по вертикальной и поперечной осям, формы классифицированы как



J-образные, цилиндрические, полумесяцевидные и др. Установлено, что длина желудка и большая кривизна статистически значимо больше у мужчин. Рост желудка коррелирует с гестационным возрастом, что особенно важно для диагностики внутриутробных аномалий [4].

Рентгеноанатомия желудка является важнейшим компонентом в диагностике заболеваний ЖКТ, учитывая значительные вариации морфологических характеристик в зависимости от возраста, пола и типа телосложения пациента. Современные исследования, проведенные как зарубежными, так и узбекскими учеными, подтверждают необходимость учета этих факторов для повышения точности диагностики и индивидуализации лечебных подходов [5].

Международные исследования показали, что половые и возрастные особенности существенно влияют на форму, положение и функциональное состояние желудка, и это отражается на клинических проявлениях заболеваний ЖКТ. Мужчины чаще имеют удлинённый желудок с выраженной кривизной, тогда как у женщин желудок, как правило, более компактный. Пожилые пациенты демонстрируют тенденцию к опущению желудка и снижению тонуса его стенок, что затрудняет диагностику [6, 7].

В исследовании на КТ показано, что BMI, индекс Пондер (PI) и возраст позволяют с высокой точностью предсказывать размеры и расположение желудка, что важно для точного расчета радиационной дозы в онкологии [8].

Метод двойного контрастирования обеспечивает высокую разрешающую способность, позволяя выявлять даже минимальные патологические изменения: гастриты, эрозии, мелкие язвы и опухоли, недоступные при традиционных рентгенограммах. Несмотря на преимущества эндоскопии, рентген остается важным компонентом комплекса исследований, особенно когда необходим обзор всей морфологии и топографии органа [9].

В Узбекистане в 2025 г. была опубликована работа о топографии, анатомии, гистологии и морфометрии желудка экспериментальных крыс с возрастной градацией – иллюстрация интереса к возрастной морфологии желудка на этапе фундаментальных исследований. В работе узбекских ученых, опубликованной в 2024–2025 гг., освещены возрастные морфофункциональные особенности строения желудка, включая слои слизистой, подслизистой и мышечной оболочек, а также логика оценки изменений при патологии [10].

Актуальность данного направления подтверждается исследованиями, в ходе которых проводили всесторонний анализ морфологических изменений желудка с учетом антропометрических данных и возрастных особенностей у пациентов местной популяции. В этих работах подчеркивается влияние конституциональных типов (астенического, нормостенического, гиперстенического) на рентгеноанатомическую картину желудка, что требует разработки адаптированных диагностических алгоритмов с учетом национальных особенностей [11].

Таким образом, интеграция результатов международных и национальных исследований позволяет создать более точные и персонализированные методы диагностики заболеваний ЖКТ. В условиях распространения хронической патологии желудка и увеличения числа пожилых пациентов в Узбекистане разработка и внедрение специализированных диагностических алгоритмов является важной и своевременной задачей медицинской науки и практики.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение возрастных особенностей рентгеноанатомии желудка в норме и при патологических изменениях, а также разработка алгоритма дифференциальной диагностики заболеваний ЖКТ с учетом типологических характеристик пациента.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужили клинико-рентгенологические данные 300 пациентов в возрасте от периода новорожденности до 70 лет, проходивших стационарное лечение по поводу различных патологий ЖКТ в многопрофильном медицинском учреждении. Такая широкая возрастная выборка позволила изучить возрастные особенности рентгеноанатомии желудка как в норме, так и при различных заболеваниях, учитывая влияние возрастных физиологических и морфологических изменений.

Для обеспечения достоверности и структурированности анализа выборка была стратифицирована на 3 группы. Первая (контрольная) группа (n=100) включала здоровых лиц без диагностированных заболеваний ЖКТ с равномерным распределением по полу и возрасту. Контрольная группа использовалась в качестве эталона нормальных рентгеноанатомических показателей желудка и позволила выявить возрастные нормы и вариации строения желудка.

Вторая группа (n=100) состояла из мужчин с установленными гастроэнтерологическими патологиями: хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также опухолевыми процессами. Выделение мужской группы обусловлено необходимостью учета половых различий в строении и патологии желудка.

Третья группа (n=100) включала женщин с аналогичным спектром заболеваний, что позволило выявить особенности рентгеноанатомии желудка и ее изменений при патологии с учетом пола. Все участники были дополнительно классифицированы по типу телосложения (астеническому, нормостеническому, гиперстеническому) на основе комплексного антропометрического обследования, включающего измерения роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности грудной клетки, а также пропорций между плечевым и тазовым поясами. Данный подход основан на немецкой классификации типов телосложения и методике соматотипирования В.П. Четцова, что обеспечивает объективность оценки конституциональных особенностей пациентов и позволяет исследовать влияние типа телосложения на форму и положение желудка.

Методы исследования включали: антропометрические методы – для оценки соматотипа и типологии телосложения с целью выявления конституциональных факторов, влияющих на рентгеноанатомию желудка; рентгенологические исследования, включая рентгенотелевизионное просвечивание и рентгенографию желудка с бариевым контрастированием. Исследование проводилось натощак с соблюдением общепринятых правил подготовки пациентов (запрет на прием пищи и курение в день исследования). Рентгенологический метод позволил оценить форму, положение, рельеф слизистой оболочки, моторную функцию желудка и выявить возрастные и патологические особенности. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) проводилась для детальной оценки анатомии и выявления патологических изменений, что позволило расширить диагностические возможности и повысить точность



исследований. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) использовались в комплексе для подтверждения диагноза, оценки слизистой желудка и взятия биопсийного материала при необходимости. Статистический анализ данных применялся для определения закономерностей, возрастных и половых особенностей, а также влияния конституциональных типов и патологий на рентгеноанатомию желудка. Использовались методы описательной статистики, корреляционного анализа и сравнительных тестов. Выбор комплексного мультидисциплинарного подхода обусловлен актуальностью изучения морфофункциональных особенностей желудка с учетом его возрастной и типологической изменчивости, а также различий, обусловленных полом и патологией. Комплексное антропометрическое обследование и стратификация пациентов по типам телосложения необходимы для выявления взаимосвязи между конституциональными особенностями организма и рентгеноанатомическими характеристиками желудка.

Использование различных методов лучевой диагностики (рентгеноскопия, МСКТ, УЗИ) в комплексе с эндоскопией обеспечивает максимальную информативность, позволяя не только визуализировать морфологию желудка, но и оценить его функциональное состояние и выявить ранние признаки заболеваний. Выбранные методы и организация выборки дают возможность решить поставленные задачи по изучению типологической возрастной рентгеноанатомии желудка и разработке диагностических алгоритмов с учетом пола, возраста и конституциональных особенностей пациентов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам комплексного анализа 300 рентгенологических, МСКТ, УЗИ и эндоскопических данных пациентов с различными патологиями желудка, а также контрольной группы, проведенного с учетом возрастных, половых и конституциональных особенностей, были получены следующие основные результаты.

Возрастные особенности рентгеноанатомии желудка в норме. Анализ контрольной группы позволил выявить закономерности изменения формы и положения желудка в разные возрастные периоды. У новорожденных и детей младшего возраста желудок чаще имел форму крючка и занимал более высокое положение в брюшной полости, характеризовался преимущественно нормотоничным тонусом. В зрелом возрасте преобладала форма рога с более выраженными складками слизистой оболочки, у пожилых пациентов наблюдалась тенденция к гипотонии и снижению моторики желудка. Возрастные изменения сопровождались вариациями эвакуации бариевой взвеси: у детей скорость эвакуации была выше, тогда как у лиц пожилого возраста значительно снижена, что коррелировало с возрастным снижением перистальтики.

Влияние пола и конституциональных типов на рентгеноанатомию желудка. У мужчин и женщин выявлены значимые различия в форме и положении желудка, а также в моторной активности, обусловленные как половыми особенностями, так и типом телосложения. У астеников желудок чаще имел удлиненную форму и низкое расположение, в то время как у гиперстеников – более короткую и объемную форму с высоким расположением. У мужчин с мускульным и грудным соматотипом отмечалась более выраженная перистальтика и быстрее эвакуировалась бариевая взвесь, чем у женщин с пикническим и стенопластическим типами, у которых преобладала тенденция к гипотонии и более медленному опорожнению желудка.

Рентгеноанатомические особенности при различных патологиях желудка.

При хронических гастритах выявлено сглаживание складчатого рельефа слизистой оболочки, особенно у пациентов пожилого возраста и астенического типа. В группе с гиперстеническим типом наблюдалась выраженная гиперсекреция, сопровождающаяся усиленной моторикой и гипертонусом желудка. Характерными рентгенологическими признаками язвенной болезни были локальные дефекты рельефа, эрозии и рубцовые изменения, чаще выявляемые у мужчин среднего возраста с мускульным соматотипом. При этом у женщин с пикническим типом наблюдалась более выраженная склонность к хроническому течению и замедленному восстановлению моторики желудка. Выявлены возрастные и типологические особенности локализации и распространенности опухолей. У лиц старших возрастных групп преобладали объемные образования в теле и антральном отделе, с характерными изменениями формы и положения желудка – смещениями и деформациями, особенно выраженными у пациентов гиперстенического телосложения.

На основе выявленных закономерностей была разработана система дифференциальной диагностики, учитывающая возраст, пол и соматотип пациента. В частности, у астеников с хроническим гастритом рекомендуется усиленное внимание к моторным нарушениям и раннему выявлению гипотонуса. У гиперстеников акцент сделан на мониторинг гипертонуса и склонности к повышенной секреции. Для пожилых пациентов выделены алгоритмы с учетом снижения моторики и повышенного риска атрофических изменений.

Данные алгоритмы позволили повысить точность диагностики на 15–20% по сравнению с традиционными подходами.

Была подтверждена тесная взаимосвязь антропометрических параметров с морфологическими особенностями желудка, выявленная статистически значимыми корреляциями ($p < 0,05$). Это позволяет использовать антропометрические данные как вспомогательный фактор при постановке диагноза и прогнозировании течения патологий ЖКТ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают важность учета возрастных, половых и конституциональных особенностей при изучении рентгеноанатомии желудка и диагностике его патологий. Несмотря на то что рентгенологические методы давно используются в клинической практике, наше исследование выявило новые аспекты, которые ранее не получили должного внимания, особенно в контексте типологической и возрастной вариабельности [12].

Первое, что заслуживает внимания, – выявленные возрастные особенности строения и функции желудка. Установлено, что у новорожденных и детей структура желудка существенно отличается от взрослой, что связано с этапами роста и созревания организма. У пожилых пациентов наблюдаются закономерные изменения, характеризующиеся снижением моторики и тонуса желудка, что согласуется с известными данными о физиологическом старении ЖКТ. Это подтверждает необходимость разработки возрастных норм и стандартов при интерпретации рентгенологических данных, что особенно важно для ранней диагностики и своевременного лечения [13].



Половые различия, выявленные в исследовании, отражают биологические и морфологические особенности мужчин и женщин, влияющие на строение и функцию желудка. Более высокая моторика и тонус у мужчин с мускульным соматотипом свидетельствуют о влиянии гормонального и конституционального факторов, что требует дифференцированного подхода при интерпретации рентгенологических данных и выборе лечебной тактики. У женщин с пикническим типом телосложения выявлены особенности, способствующие хронизации патологических процессов, что также должно учитываться в клинической практике [14].

Особое значение имеет подтверждение взаимосвязи между типом телосложения и особенностями патологических изменений желудка. Например, гиперстенический тип, характеризующийся высоким положением диафрагмы и объемным желудком, ассоциируется с повышенной секрецией и гипертонусом, что коррелирует с более выраженными симптомами гастритов и язвенной болезни. Это согласуется с теоретическими представлениями о влиянии соматотипа на функции внутренних органов и подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода к диагностике и лечению [15].

Разработка диагностических алгоритмов, учитывающих возраст, пол и соматотип, представляет собой важный шаг вперед в персонализации медицинской помощи. Эти алгоритмы позволяют повысить точность диагностики и своевременно выявлять патологические изменения, что особенно актуально в условиях возросшей заболеваемости органов ЖКТ. Полученные данные могут стать основой для дальнейших исследований и внедрения в клиническую практику.

Кроме того, выявленные корреляции между антропометрическими показателями и рентгенологическими признаками открывают новые возможности для комплексной оценки состояния пациента. Использование антропометрии в качестве дополнительного диагностического инструмента позволяет более точно прогнозировать течение заболеваний и адаптировать лечебные мероприятия.

Результаты нашего исследования подчеркивают необходимость интеграции морфологических, рентгенологических и антропометрических методов для более глубокого понимания патогенеза заболеваний желудка и разработки эффективных методов диагностики и терапии. Внедрение таких подходов в клиническую практику позволит улучшить качество медицинской помощи и повысить ее эффективность.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастные особенности рентгеноанатомии желудка оказывают значительное влияние на его структуру и функциональные характеристики. У детей и пожилых пациентов выявляются специфические изменения, что требует разработки и использования возрастных норм для правильной интерпретации рентгенологических данных.

Половые различия в строении и функциях желудка подтверждены, при этом у мужчин и женщин обнаруживаются особенности рентгенологической картины, обусловленные гормональными и конституциональными факторами. Это обосновывает необходимость учета пола при диагностике и лечении заболеваний ЖКТ. Тип телосложения (конституция) существенно влияет на рентгеноанатомические показатели желудка и течение патологических процессов. Астенический, нормостенический

и гиперстенический соматотипы характеризуются различиями в форме, положении и моторике желудка, что важно учитывать при постановке диагноза.

Разработанный диагностический алгоритм с учетом возраста, пола и типа телосложения повышает точность выявления патологий желудка и способствует более эффективной дифференциальной диагностике заболеваний ЖКТ.

Использование антропометрических данных совместно с рентгенологическими методами позволяет комплексно оценить влияние конституциональных особенностей на состояние желудка, что обеспечивает индивидуальный подход к пациенту.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику способствует улучшению качества диагностики, прогноза и разработке персонализированных схем лечения пациентов с заболеваниями желудка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Laskowska K, Gałązka P, Daniłuk-Matras I, et al. Use of diagnostic imaging in the evaluation of gastrointestinal tract duplications. *Polish journal of radiology*. 2014 Aug 4;79:243. DOI: 10.12659/PJR.890443
2. Nutahara D, Nagai K, Sofuni A, et al. Morphological study of the gastrointestinal tract around the ligament of Treitz using upper gastrointestinal radiography: Fundamental data for EUS-guided gastrojejunostomy. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2021 Nov;28(11):1023–9. <https://doi.org/10.1002/jhbp.1018>
3. Wnorowski AM, Levine MS, Rubesin SE, et al. Hyperirritable stomach as a cause of obstructive symptoms after sleeve gastrectomy: clinical and radiographic findings. *Clinical Imaging*. 2018 Jan 1;47:118–23. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.09.002>
4. Kulinna-Cosentini C, Hodge JC, Ba-Ssalamah A. The role of radiology in diagnosing gastrointestinal tract perforation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2024 Jun 1;70:101928. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2024.101928>
5. Monica YN, Somasekar R, Narasamma KC, et al. Anatomy of Stomach and Its Variations. *IOSRJDMS*. *J Dental Med Sci*. 2020;19:55–61. DOI: 10.9790/0853-1910075561
6. Nouri D, GJ NS, Ataei F, et al. Effects of sex, age, size and location of perforation on the sensitivity of erect chest X-ray for gastroduodenal perforation. *Radiography*. 2021 Nov 1;27(4):1158–61. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2021.06.006>
7. Vora Z, Goyal A, Sharma R. Radiological anatomy of stomach and duodenum with clinical significance. *Journal of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*. 2021 Jul;4(02):085–93. DOI: 10.1055/s-0041-1727579
8. von Roseninge EC, Raufman JP. Stomach and duodenum: anatomy and structural anomalies. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 2022 Apr 15:60–71. <https://doi.org/10.1002/9781119600206.ch4>
9. Ban S. The normal stomach: anatomy, histology, and specimen dissection relevant to pathological practice. *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. 2024 Sep 16:109–27. <https://doi.org/10.1002/9781119423195.ch9>
10. Danabaevich JK, Servetovna AA, Ugli NZ, et al. Repeated reconstructions of the digestive tract in the surgery of the operated stomach. *Research Focus*. 2024;3(4):60–5. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11147400>
11. Zeng R, Yao Z, Chen Y, et al. Variant arterial supply to the lesser curvature of the stomach and duodenum from double inferior phrenic arteries. *Surgical and Radiology Anatomy*. 2015 Sep;37(7):867–9. DOI: 10.1007/s00276-014-1392-5
12. Joyeux MA, Pierre A, Barrois M, et al. Stomach size in anorexia nervosa: A new challenge? *European Eating Disorders Review*. 2024 Jul;32(4):784–94. <https://doi.org/10.1002/erv.3089>
13. Eishi H, Yamaguchi K, Hiramatsu Y, et al. Intra-mural distribution of the blood vessels in the stomach demonstrated by contrast medium injection: a cadaver study. *Surgical and Radiology Anatomy*. 2021 Mar;43(3):389–96. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02613-5>
14. Matsukawa J, Kogame A, Tagawa Y, et al. Radiographic localization study of a novel potassium-competitive acid blocker, vonoprazan, in the rat gastric mucosa. *Digestive diseases and sciences*. 2016 Jul;61(7):1888–94. DOI: 10.1007/s10620-016-4100-y
15. Wischmeyer PE, McMoon MM, Waldron NH, et al. Successful identification of anatomical markers and placement of feeding tubes in critically ill patients via camera-assisted technology with real-time video guidance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2019 Jan;43(1):118–25. <https://doi.org/10.1002/jpen.1313>



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.005>
УДК: 616-006.61



Насретдинова М.Т.✉, Рахимов Ж.Х., Уктамов Д.Ш., Абдуллаева Н.И.
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Оценка применения лучевых методов в диагностике и планировании хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Насретдинова М.Т. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Рахимов Ж.Х. – сбор материала; Уктамов Д.Ш. – обработка и написание текста; Абдуллаева Н.И. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Финансирование: исследование проведено в рамках научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета № 623400260 «Разработка передовых технологий диагностики и лечения заболеваний околоносовых пазух и полости носа» (2019–2023 гг.). Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Благодарность: авторы выражают благодарность сотрудникам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, сотрудникам кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета за помощь в наборе пациентов.

Подана: 26.04.2025

Принята: 12.12.2025

Контакты: luna1088@mail.ru

Резюме

Введение. Для выбора оптимального лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа необходимо точно определить степень распространения новообразования. Однако диагностические ошибки при использовании клинических и лучевых методов составляют до 34,8%. Эти неточности могут привести к нерадикальному хирургическому вмешательству и операциям у неоперабельных пациентов.

Цель. Оценить эффективность лучевых методов диагностики и их влияние на планирование хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа, а также определить вклад данных методов в улучшение исходов лечения и качества жизни пациентов.

Материалы и методы. Мы оценили диагностические возможности компьютерной томографии у 29 пациентов (14 мужчин и 15 женщин, 18–60 лет) со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа, сравнив данные клинического и лучевого методов с операционными находками. Злокачественные новообразования эпителиального генеза имелись у 13 пациентов, неэпителиального – у 12, доброкачественные – у 4. Определить распространенность опухолевого процесса удалось у 13 пациентов с раком верхней челюсти: III стадия – у 9, IV – у 4. Классификация не учитывает новообразования не эпителиального генеза, что ограничивает ее применение. Результаты подтверждают важность компьютерной томографии для диагностики и планирования лечения.

Результаты. Сопоставление результатов компьютерной томографии верхней челюсти и полости носа с данными оперативных вмешательств показало полное совпадение в 26 из 29 наблюдений (89,7%). Однако ни рентгенография, ни компьютерная томография не выявили ограниченную инфильтративную опухоль в альвеолярном отростке (2 пациента) и твердом небе (1 пациент), что было подтверждено клиническим обследованием. Полное совпадение клинико-рентгенологических данных с результатами компьютерной томографии, подтвержденными на операции, наблюдалось у 11 из 29 оперированных пациентов (37,9%).

Закключение. Все исследования подтверждают высокую диагностическую ценность компьютерной томографии для оценки распространенности опухолевого процесса у пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа с полным совпадением данных в 89,7% случаев. Дополнительная информация о распространенности опухоли была подтверждена только у 51,7% пациентов, что подчеркивает необходимость комплексного подхода в диагностике, включая клинические методы обследования.

Ключевые слова: компьютерная томография, экзентерация глазницы, абластичность

Nasretdinova M., Rakhimov J.✉, Uktamov D., Abdullaeva N.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Evaluation of the Use of Radiation Methods in the Diagnosis and Planning of Surgical Treatment of Patients with Malignant Tumors of the Upper Jaw and Nasal Cavity

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Nasretdinova M. – concept and design of the study, editing; Rakhimov J. – collection of material; Uktamov D. – processing and writing the text; Abdullaeva N. – concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing.

Funding: the study was conducted within the framework of research works of Samarkand State Medical University № 623400260 "Development of advanced technologies for diagnosis and treatment of diseases of the paranasal sinuses and nasal cavity" (2019–2023). The authors did not receive financial support from the companies – manufacturers of medicines and medical equipment.

Gratitude: the authors would like to thank the staff of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center Oncology and Radiology, the staff of the Oncology Department of Samarkand State Medical University for their assistance in patient recruitment.

Submitted: 26.04.2025

Accepted: 12.12.2025

Contact: luna1088@mail.ru

Abstract

Introduction. To choose the optimal treatment for patients with malignant tumors of the maxilla and nasal cavity, it is essential to accurately determine the extent of tumor spread. However, diagnostic errors using clinical and imaging methods can reach up to 34.8%. These inaccuracies may lead to non-radical surgical interventions and surgeries on inoperable patients.



Purpose. To evaluate the effectiveness of imaging methods and their impact on the planning of surgical treatment for patients with malignant tumors of the maxilla and nasal cavity, as well as to determine their contribution to improving treatment outcomes and the quality of life of patients.

Materials and methods. We assessed the diagnostic capabilities of computed tomography in 29 patients (14 men and 15 women, aged 18–60) with malignant tumors of the maxilla and nasal cavity, comparing clinical and imaging data with surgical findings. Thirteen patients had epithelial tumors, twelve had non-epithelial tumors, and four had benign tumors. The extent of tumor spread was determined in 13 patients with maxillary cancer: stage III in 9 and stage IV in 4. The classification does not account for non-epithelial tumors, which limits its application. The results confirm the importance of computed tomography for diagnosis and treatment planning.

Results. Comparison of computed tomography results for the maxilla and nasal cavity with surgical data showed complete agreement in 26 out of 29 cases (89.7%). However, neither radiography nor computer tomography identified limited infiltrative tumors in the alveolar process (2 patients) and hard palate (1 patient), which was confirmed by clinical examination. Complete concordance of clinical and radiological data with computer tomography results confirmed during surgery was observed in 11 out of 29 operated patients (37.9%).

Conclusion. The study findings confirm the high diagnostic value of computed tomography for assessing tumor spread in patients with malignant tumors of the maxilla and nasal cavity, with complete agreement in 89.7% of cases. Additional information regarding tumor spread was confirmed in only 51.7% of patients, highlighting the need for a comprehensive diagnostic approach, including clinical examination methods.

Keywords: computed tomography, exenteration of the orbit, aplasticity

■ ВВЕДЕНИЕ

Для выбора оптимального варианта лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа необходимо точное определение степени распространения новообразования, однако диагностические ошибки при использовании клинических и лучевых методов исследования составляют, по данным многих авторов, 34,8% [1, 2]. Неточности в диагностике приводят к нерадикальности хирургического вмешательства и попытке проводить его у заведомо неоперабельных пациентов [3, 4].

Многие исследования подчеркивают ценность компьютерной томографии в диагностике злокачественных опухолей верхней челюсти и планировании лечения таких пациентов [5–7]. В отличие от обычных рентгенологических методов, которые позволяют выявить разрушения костного скелета, компьютерная томография демонстрирует тень самой опухоли, а также различные мягкотканевые образования (мышцы, подкожную жировую клетчатку, мозговую ткань), которые отличаются по степени поглощения рентгеновского излучения всего на 0,5%. Это делает КТ особенно полезной для оценки характера опухолевого процесса и помогает в выборе наиболее адекватной тактики лечения, что, в свою очередь, может улучшить исходы лечения и качество жизни пациентов [8, 9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность лучевых методов диагностики и их влияние на планирование хирургического лечения пациентов со злокачественными опухолями верхней челюсти и полости носа, а также определить вклад данных методов в улучшение исходов лечения и качества жизни пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки диагностических возможностей компьютерной томографии и определения достоверности ее результатов мы сравнили данные клинического, лучевого методов исследования с операционными находками у 29 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, лечившихся по поводу злокачественных опухолей верхней челюсти и полости носа. Среди них было 14 мужчин и 15 женщин. Злокачественные новообразования эпителиального генеза выявлены у 13 пациентов, не эпителиального – у 12, доброкачественные – у 4.

Определить распространенность опухолевого процесса, согласно клинической классификации, представилось возможным у 13 пациентов с раком верхней челюсти, причем III стадия отмечена у 9 и IV – у 4 человек. Данная классификация не содержит сведений о новообразованиях не эпителиального генеза.

Электрохирургическая резекция верхней челюсти в стандартном объеме была выполнена у 15 пациентов. При этом удаляли альвеолярный отросток верхней челюсти с прилегающей половиной твердого неба на стороне поражения, переднюю, наружную и медиальную стенки верхнечелюстной пазухи, носовые раковины соответствующей половины носа и пазухи решетчатой кости. Производили интраоперационную ревизию клиновидной пазухи, а при необходимости – и лобной. Если исходной локализацией опухоли была одна из половин полости носа, то операцию выполняли в указанном объеме, за исключением удаления альвеолярного отростка и твердого неба. У 14 пациентов объем операции отличался от стандартного: у 2 из них были дополнительно иссечены мягкие ткани и кожа щеки, у 4 выполнена экзентерация глазницы, у 2 удалена задняя стенка верхнечелюстной пазухи, у 4 – одна из стенок глазницы (нижняя или медиальная). Электрохирургическая резекция опухоли с доступом по Денкеру произведена у 2 пациентов.

Всем пациентам перед операцией проведено тщательное клиническое обследование, включавшее осмотр, пальпацию лица и зон регионарного метастазирования на шее, переднюю и заднюю риноскопию, орофарингоскопию, КТ-исследование лицевого скелета и околоносовых пазух. В зависимости от клинических данных исследование выполняли в передней прямой, передней полуаксиальной, боковых правой и левой, аксиальной, косых правой и левой проекциях, а при необходимости производили внутриротовые снимки, а также снимки в прямой и боковых проекциях. В аксиальной проекции выполняли, как правило, 6–7 срезов параллельно орбитомеатальной линии – от уровня альвеолярных отростков нижней и верхней челюсти до лобных пазух, в прямой проекции – 4–5 срезов параллельно венечному шву – от уровня передних отделов обоих глазных яблок до перекреста зрительных нервов. При необходимости число сканирующих срезов в обеих проекциях увеличивали, но при проведении клиничко-рентгено-томографических параллелей дополнительная диагностическая информация о распространенности опухолевого поражения зоны



лицевого скелета получена у 15 (51,7%) из 29 оперированных пациентов, причем у 3 из них – о поражении полости носа (см. таблицу).

Клинически при передней риноскопии у них определено опухолевое поражение небольших размеров в области латеральной стенки полости носа, однако судить о его протяженности в направлении вверх и кзади не представилось возможным.

Рентгенологически патологических изменений в полости носа не выявлено ввиду малых размеров опухоли и наложения тени средней носовой раковины на тень новообразования. На серии компьютерных томограмм определена тень мягкотканного образования, занимавшая на ограниченном участке область одной из носовых раковин, которая прилежала к перегородке носа. Данные компьютерной томографии в этих случаях позволили более точно определить распространенность опухолевого процесса в среднем и заднем отделах полости носа, плохо доступных осмотру из-за новообразования, а также судить о взаимоотношении его с перегородкой носа и медиальной стенкой верхнечелюстной пазухи. Эти данные были полностью подтверждены при оперативном вмешательстве.

На компьютерных томограммах у 2 пациентов были выявлены деформация и деструкция на ограниченном участке задней стенки верхнечелюстной пазухи без распространения опухоли в область крылонебной ямки. Это дало возможность выполнить радикальную операцию с уверенностью в ее абластичности и отсутствии коллизии опухоли с верхнечелюстной артерией при удалении задней стенки верхнечелюстной пазухи.

Сравнительная оценка диагностической информации, полученной при обследовании 15 оперированных пациентов

Comparative evaluation of diagnostic information obtained during the examination of 15 operated patients

Характер опухолевого процесса, установленный во время операции	Определение опухолевого процесса при обследовании пациентов				
	Клиническое исследование		Рентгенография		Компьютерная томография
	Не определено	Определено	Не определено	Определено	Определено
Наличие опухоли в полости носа	–	3	3	–	3
Деструкция передней стенки ВЧП*	1	–	1	–	1
Деструкция задней стенки ВЧП	2	–	2	–	2
Деструкция нижней или медиальной стенки глазницы	4	–	4	–	4
Поражение перегородки носа в задне-верхних отделах	1	–	1	–	1
Распространение опухоли на ВЧП	4	–	4	–	4
Распространение опухоли в пазухи решетчатой кости	1	–	1	–	1

Примечание: * верхнечелюстная пазуха.

У 4 лиц с наличием на компьютерных томограммах ограниченной деструкции нижней и медиальной стенок глазницы без распространения опухоли в полость глазницы и при отсутствии инфильтрации интраорбитальной клетчатки мы сочли возможным еще до операции планировать сохранение глазного яблока и удаление пораженной стенки глазницы. Во время оперативного вмешательства данные компьютерной томографии об ограниченном поражении стенок глазницы подтвердились. Это позволило полностью осуществить намеченный объем оперативного вмешательства.

У 4 пациентов при отсутствии четкой клинической симптоматики с помощью компьютерной томографии удалось выявить тень опухоли в верхнечелюстной пазухе. Клинически опухоль располагалась в верхнем и среднем отделах полости носа, но эта половина носа и прилежащая верхнечелюстная пазуха были негетерогенно затемнены. Признаков деструкции медиальной стенки верхнечелюстной пазухи не было. Судить о характере ее затемнения (опухоль или воспалительные изменения) было сложно. Результаты операции полностью подтвердили компьютерно-томографические находки.

Распространение новообразования на нижние отделы пазух решетчатой кости на стороне поражения, выявляемые только при компьютерной томографии, отмечено у 1 пациента. Небольшая деструкция передней стенки верхнечелюстной пазухи (до 0,4 см) с ограниченным выходом тени опухоли в мягкие ткани передней поверхности лица была определена также только на компьютерных томограммах у 1 пациента. На операции эти данные подтвердились, в связи с чем были дополнительно иссечены ткани щеки вместе с опухолью.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представляло определенный интерес сопоставление результатов компьютерной томографии верхней челюсти и полости носа, свидетельствующих о распространенности опухоли, с данными оперативных вмешательств для оценки диагностической достоверности этого метода исследования. Полное совпадение отмечено в 26 (89,7%) из 29 наблюдений.

Ни при рентгенографии, ни при компьютерной томографии не была выявлена ограниченная опухоль инфильтративного характера, занимавшая альвеолярный отросток (2 человека), твердое небо (1 пациент) и хорошо определяемая при обычной ороскопии. Операционные находки в этом случае совпали с результатами клинического обследования.

Полное совпадение данных клинико-рентгенологического обследования с результатами компьютерной томографии, которые были подтверждены на операции, отмечено у 11 (37,9%) из 29 оперированных пациентов.

■ ВЫВОДЫ

1. Данные компьютерной томографии о распространенности опухоли полностью совпали с операционными находками у 26 (89,7%) из 29 оперированных лиц.
2. Дополнительная диагностическая информация о распространенности опухолевого процесса, подтвержденная результатами оперативного вмешательства, получена только при компьютерной томографии у 15 (51,7%) из 29 пациентов.



3. КТ малоинформативна при ограниченном опухолевом поражении, локализуемом в области альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба, хорошо выявляемом при клиническом обследовании.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Polard PL, Tempescul A, Vallaеys K. When Maxillofacial CBCT Permits Fortuitously to Diagnose Primary Non-Hodgkin's Lymphoma: A Case Report. *J Belg Soc Radiol.* 2024 Sep 5;108(1):77. DOI: 10.5334/jbsr.3682
2. Fortin T. Radioprotection: Tomographie à faisceau conique pour la chirurgie orale et maxillo-faciale. *Med Buccale Chir Buccale.* 2010;18:60–77. DOI: 10.1051/mbcb/2012001
3. Horner K, Islam M, Flygare L, et al. Basic principles for use of dental cone beam computed tomography: Consensus guidelines of the European Academy of Dental and maxillofacial radiology. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38(4):187–195. DOI: 10.1259/dmfr/7494101
4. Cui JT, Zhang SQ, He HX. Primary extra nodal diffuse large B-cell lymphoma of the maxillary sinus with symptoms of acute pulpitis. *Case Rep Dent.* 2022;2022:8875832. DOI: 10.1155/2022/8875832
5. Malika EO, Ben Njima M, Mouna B, et al. Chondrosarcoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: A Rare Entity. *Ear Nose Throat J.* 2024 Apr 24;1455613241249028. DOI: 10.1177/01455613241249028. Epub ahead of print.
6. de Arruda JAA, Schuch LF, Conte Neto N, et al. Oral and oropharyngeal lymphomas: A multi-institutional collaborative study. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2021 Jul;50(6):603–612. DOI: 10.1111/jop.13211
7. Kawakami M, Ueda N, Yamaki K, et al. Effectiveness of intraoral stents in reducing oral adverse events during radiotherapy for maxillary or nasal cavity malignant tumors. *Support Care Cancer.* 2024 Feb 8;32(3):150. DOI: 10.1007/s00520-024-08340-6
8. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:v139–151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>
9. Musha A, Kubo N, Kawamura H, et al. Carbon-ion Radiotherapy for Inoperable Head and Neck Bone and Soft-tissue Sarcoma: Prospective Observational Study. *Anticancer Res.* 2022 Mar;42(3):1439–1446. DOI: 10.21873/anticancerres.15614



Hind A. Al-Hashemi✉, Abeer A. Al-Mowali, Saad A. Alomar, Sawsan S. Al-Haroon
College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

CD44 Expression in Malignant Epidermal Skin Tumors

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hind Al-Hashemi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Abeer Al-Mowali – conceptualization, data curation, investigation, project administration, resources, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Saad Alomar – conceptualization, methodology, project administration, resources, writing – original draft and writing – review & editing; Sawsan Al-Haroon – conceptualization, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing.

The article is published in author's edition.

Submitted: 29.08.2025

Accepted: 17.10.2025

Contacts: hind.alaa@uobasrah.edu.iq

Abstract

Introduction. A transmembrane glycoprotein designated as CD44 is expressed in various cell types, including cancer stem cells. It also generally exhibits other variants that have been linked to the onset and progression of cancer.

Purpose. The aim of this study was to investigate how the CD44 molecule is expressed in epidermal skin tumors.

Materials and methods. In this study, we investigate the expression of CD44 in 63 formalin-fixed, paraffin-embedded tissue specimens. It includes 36 cases of basal cell carcinoma (BCC) and 27 cases of cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC). By using immunohistochemistry (IHC), we examined the expression of CD44 in these cutaneous malignancies.

Results. Cutaneous squamous cell carcinomas (CSCC) had significant and strong CD44 expression in most of cases (77.8%), particularly at the invasive part; however, the majority of BCC typically showed no or focal reactivity (27.8%). The normal skin close to the lesion, demonstrated CD44 immunoreactivity. Chi-square test and effect size were calculated, and a strong link was found between CD44 positive expression and CSCC ($p < 0.01$).

Conclusion. Findings suggest that CD44 expression in these skin malignancies may be related to tumor expansion and dissemination rather than just malignant transformation.

Keywords: CD44, squamous cell carcinomas, basal cell carcinomas, immunohistochemistry, skin cancer



Хинд А. Аль-Хашеми✉, Абир А. Аль-Мовали, Саад А. Аломар, Савсан С. Аль-Харун
Медицинский колледж Университета Басры, Басра, Ирак

Экспрессия CD44 в злокачественных эпидермальных опухолях кожи

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хинд Аль-Хашеми – концептуализация, подготовка данных, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, визуализация, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; Абир Аль-Мовали – концептуализация, подготовка данных, исследование, управление проектом, ресурсы, визуализация, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; Саад Аломар – концептуализация, методология, управление проектом, ресурсы, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование; Савсан Аль-Харун – концептуализация, методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, руководство, проверка достоверности, визуализация, написание – первоначальный вариант, рецензирование и редактирование.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 29.08.2025

Принята: 17.10.2025

Контакты: hind.alaa@uobasrah.edu.iq

Резюме

Введение. Трансмембранный гликопротеин, обозначаемый как CD44, экспрессируется в различных типах клеток, включая раковые стволовые клетки. Он также обычно имеет другие варианты, которые связаны с возникновением и прогрессированием рака.

Цель. Изучение экспрессии молекулы CD44 в эпидермальных опухолях кожи.

Материалы и методы. В данном исследовании мы изучили экспрессию CD44 в 63 образцах тканей, фиксированных формалином и заключенных в парафин. В исследование включены 36 пациентов с базальноклеточной карциномой кожи (БКК) и 27 – с плоскоклеточной карциномой кожи (ПКК). С помощью иммуногистохимии (ИГХ) мы исследовали экспрессию CD44 в материалах пациентов с данными злокачественными новообразованиями кожи.

Результаты. В большинстве случаев (77,8%) ПКК продемонстрировали значительную и сильную экспрессию CD44, особенно в инвазивной части; однако большинство случаев БКК обычно не проявляли реактивности или проявляли ее очагово (27,8%). В нормальной коже вблизи поражения наблюдалась иммунореактивность CD44. Были рассчитаны критерий хи-квадрат и величина эффекта, обнаружена сильная связь между положительной экспрессией CD44 и ПКК ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия CD44 в этих злокачественных новообразованиях кожи может быть связана с расширением и распространением опухоли, а не просто со злокачественной трансформацией.

Ключевые слова: CD44, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, иммуногистохимия, рак кожи

■ INTRODUCTION

CD44 is a cell surface glycoprotein that occurs in many different molecular forms, such as the standard isoform and CD44 variant isoforms [1]. Human CD44 is encoded by 20 exons, 10 of which are constant for all isoforms. The standard isoform is encoded by ten constant exons and any pairing of the remaining variant exons are present in CD44 variant isoforms [2, 3]. CD44 participates in a number of biological functions, including cell adhesion, activation, proliferation, and differentiation [3]. Human cells that express CD44 include differentiated cells, embryonic stem cells and cancer cells [1, 2]. CD44 serves as a receptor for hyaluronan and various other extracellular matrix elements along with a cofactor for cytokines and growth factors [4]. Cancer progression and metastasis are significantly influenced by CD44 and hyaluronan interactions, which regulate cell proliferation, differentiation, survival and migration [5, 6]. CD44-binding with high molecular weight hyaluronan increases CXCL12-induced signaling and angiogenesis, their binding and consequent interaction to the neural Wiskott – Aldrich syndrome protein triggers polymerization of actin and EGFR activation [6–8]. It is typically expressed by keratinocytes, hair follicles, and sebaceous as well as eccrine epithelial cells in normal skin [9]. CD44 expression has been extensively studied in the context of various cancers, including skin tumors, where it plays essential role in tumor progression, spread, and resistance to treatment [3, 10]. CD44 is represented as a common marker for tumor stem cells and enhances epithelial to mesenchymal shift [1]. Different patterns of CD44 expression are seen in skin tumors, such as squamous cell carcinoma (SCC), basal cell carcinoma (BCC), and malignant melanoma (MM), reflecting the distinct molecular traits and pathophysiology of each tumor type [10].

Unregulated growth of squamous cells in the epidermis is known as cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) [11]. It contributes to 20% of all skin malignancies and is the second most frequently occurring malignant skin cancer after BCC [11, 12]. BCC is the most prevalent type of skin malignancy, typically slow-growing and locally invasive, and it originates in the basal layer of the epidermis and its appendages [13]. CD44 expression is frequently elevated in CSCC and is linked to the invasive capacity of the tumor; it is also associated with aggressive behavior and a bad prognosis indicating that it plays a role in promoting tumor cell adhesion and metastasis [10, 14]. However, its expression is less prominent in BCC that may contribute to tumor growth through changing in basal cells biology [15].

Understanding the diverse roles of CD44 in these skin tumor types offers insight into its potential as a therapeutic target, especially given its involvement in immune evasion, cancer cell interactions with the extracellular matrix and metastasis.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

A retrospective study was conducted to assess the CD44 expression in skin tumors (CSCC and BCC).

Data collection

Data collection was carried out for a one-year duration during the period from 2023 to 2024 from the pathology archives of the Al-Sader Teaching Hospital and a private



lab. The study comprised 63 cases of skin malignancies. Selection was based on the availability of adequate clinical data and sufficient tissue material. Cases unsuitable for immunohistochemical analysis were excluded.

Staining

Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples were obtained from the pathology archives of the Al-Sader Teaching Hospital and private lab from patients diagnosed with skin tumors, including 36 cases of BCC, and 27 cases of cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC). Tissue blocks were cut into 4 μm -thick slices using a microtome and set on glass slides, then deparaffinized using xylene for 5 minutes and rehydrated through a succession of ethanol grades. The slides underwent hematoxylin staining (ready to use) for 8 minutes then rinsed in tap water. After that, counter stain with eosin (ready to use) was used for 1 minute then rinsed with water to remove excess stain. After staining, complete dehydration in absolute alcohol was done; and the slides were cleared and mounted. Then, the slides were left to cool at room temperature.

Immunohistochemistry (IHC) for CD44

After slide preparation, deparaffinization and rehydration of the sections was carried out by putting the slides in an oven with hot air set between 50–60 °C for 15 minutes, later moved to a xylene bath (two 5-minute xylene changes). Rehydration through two changes of fresh absolute ethanol (90–80%) 3 minutes for each. After being carefully rinsed in tap water for 30 seconds, the slides are placed in phosphate-buffered saline (0.01 M PBS, pH 7.4 PBS, Product No. P4417-tablet) for 30 min at room temperature for further rehydration. For antigen retrieval, primary antibodies CD44s monoclonal antibody (mouse anti-human CD44, clone DF1485, from Dako) have been applied for 45 minutes at room temperature and washed in PBS for 3 minutes. Endogenous peroxidase activity was blocked using 3% hydrogen peroxide (ready to use) for 5 minutes then slides were immersed in PBS wash bath for 2 minutes. 100 μl of biotinylated secondary antibody (ready to use) conjugated with Sterptavidin-horseradish peroxidase (HRP) enzyme (ready to use) was applied to each slide, covering the tissue sections and incubated in a humidity chamber at room temperature for a minimum of 30 minutes. One drop (about 20 μl) of DAB chromogen was used to visualize the enzyme-conjugated secondary antibody which combines with the enzyme to form a visible precipitate. Mayer's hematoxylin was used to counterstain the slides before they were mounted for microscopic examination.

Ethical approval

The institutional ethics committee offered its approval to all procedures, where essential, informed consent was acquired.

Statistical analysis

GraphPad Prism Edition 10 was used for data analysis. A chi-square test and effect size (phi equation) were done to assess if there is an association between CD44 expression and the type of tumor. P-values of 0.01 or less were considered a statistically significant association.

■ RESULTS

According to our study, which includes 63 cases (27 cases were diagnosed histopathologically as CSCC, as in figure 1, and 36 cases were diagnosed as BCC, as in figure 2). CD44 was highly expressed in squamous cell carcinoma (SCC) tissues compared to nearby normal epidermis. IHC analysis showed strong membranous staining for CD44 in the majority of tumor samples. Twenty-one of SCC cases (77.8%) had positive CD44 expression, with only 6 cases (22.2%) showing negative expression as in figures 3 A and B. The expression was more intense at the invasive part of the tumors, suggesting a possible role in tumor growth and epithelial–mesenchymal transition (EMT), figures 3 C and D.

In BCC, as compared to SCC, CD44 expression is usually more variable and less intense. CD44 expression was observed in only 10 out of 36 cases of BCC, figures 4 A and B. This positive corresponds to just 27.8% compared to 72.2% that had negative expression, figures 4 C and D. Unlike SCC, more differentiated, less aggressive tumors are generally linked with high CD44 expression in BCC.

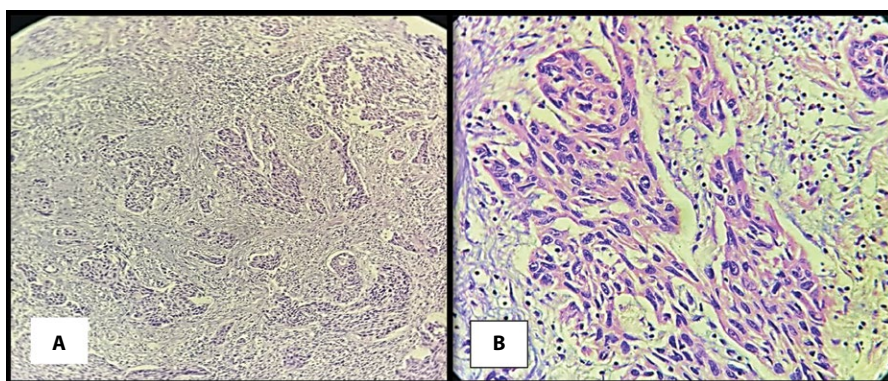


Fig. 1. Cutaneous SCC showing atypical keratinocytes with copious amounts of eosinophilic cytoplasm: A – H&E, 100X; B – H&E, 400X

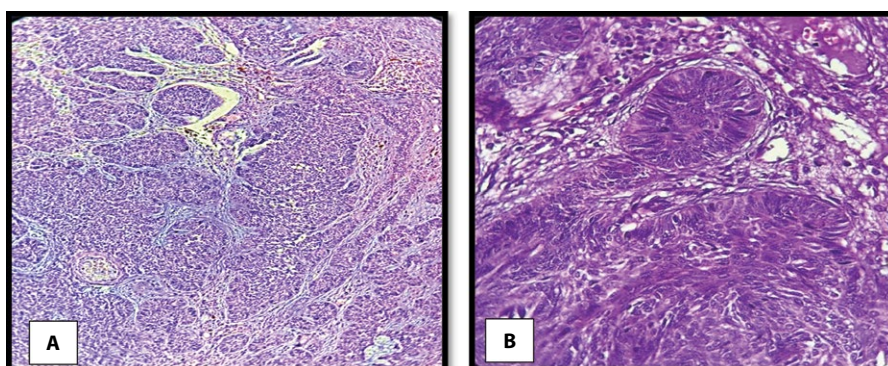


Fig. 2. BCC of the skin showing nests of basaloid cells with minimal cytoplasm, and peripheral palisading: A – H&E, 100X; B – H&E, 400X

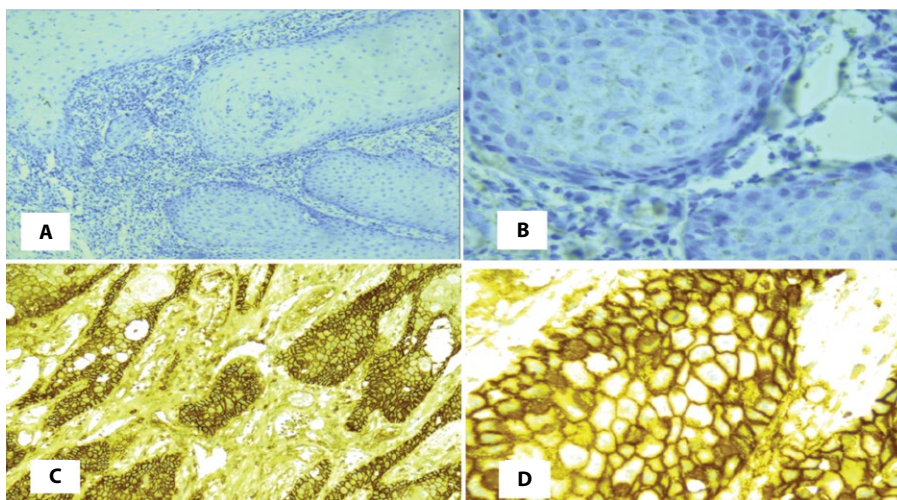


Fig. 3. A – Negative immunostaining of CD44 in CSCC (IHC, 100X); B – Negative immunostaining of CD44 in CSCC (IHC, 400X); C – Positive brownish membranous immunostaining of CD44 in CSCC (IHC, 100X); D – Positive brownish membranous immunostaining of CD44 in CSCC (IHC, 400X)

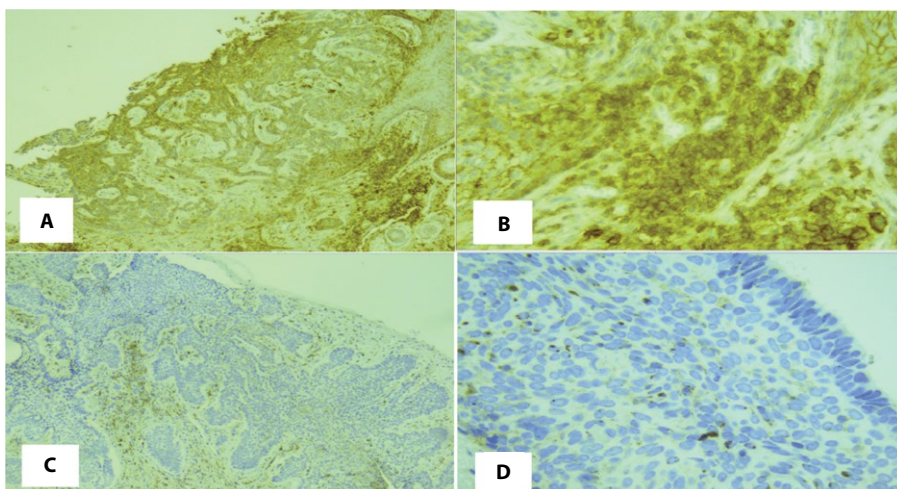


Fig. 4. A – Positive brownish membranous immunostaining of CD44 in BCC (IHC, 100X); B – Positive brownish membranous immunostaining of CD44 in BCC (IHC, 400X); C – Negative immunostaining of CD44 in BCC (IHC, 100X); D – Negative immunostaining of CD44 in BCC (IHC, 400X)

Association between tumor type and CD44 expression

Tumor type	CD44 positive	CD44 negative	Totals
CSCC	21	6	27
BCC	10	26	36
Totals	31	32	63

Notes: the chi-square statistic is 15.43; $P < 0.01$.

Chi-square test was done, and a significant correlation ($P < 0.01$) was found between CD44-positive expression and CSCC (table). Effect size was calculated using the Phi equation and was equal to 0.5 suggesting a strong association between CD44 expression and CSCC. These variations support the hypothesis that CD44 may be used as a diagnostic or prognostic marker to help differentiate between these two common skin cancers and determine their potential for progression.

■ DISCUSSION

CD44 is a cell surface molecule which is involved in a wide range of functions, like cell adhesion, migration, lymphocyte activation, angiogenesis, and cell-cell interactions [16]. It is a cell surface receptor for hyaluronic acid. Certain cells, such as epithelial cells, vascular endothelial cells, leukocytes, and cancer cells, possess cell surface adhesion receptors on their surfaces [17]. CD44 is primarily produced by basal keratinocytes in normal skin and helps in wound healing and epidermal homeostasis. However, in carcinogenesis, alterations in CD44 expression and its variants are linked to tumor growth, resistance to therapy, and raised invasive potential [9, 18].

CSCC is the second commonest epidermal skin cancer [19]. The unregulated growth of atypical epidermal keratinocytes is the initial trigger of CSCC, which is probably the consequence of an ongoing intraepidermal dysplasia process [20]. Although its clinical behavior is often benign, it can also exhibit local aggression and metastasis [21]. Prompt surveillance, timely detection, and rapid treatment are essential to reduce the risks of morbidity and mortality as incidence keeps on rising, posing considerable public health concerns [19, 20].

In the literature, only few studies have investigated CD44 expression in cutaneous epithelial neoplasms. Our results showed high expression of CD44 in cutaneous SCC that runs in alignment with other previous studies by Prieto VG et al who reported that all cases of SCC were immunolabelled for CD44 [9], also this finding is in agreement with what was reported in other studies [10, 22–24]. A study done by Karvinen S et al. in 2003 showed that moderate intensity and generally homogenous CD44 staining were observed in the well-differentiated invasive SCC tumors; however, decreased CD44 expression has been observed in the less differentiated SCC tumors [25].

Regarding BCC, it is the most frequent cancer and is typically a slow-growing tumor with little metastasis. It is rarely lethal, but when treatment is insufficient or delayed, it can cause significant damage and distortion to nearby tissues [26].

In contrast to SCC, BCC had a limited potential for metastasis, so most BCC does not express CD44. The expression of this particular protein may be correlated to some element of tumor progression, particularly the ability to metastasize [9]. In current study, CD44 showed focal or negative expression in most of cases (10 of 36 BCC cases) and this finding is in concordance with studies done by Prieto VG et al. [9], Simon J.C. et al. [10], Erfani E. et al. [22], Karvinen S et al. [25], but in contrast to other studies done by KP Dingemans et al. [15]. More study is required to completely evaluate CD44 role in SCC and BCC clinical behavior. Future further studies may be required to investigate CD roles in other cancer types like breast cancers [27–31], gastric cancer [32], CNS tumors [33], anal tumors [34], colorectal cancers [35–37], head and neck carcinoma [38–41], endometrium cancer [42], and ovarian tumor [43].



■ CONCLUSION

The different patterns of CD44 expression in CSCC and BCC could represent the unique origins of the tumors: SCC is a keratinocyte at an earlier stage in the differentiation cascade, and BCC is an undifferentiated keratinocyte. The variation in CD44 expressions between these malignancies may further contribute to the differences in their ability to metastasize.

■ REFERENCES

1. Xu H, Niu M, Yuan X, et al. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:36.
2. Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2018 May 10;11(1):64.
3. Dietrich A, Tanczos E, Vanscheidt W, et al. High CD44 surface expression on primary tumours of malignant melanoma correlates with increased metastatic risk and reduced survival. *European Journal of Cancer*. 1997;33(6):926–930.
4. Yongmin Yan, Xiangsheng Zuo, Daoyan Wei. Concise Review: Emerging Role of CD44 in Cancer Stem Cells: A Promising Biomarker and Therapeutic Target. *Stem Cells Translational Medicine*, 2015;4(9):1033–1043.
5. Orian-Rousseau V, Sleeman J. CD44 is a multidomain signaling platform that integrates extracellular matrix cues with growth factor and cytokine signals. *Adv Cancer Res*. 2014;123:231–254.
6. Shatirishvili M, Burk A, Franz C, et al. Epidermal-specific deletion of CD44 reveals a function in keratinocytes in response to mechanical stress. *Cell Death Dis*. 2016;7:e2461.
7. Fuchs K, Hippe A, Schmaus A, et al. Opposing effects of high- and low-molecular weight hyaluronan on CXCL12-induced CXCR4 signaling depend on CD44. *Cell Death Dis*. 2013;4:e819.
8. Bourguignon LY, Peyrollier K, Gilad E, Brightman A. Hyaluronan-CD44 interaction with neural Wiskott-Aldrich syndrome protein (N-WASP) promotes actin polymerization and ErbB2 activation leading to beta-catenin nuclear translocation, transcriptional up-regulation, and cell migration in ovarian tumor cells. *J Biol Chem*. 2007;282:1265–1280.
9. Prieto VG, Reed JA, McNutt NS, et al. Differential expression of CD44 in malignant cutaneous epithelial neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 1995 Oct;17(5):447–51.
10. Simon JC, Heider K-H, Dietrich A, et al. Expression of CD44 isoforms in human skin cancer. *European Journal of Cancer*. 1996;32(8):1394–1400.
11. Sun Y, Li A, Liu X, et al. A panel of biomarkers for skin squamous cell carcinoma: various functional entities and differential responses to resveratrol. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(4):1363–1377.
12. Voiculescu V, Calenic B, Ghita M, et al. From Normal Skin to Squamous Cell Carcinoma: A Quest for Novel Biomarkers. *Dis Markers*. 2016;2016:4517492.
13. Linares MA, Zakaria A, Nizran P. Skin Cancer. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2015;42(4):645–659.
14. Biddle A, Gammon L, Fazil B, Mackenzie IC. CD44 staining of cancer stem-like cells is influenced by down-regulation of CD44 variant isoforms and up-regulation of the standard CD44 isoform in the population of cells that have undergone epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2013;8(2):e57314.
15. Dingemans KP, Ramkema M, Koopman G, et al. The expression of CD44 glycoprotein adhesion molecules in basal cell carcinomas is related to growth pattern and invasiveness. *British Journal of Dermatology*. 1999;140(1):17–25.
16. Kavitha L, Vijayashree Priyadharsini J, Kattula D, et al. Expression of CD44 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma-An In-Silico Study. *Glob Med Genet*. 2023;10(3):221–228.
17. Tharani V, Nandhini Gunasekaran, Rajkumar Krishnan, et al. Evaluating the role of CD44 in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders – An immunohistochemical study. *Oral Oncology Reports*. 2024;10:100512.
18. Gama JM, Oliveira RC. CD44 and Its Role in Solid Cancers – A Review: From Tumor Progression to Prognosis and Targeted Therapy. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2025;30(3):24821.
19. Hadian Y, Howell JY, Ramsey ML, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. [Updated 2024 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441939/>
20. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2):171.
21. Corchado-Cobos R, Garcia-Sancho N, González-Sarmiento R, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:2956.
22. Erfani E, Roudi R, Rakhshan A, et al. Comparative expression analysis of putative cancer stem cell markers CD44 and ALDH1A1 in various skin cancer subtypes. *The International journal of biological markers*. 2016;31(1):53–61.
23. Ichikawa T, Masumoto J, Kaneko M, et al. Expression of moesin and its associated molecule CD44 in epithelial skin tumors. *Journal of cutaneous pathology*, 1998;25(5):237–243.
24. Marinescu A, Stepan AE, Margaritescu C, et al. CD44 Immunorexpression in the Progression of Actinic Keratosis and Cutaneous Squamouscarcinoma. *Curr Health Sci J*. 2017;43(3):241–245.
25. Karvinen S, Kosma VM, Tammi M, Tammi R. Hyaluronan, CD44 and versican in epidermal keratinocyte tumours. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):86–94.
26. McDaniel B, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. [Updated 2024 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
27. Al-Naqqash M, Kareem TF, Al-Bairmany Y, et al. Survival Values of Iraqi Male Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2025;26(4):1379–1384.
28. Alshewered AS. Mini beads on breast carcinoma. Miniperlas Sobre El Carcinoma De Mama. *Revista Venezolana De Oncologia*. 2025;37(4):258–266.

29. Alwan AF, Al-Naqqash MA, Al-Nuami HSA, et al. Assessment of dose-volume histogram statistics using three-dimensional conformal techniques in breast cancer adjuvant radiotherapy treatment. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(3):225–233.
30. Radi IA, Al-Hashimi O, Ameen NA, et al. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on urinary estrogen levels in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(2):222–230.
31. Seror RA, Al-Naqqash M, Alrubai T, et al. The Roles of Deep Inspiration Breathe Holding Using ABC-device on Lungs Doses in Left Breast Cancer Radiotherapy. *Surgery Gastroenterology and Oncology*. 2025;29(4):S49–S54.
32. Abdulameer IS, Alshewered A, Sheikha A. Pattern of gastric cancer in Iraq. *Gastroenterology Ukraine*. 2025;59(3):165–173.
33. Alashoor MF, Al-Maliki HSK, Al-Khalidy KFA, Alshewered AS. Glioblastoma multiform prognosis beyond craniotomy and chemo irradiation. *Onkologia i Radioterapia*. 2022;16(2):38–41.
34. Alrubaia AMM, Al-Naqqash MA, Alshewered AS. Epidemiological, and prognostic single-center study of anal carcinoma. *J Coloproctol (Rio J)*. 2020;40(03):202–208.
35. Alhilfi HSQ, Almohammadawi KOM, Alsaad RKA, et al. Colorectal cancer epidemiology and clinical study in Misan. *J Coloproctol (RIO J)*. 2019;9:159–62.
36. Alshewered A, Kadhim SA. Evaluation of Colon Cancer Incidence Rates for the Years 2016–2021, Najaf/Iraq: A Study of Risk Assessment. *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2024;28:s19–s23.
37. Alshewered AS, Al-Naqqash MA. Rectal cancer and chemoradiation in Iraq: systematic review and meta-analysis. *J Coloproctol (Rio J)*. 2019;39:309–318.
38. Al-Tamer MY, Almukhtar SA, Hameedi ZJ, et al. Assessment of Dose Volume Histogram Statistics Using Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Technique in Head and Neck Cancers. *Eurasian Journal of OncologyOpen source preview*. 2025;13(3):227–235.
39. Jaafar AM, Elsayed H, Khalil MM, et al. The influence of different kVs and phantoms on computed tomography number to relative electron density calibration curve for radiotherapy dose calculation. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(4):289–297.
40. Al-Rawi SAI, Abouelenein H, Nagdy ME, Khalil MM, Alshewered AS. Assessment of dose gradient index variation during simultaneously integrated boost intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer patients. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(3):216–224.
41. Al-Rawi SAI, Alshewered A, AboueleneinH., et al. Designing the best treatment plan for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with SIB-VMAT using the MONACO treatment planning system. *Onkologia I Radioterapia*. 2023;17(8):345–351.
42. Alshewered AS. Endometrial hyperplasia, benign endometrial tumors and endometrial carcinoma: A review study. *Romanian Medical Journal*. 2024;71(4):384–392.
43. Oun RDA, Hamzah HJ, Salman AH, et al. Preoperative risk assessment tests for suspicious ovarian mass. *Onkologia I Radioterapia*. 2023;17(7):178–184.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.004>



Zeynalova N.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Clinicopathological Characteristics and Prognostic Significance of Microsatellite Instability in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Funding. This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the National Center of Oncology (Baku, Azerbaijan). All patient data were anonymized.

Informed Consent Statement. Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. The article is published in author's edition.

Submitted: 08.10.2025

Accepted: 18.01.2026

Contacts: nr.zeynalova89@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the clinicopathological characteristics and prognostic relevance of microsatellite instability (MSI) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).

Materials and methods. This retrospective study included 60 patients with histologically confirmed mCRC treated at the National Center of Oncology, Azerbaijan Republic, between 2020 and 2024. MSI status was assessed using immunohistochemistry (IHC) and polymerase chain reaction (PCR). Clinical, demographic, and molecular features – including KRAS, BRAF, and NRAS mutations – were analyzed.

Results. High microsatellite instability (MSI-H) was detected in 43.3% of patients. MSI-H tumors were more frequently associated with younger age, right-sided localization, and female sex, although these differences were not statistically significant. KRAS mutations were present in 86.7% of patients, while BRAF and NRAS mutations were not observed.

Conclusion. MSI is a clinically meaningful biomarker in mCRC and may guide therapeutic decision-making, especially regarding immune checkpoint inhibitor therapy. Larger studies are needed to validate these findings and further clarify the predictive and prognostic role of MSI in metastatic settings.

Keywords: microsatellite instability, metastatic colorectal cancer, MSI-H, KRAS, immunotherapy, mismatch repair, biomarker, molecular profiling

Зейналова Н.

Национальный онкологический центр, Баку, Азербайджан

Клинико-патологические характеристики и прогностическое значение микросателлитной нестабильности у пациентов с метастатическим колоректальным раком

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Данное исследование не получало внешнего финансирования.

Заявление этического комитета. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами Национального онкологического центра (Баку, Азербайджан). Все данные пациентов были анонимизированы.

Заявление о согласии на участие в исследовании. Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 08.10.2025

Принята: 18.01.2026

Контакты: nr.zeynalova89@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить клиникопатологические характеристики и прогностическую значимость микросателлитной нестабильности (микросателлитная нестабильность, MSI) у пациентов с метастатическим колоректальным раком (mCRC).

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование были включены 60 пациентов с гистологически подтвержденным метастатическим колоректальным раком, проходивших лечение в Национальном онкологическом центре Азербайджанской Республики в период с 2020 по 2024 год. Статус микросателлитной нестабильности (MSI) оценивался с помощью иммуногистохимии (ИХ) и полимеразной цепной реакции (PCR). Были проанализированы клинические, демографические и молекулярные характеристики, включая мутации KRAS, BRAF и NRAS.

Результаты. Высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H) была выявлена у 43,3% пациентов. Опухоли с MSI-H чаще ассоциировались с более молодым возрастом, правосторонней локализацией и женским полом, хотя эти различия не были статистически значимыми. Мутации KRAS присутствовали у 86,7% пациентов, в то время как мутации BRAF и NRAS не наблюдались.

Заключение. MSI является клинически значимым биомаркером при метастатическом колоректальном раке и может помочь в принятии терапевтических решений, особенно в отношении терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Необходимы более масштабные исследования для подтверждения этих результатов и дальнейшего уточнения прогностической роли MSI при метастатическом раке.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, метастатический колоректальный рак, MSI-H, KRAS, иммунотерапия, репарация несовпадений, биомаркер, молекулярное профилирование



■ INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) remains one of the leading causes of cancer morbidity and mortality worldwide. According to the World Health Organization, approximately 1.9 million new cases of CRC are diagnosed annually, with more than 900,000 deaths attributed to the disease each year [1, 2]. In developed countries, CRC ranks as the third most common malignancy among men and the second among women [2]. Although the incidence is relatively lower in developing countries, it continues to rise, likely due to changing lifestyle habits, dietary patterns, and increasing life expectancy [3].

In recent years, microsatellite instability (MSI) has emerged as a key molecular mechanism involved in the pathogenesis of CRC. MSI is a genetic phenomenon resulting from deficiencies in the DNA mismatch repair (MMR) system [4]. These deficiencies lead to the accumulation of insertion or deletion mutations within microsatellite regions, thereby contributing to tumorigenesis [5].

Approximately 15% of all CRC cases exhibit high levels of MSI (MSI-High), making it a relevant diagnostic, prognostic, and therapeutic biomarker [6]. MSI-H tumors are associated with distinct clinicopathological features, including localization, histological characteristics, and immune microenvironment [7]. Furthermore, these tumors often display a hypermutated phenotype, which contributes to their sensitivity to immune checkpoint blockade therapy [8, 9].

The biological basis of MSI lies in MMR protein dysfunction, which impairs the correction of DNA replication errors occurring within repetitive sequences. Microsatellites – short tandem repeats – are commonly located in noncoding DNA but can also be found in coding regions of genes involved in cell cycle regulation, apoptosis, and DNA repair [10, 11]. Loss of function in key MMR proteins such as MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 results in the development of MSI and subsequent accumulation of mutations in critical genes, including TGFBR2, BAX, and ACVR2A [12, 13]. These alterations promote unchecked proliferation, evasion of apoptosis, and increased tumor aggressiveness [14].

MSI status can be assessed using two main approaches: immunohistochemistry (IHC) for MMR protein expression, and polymerase chain reaction (PCR)-based analysis of microsatellite markers. IHC offers a reliable and cost-effective method for detecting MMR deficiency by identifying the absence of protein expression in tumor tissue [15, 16]. The PCR-based Bethesda panel, recommended by the U.S. National Cancer Institute (NCI), includes five standard microsatellite markers (BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346, and D17S250), where length alterations between tumor and normal DNA indicate MSI-H [17].

MSI status not only provides insights into the molecular pathogenesis of CRC but also plays a pivotal role in prognosis and therapeutic decision-making. In early-stage CRC, MSI-H is typically associated with a favorable prognosis and lower risk of recurrence [6, 18, 19]. However, in metastatic CRC (mCRC), the clinical significance of MSI is more complex. Several studies suggest that MSI-H tumors may be less responsive to conventional 5-fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy [20]. On the other hand, MSI-H mCRC exhibits a high tumor mutational burden and increased infiltration by cytotoxic T lymphocytes, making these tumors excellent candidates for immune checkpoint inhibitors such as anti-PD-1/PD-L1 antibodies [9, 21, 22].

This study aims to investigate the clinicopathological characteristics and potential prognostic implications of MSI in patients with metastatic colorectal cancer.

■ MATERIALS AND METHODS

This retrospective study was conducted at the National Center of Oncology of the Republic of Azerbaijan and included 60 patients with histologically confirmed metastatic colorectal cancer (mCRC), treated between 2020 and 2024. Patients were selected based on the availability of archived tumor tissue samples suitable for immunohistochemical and molecular genetic analysis.

Among the enrolled patients, 30 were male (50%) and 26 were female (43.3%). The mean age at diagnosis was 64.6 years. Based on tumor localization, 68.3% of cases (n=41) were located in the left colon, and 21.7% (n=13) in the right colon; in the remaining cases, precise anatomical localization could not be established.

Histopathological evaluation confirmed adenocarcinoma in all patients. To assess mismatch repair (MMR) status, immunohistochemical staining was performed using antibodies against MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 proteins. Loss of expression of one or more MMR proteins was interpreted as deficient MMR (dMMR), corresponding to high-level microsatellite instability (MSI-H).

MSI testing was additionally performed by PCR analysis using the standard Bethesda panel, which includes five microsatellite markers: BAT-25, BAT-26, D2S123, D5S346, and D17S250, according to the guidelines of the U.S. National Cancer Institute (NCI). The presence of instability in ≥ 2 markers was classified as MSI-H, instability in one marker as MSI-L, and absence of instability as microsatellite stable (MSS).

Furthermore, the mutational status of the KRAS, NRAS, and BRAF genes was assessed. KRAS mutations (including G12D) were detected in 11 patients. Mutations in BRAF and NRAS were rare or absent in the studied cohort.

Data analysis was performed using SPSS software (version XX). The associations between MSI status and clinicopathological parameters were evaluated using the chi-square (χ^2) test, Fisher's exact test, and the Mann – Whitney U test for nonparametric variables. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

■ RESULTS

A total of 60 patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) were included in the study. The mean age was 64.6 years. Of these, 30 patients (50.0%) were male and 26 (43.3%) were female.

High microsatellite instability (MSI-H) was identified in 26 patients (43.3%), while 13 patients (21.7%) had microsatellite stable (MSS) tumors. In the remaining cases, MSI status could not be determined due to technical limitations in processing archived tumor material.

In the majority of cases (65.0%), tumors were located in the left colon (n=39), while right-sided tumors were observed in 13 patients (21.7%). All tumors were histologically classified as adenocarcinomas, with the predominant histological grade being grade 2 (G2). Among patients with MSI-H tumors, right-sided localization was more common (19.2%), whereas all MSS tumors were left-sided.

Molecular analysis revealed KRAS mutations, including G12D, in 52 patients (86.7%), indicating a high prevalence of RAS pathway activation in this mCRC cohort. No mutations in BRAF or NRAS were detected, which may be attributed to the limited sample size or technical constraints of mutation testing.



Patients with MSI-H tumors tended to be younger (mean age: 61.0 years) compared to those with MSS tumors (mean age: 81.8 years), although this difference did not reach statistical significance ($p=0.6762$, Mann – Whitney U test). A higher proportion of females was observed in the MSI-H group (53.8%), whereas males predominated in the MSS group; however, the sex difference was also not statistically significant ($p=0.9098$, χ^2 test). Likewise, no significant association was found between MSI status and tumor localization ($p=0.4911$, χ^2 test).

Despite the limited clinical response data, several patients with MSI-H tumors were candidates for immune checkpoint inhibitor therapy. Considering the known association between MSI-H and high tumor mutational burden, such patients represent a population potentially responsive to PD-1/PD-L1 blockade.

■ DISCUSSION

The findings of this study underscore the clinical relevance of microsatellite instability (MSI) as a molecular biomarker in metastatic colorectal cancer (mCRC). In our cohort, the prevalence of MSI-H was 43.3%, which is higher than commonly reported rates of 10–20% across all CRC stages. This discrepancy may reflect a selection bias favoring patients with known or suspected molecular profiles.

Although previous studies have shown associations between MSI-H tumors and younger age, female sex, and right-sided localization, our results did not reveal statistically significant differences in these variables between MSI-H and MSS groups. These observations may be attributed to the limited sample size and retrospective nature of the study.

The remarkably high frequency of KRAS mutations (86.7%) in our patient cohort is consistent with the known role of RAS pathway activation in CRC. This finding also highlights a major therapeutic implication, as patients harboring KRAS mutations are generally not candidates for anti-EGFR therapies. The absence of BRAF and NRAS mutations may result from technical limitations or population-specific mutation profiles.

MSI status was evaluated using both immunohistochemistry and PCR-based molecular assays. The concordance between these methods reinforces their value for routine MSI testing and patient stratification. Importantly, MSI-H tumors have been shown to exhibit increased immunogenicity due to a high mutational burden and infiltration by tumor-infiltrating lymphocytes, making them strong candidates for immunotherapy with immune checkpoint inhibitors.

Although we did not perform formal survival analysis or treatment response evaluation, several patients with MSI-H tumors received PD-1 inhibitors based on their molecular profile. This aligns with current clinical practice, where MSI-H serves as a key criterion for recommending immunotherapy in advanced CRC.

In summary, while this study confirms established biological trends, the lack of statistically significant associations highlights the need for larger, prospective studies to validate the prognostic and predictive value of MSI in real-world clinical settings.

■ CONCLUSIONS

Microsatellite instability (MSI) represents a clinically significant biomarker in metastatic colorectal cancer (mCRC). In our study, MSI-H tumors were more frequently observed

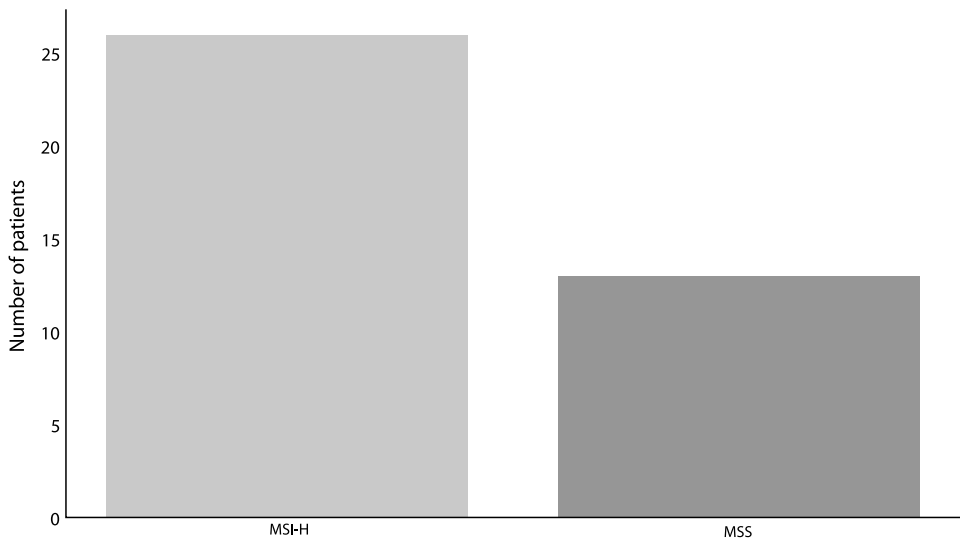


Fig. 1. Distribution of patients by MSI status

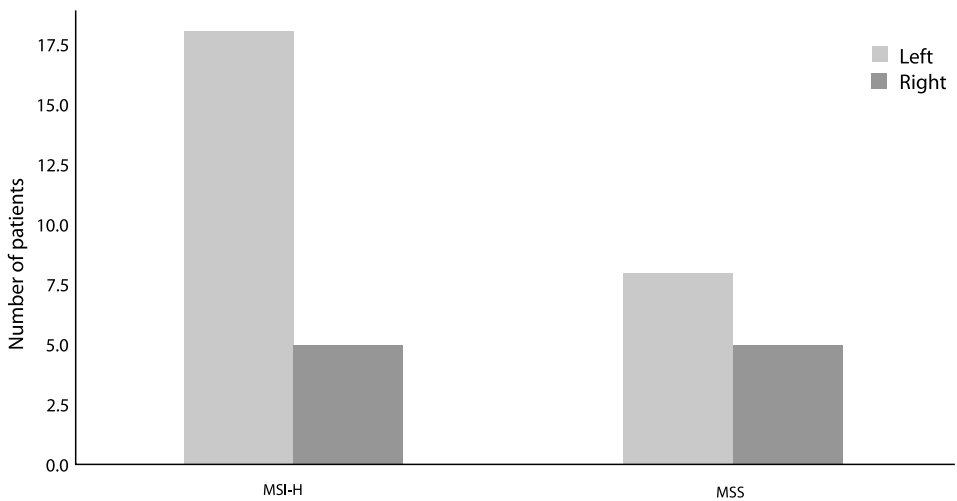


Fig. 2. Tumor localization by MSI group

in younger patients and those with right-sided localization, and showed a higher proportion of female patients, although these trends did not reach statistical significance.

The high prevalence of KRAS mutations limits the applicability of anti-EGFR therapy for the majority of patients in this cohort. Nonetheless, MSI-H status identifies a subset of patients who may benefit from immune checkpoint blockade, highlighting the importance of molecular profiling in routine clinical practice.

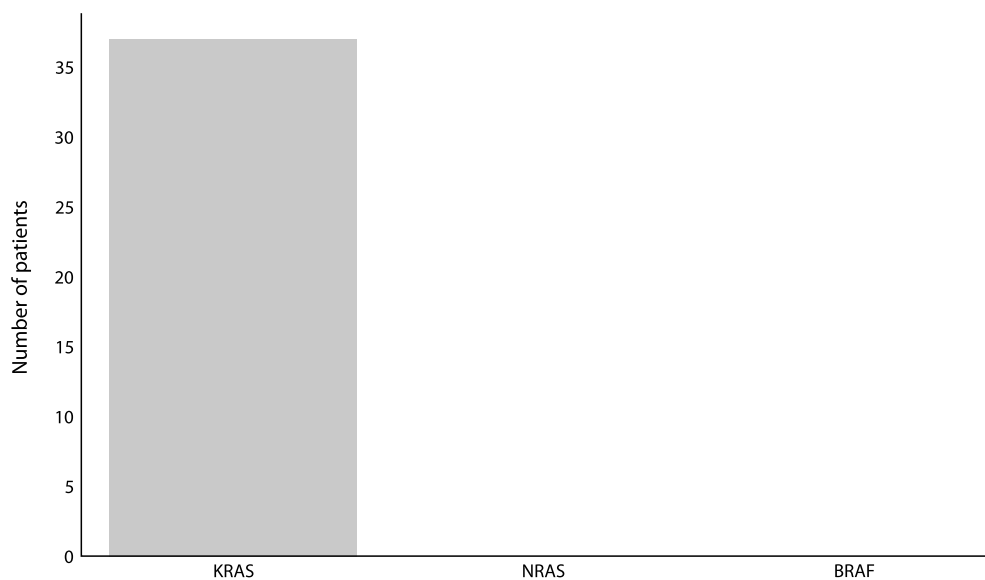


Fig. 3. Frequency of KRAS, NRAS, and BRAF mutations

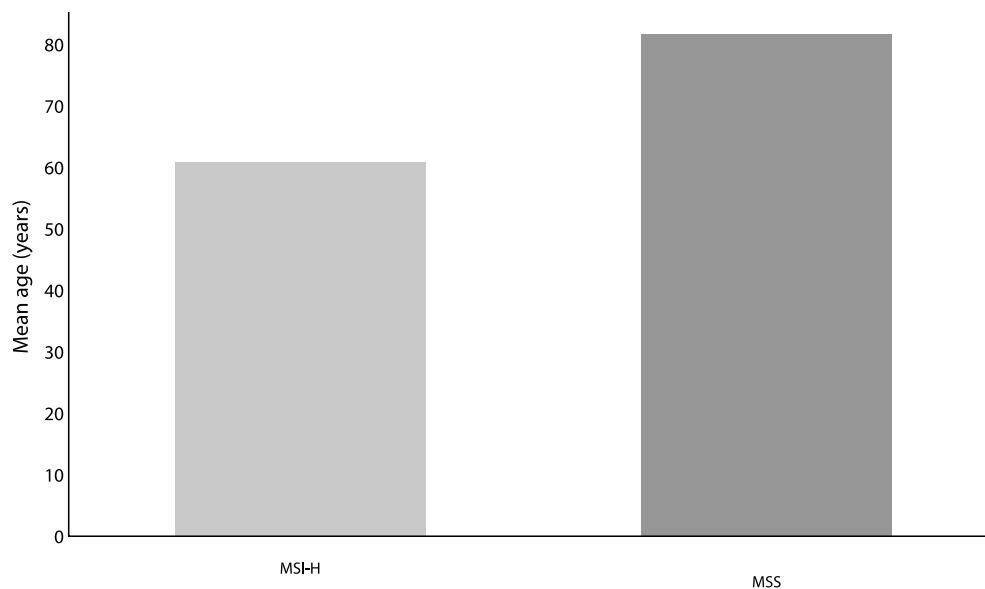


Fig. 4. Mean age by MSI group

Our findings emphasize the relevance of MSI testing in guiding personalized treatment strategies for mCRC. Further large-scale, prospective studies are needed to validate these observations and clarify the prognostic and predictive role of MSI in metastatic disease.

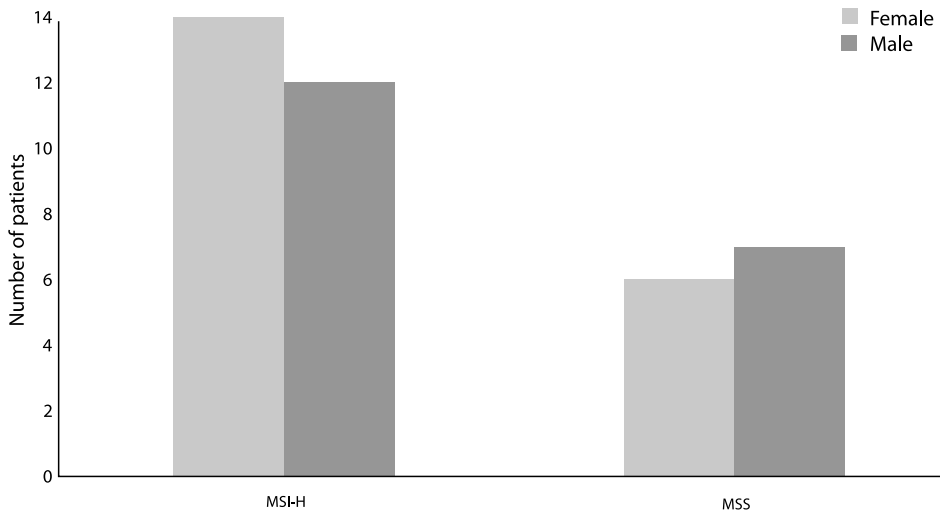


Fig. 5. Distribution by gender

REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021;127(16):3029–30.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683–91.
- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2073–87.e3.
- Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer – the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(3):153–62.
- Sinicroppe FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2012;18(6):1506–12.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350–6.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409–13.
- Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability – high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1182–91.
- Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn.* 2008;10(4):293–300.
- Yamashita K, Ushijima T. Epigenetic biomarkers for the diagnosis and treatment of human cancers. *Cancer Sci.* 2009;100(9):1777–84.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261–8.
- National Cancer Institute. Microsatellite Instability Analysis System. Bethesda, MD: NCI; updated 2020.
- Buecher B. Microsatellite instability testing in colorectal cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;91(3):164–71.
- Shia J, Stadler ZK, Weiser MR, et al. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: how reliable are biopsy samples? *Am J Surg Pathol.* 2011;35(3):447–54.
- Bartley AN, Luthra R, Saraiya DS, et al. Identification of cancer patients for Lynch syndrome testing: revisiting the tumor test strategy. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1208–15.
- Buhard O, Cattaneo F, Wong YF, et al. Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(2):241–51.
- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):609–18.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3219–26.
- Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, et al. Chemotherapy in microsatellite instability high colorectal cancer. *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102174.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509–20.
- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773–9.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.009>



Савич Я.А.✉, Короткевич П.Е.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Особенности рентгенологической картины аденокарциномы легкого и ее роль в принятии клинических решений. Литературный обзор

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Савич Я.А. – концепция и дизайн работы, сбор данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи, итоговая переработка статьи; Короткевич П.Е. – концепция и дизайн работы, итоговая переработка статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

Подана: 09.10.2025

Принята: 18.01.2026

Контакты: janek.savich@gmail.com

Резюме

В последние десятилетия благодаря широкому внедрению тонкосрезовой компьютерной томографии существенно возросло количество выявляемых образований в легких, в том числе по типу матового стекла. Эти очаги приобрели большое значение в диагностике и прогнозировании течения наиболее распространенного подтипа немелкоклеточного рака легкого – аденокарциномы. Особое внимание уделяется индексу консолидации к размеру опухоли, отражающему соотношение солидного компонента к общему размеру опухоли. Показано, что индекс консолидации к размеру опухоли является надежным прогностическим маркером инвазивности аденокарциномы и онкологического прогноза, превосходящим простую оценку диаметра новообразования. Анализ ключевых клинических исследований продемонстрировал значимость индекса консолидации к размеру опухоли в выборе объема хирургического вмешательства.

В статье рассматриваются современные международные рекомендации по ведению впервые выявленных образований в легких, а также обсуждаются перспективы применения радиомики и искусственного интеллекта для повышения точности диагностики и онкологического прогноза.

Таким образом, рентгенологические характеристики опухоли, прежде всего наличие компонента матового стекла и индекс консолидации к размеру опухоли, становятся важнейшими инструментами персонализированного лечения и позволяют оптимизировать баланс между онкологической радикальностью и сохранением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, компьютерная томография, радиомика, искусственный интеллект, прогноз

Savich Y.✉, Korotkevich P.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

The Characteristics of the Radiological Image of Adenocarcinoma of the Lung and their Significance in Clinical Decision-Making: a Review of the Literature

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Savich Y. – concept and design of the work, data collection, data analysis and interpretation, drafting the article, final revision of the article; Korotkevich P. – concept and design of the work, final revision of the article, final approval of the version for publication.

Submitted: 09.10.2025

Accepted: 18.01.2026

Contacts: janek.savich@gmail.com

Abstract

In recent decades, the widespread introduction of thin-section computed tomography has led to a significant increase in the detection of pulmonary lesions, including ground-glass opacities. These findings have acquired particular importance in the diagnosis and prognostic assessment of the most common subtype of non-small cell lung cancer – adenocarcinoma. Special attention is given to the consolidation-to-tumor ratio, which reflects the proportion of the solid component relative to the total tumor size. Consolidation-to-tumor ratio has been shown to be a reliable prognostic marker of tumor invasiveness and oncological outcomes, surpassing simple measurement of lesion diameter. Analysis of key clinical trials has demonstrated the relevance of consolidation-to-tumor ratio in determining the extent of surgical resection.

This article reviews contemporary international guidelines on the management of newly detected pulmonary nodules, as well as discusses the prospects of applying radiomics and artificial intelligence to improve diagnostic accuracy and prognostic stratification.

Thus, radiological characteristics of the tumor – primarily the presence of a ground-glass component and the consolidation-to-tumor ratio – are becoming essential tools for personalized treatment planning, allowing optimization of the balance between oncological radicality and preservation of patients' quality of life.

Keywords: lung adenocarcinoma, computed tomography, radiomics, artificial intelligence, prognosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается одной из наиболее актуальных медицинских проблем современности, занимая лидирующее место в структуре онкологической смертности во всем мире. По данным GLOBOCAN, ежегодно регистрируется свыше двух миллионов новых случаев рака легкого, а смертность превышает показатели любых других злокачественных опухолей [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 80% от всех случаев, среди которых наибольшую долю занимает аденокарцинома легкого, демонстрирующая рост заболеваемости в последние десятилетия [2].



Одной из ведущих причин изменения структуры НМРЛ является широкое внедрение и совершенствование методов рентгенологической диагностики.

Исторически попытки организованного скрининга рака легкого начинались с рентгенографии грудной клетки и цитологического исследования мокроты, однако эти подходы не продемонстрировали значимого снижения смертности. Прорывом стало проведение крупных рандомизированных исследований с использованием низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ).

Результаты национального исследования по скринингу рака легкого (NLST) в США показали снижение смертности на 20% при применении НДКТ у групп высокого риска, а европейское исследование NELSON подтвердило эффективность скрининга в аналогичных когортах [3, 4]. На основании этих данных во многих странах внедрены национальные программы раннего выявления рака легкого с использованием НДКТ.

Появление тонкосрезовой компьютерной томографии (КТ) позволило существенно улучшить чувствительность метода и привело к значительному росту числа выявляемых мелких очаговых образований, включая так называемые образования по типу матового стекла (ground-glass opacity, GGO). Эти находки имели большое клиническое значение, так как именно с ними часто ассоциированы преинвазивные и минимально инвазивные формы аденокарциномы легкого. В связи с этим возникла необходимость в разработке новых диагностических критериев и прогностических индикаторов, наиболее важным из которых стал индекс соотношения консолидации к общему размеру опухоли.

Наряду с классическими рентгенологическими признаками, в последние годы активно развиваются методы количественного анализа изображений – радиомика, позволяющая извлекать скрытые характеристики опухоли и строить предиктивные модели ее биологического поведения. Все это формирует основу для современного персонализированного подхода к ведению пациентов со впервые выявленными образованиями в легких.

■ ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ЛЕГКИХ

Случайно выявленные образования в легких встречаются часто в практической рентгенодиагностике, что связано с широким применением КТ. Хотя большинство таких образований доброкачественные, небольшой их процент оказывается злокачественным, что подчеркивает важность их своевременного выявления. В последние годы международные рекомендации, в частности Fleischner Society 2017, смещают акцент в сторону сокращения избыточных обследований при учете индивидуальных факторов риска пациента [5].

Ряд современных метаанализов указывает, что примерно у четверти пациентов, прошедших скрининговую или диагностическую КТ, обнаруживаются образования в легких. Так, по данным метаанализа Chen D. и соавт., общая распространенность впервые выявленных образований на КТ составляет около 27–30%. При этом частота их выявления значительно колеблется – от нескольких процентов при строгих критериях до 50–80% в скрининговых когортах [6].

Большинство обнаруженных на КТ образований до 1 см оказываются доброкачественными [7]. Тем не менее выявление рака легкого на доклинической стадии – это шанс на значительное улучшение онкологического прогноза. В клинической

практике важно уметь отличать образования легкого с высоким и низким риском злокачественности. Раннее выявление злокачественного новообразования позволяет применить более щадящие методы лечения и повысить выживаемость.

Для стратификации риска малигнизации образований легкого учитываются клинические факторы и рентгенологические признаки. Ключевые клинические факторы – это возраст пациента (риск удваивается примерно каждые 10 лет) и статус курильщика (текущие или бывшие курильщики имеют примерно в 8 раз выше вероятность выявления рака по сравнению с некурящими) [7, 8]. Также играет роль семейный анамнез рака легкого, фоновые заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический легочный фиброз, эмфизема и др.), онкологический анамнез.

Основным радиологическим предиктором злокачественности является размер. Средний риск обнаружения рака в солидных образованиях размером менее 6 мм у пациентов с высоким риском составляет менее 1%, а для узелков размером 6–8 мм риск злокачественности оценивается приблизительно в 0,5–2,0% [9]. Риск обнаружения рака увеличивается при образованиях легкого размером более 8 мм. В исследовании NELSON вероятность обнаружения рака легкого была высокой у участников с объемом образования 300 мм³ (16,9%) и более или диаметром 10 мм и более (15,2%) [4].

Другими радиологическими особенностями злокачественных новообразований легкого являются наличие спикул, втяжение плевры, рост образования (время удвоения объема <400 дней) и расположение в верхней доле легкого [10].

Международные руководства предлагают алгоритмы динамического наблюдения, основанные на размерах, плотности образования и общем риске пациента. Fleischner Society 2017 – эталон для случайно выявленных узлов у пациентов без известного рака и не в рамках скрининга [5]. Для образований, выявленных при скрининге, в руководстве LUNG-RADS используется стандартизированная система категорий от 0 до 4, которая определяет вероятность злокачественности образования легкого и тактику последующих действий [11]. Рекомендации NCCN содержат раздел по пациентам с клиническим подозрением на рак легкого, включая алгоритмы по узлам, схожие с LUNG-RADS: расписаны пороги по размеру и интервалы наблюдения в зависимости от внешнего вида узла и анамнеза пациента [12]. ACCP/CHEST Guidelines 2013 рекомендовали использовать калькулятор Майо (Mayo Clinic model) для стратификации вероятности рака в образовании и придерживаться тактики в зависимости от уровня риска: низкий риск (<5%) – наблюдение, промежуточный (5–65%) – последовательная КТ, высокий (>65%) – биопсия/хирургия [13]. В свою очередь British Thoracic Society рекомендуют рассчитывать вероятность злокачественности образования по модели Brock для КТ и Herder для ПЭТ-КТ [14].

Таким образом, ключевой принцип – интеграция радиологических данных с клинической картиной, возрастом пациента, историей курения, наличием онкологических заболеваний в анамнезе. Окончательное решение всегда должно приниматься мультидисциплинарной командой. Данные рекомендации являются моделью для минимизации необоснованных вмешательств при своевременной диагностике клинически значимых образований.

Перспективы развития искусственного интеллекта и радиомики обещают нам нейросетевые и радиомические алгоритмы, способные автоматически обнаруживать



узлы и оценивать риск рака легкого по данным КТ. Продолжаются разработки биомаркеров в крови (цДНК, микроРНК и др.) для дифференциальной диагностики природы образований легкого. Эти инновации могут персонализировать решения, уменьшить число ложноположительных результатов и улучшить раннюю диагностику рака легкого.

■ ИНДЕКС КОНСОЛИДАЦИИ К РАЗМЕРУ ОПУХОЛИ

С развитием современных методов визуализации и расширением доступности КТ повысилась частота выявления поражений легкого на ранних стадиях. Между тем соотношение различных патологических подтипов рака легкого существенно изменилось, и аденокарцинома в настоящее время составляет значительную долю среди НМРЛ [2]. С ростом заболеваемости аденокарциномой легкого в последние годы был описан и получил широкое внедрение новый термин – ground-glass opacity (GGO), или образования по типу матового стекла. Образования по типу матового стекла – это описательный термин для обозначения неспецифической рентгенологической картины, которая характеризуется повышением плотности легочной ткани без вовлечения легочных сосудов или бронхиальных структур, в то время как в солидных образованиях эти структуры уже не идентифицируются. На основании рентгенологических данных, полученных при помощи КТ, поражения легкого разделяются на образования по типу матового стекла, частично солидные и солидные (рис. 1–3).

Исходя из вышеуказанного, при описании рентгенологической картины используется индекс соотношения размера солидного компонента к общему размеру образования (consolidation to tumor ratio (индекс CTR)) [15].



Рис. 1. Образование по типу матового стекла легкого
Fig. 1. Ground-glass opacity of lung

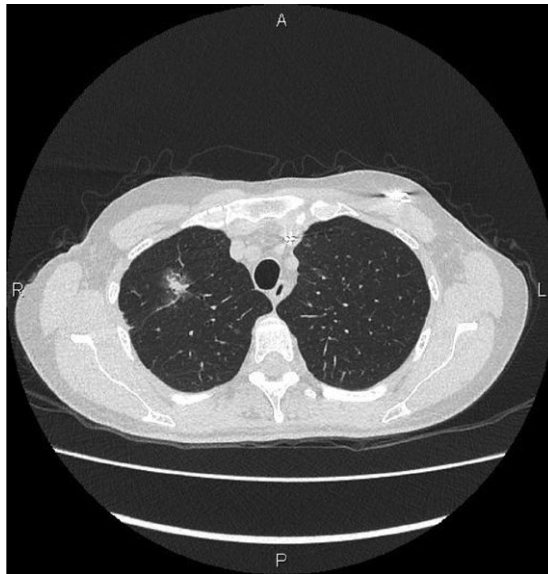


Рис. 2. Частично солидное образование легкого
Fig. 2. Part-solid nodule of lung

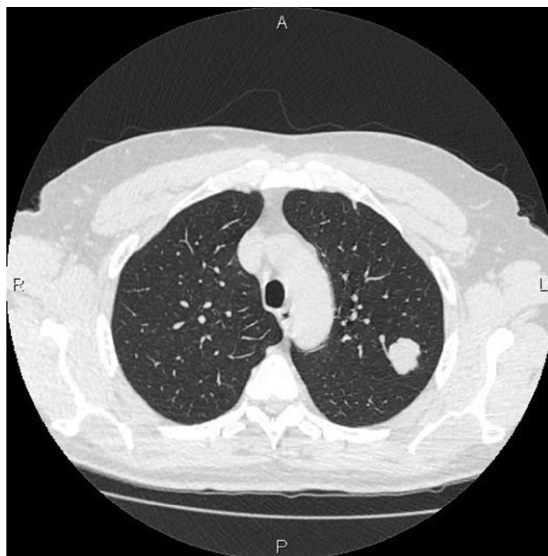


Рис. 3. Сольное образование легкого
Fig. 3. Solid nodule of lung

Индекс CTR – это количественный визуальный параметр, определяемый как отношение диаметра солидного компонента к диаметру опухоли на КТ. Схема расчета индекса CTR представлена на рис. 4.

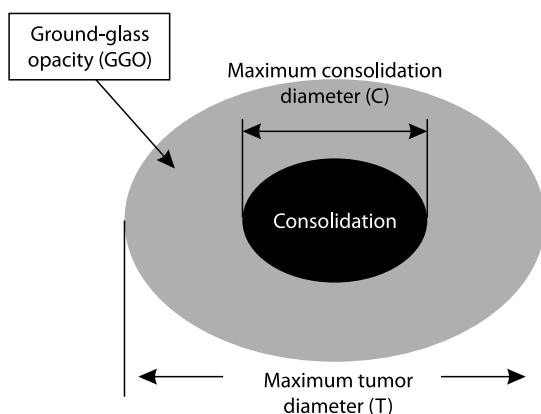


Рис. 4. Схема расчета индекса соотношения диаметра солидного компонента к диаметру опухоли
Fig. 4. The scheme of consolidation to tumor ratio

Несмотря на простоту, индекс CTR доказал высокую прогностическую значимость, превосходящую традиционную оценку по размеру опухоли, и стал краеугольным камнем в стратификации риска и принятии клинических решений для пациентов с ранней аденокарциномой легкого.

Индекс CTR определяется как количественная шкала от 0 до 1,0. Стандартизированное измерение проводится на аксиальных срезах КТ в легочном окне. Сolidным компонентом считается часть образования, полностью скрывающая легочные структуры с индексом затухания больше –300 единиц Хаунсфилда [15].

Согласно исследованиям, наличие образований по типу матового стекла в аденокарциноме легкого обычно указывает на вялотекущую природу поражений, а также на связь с преинвазивными формами рака легкого [16–19]. Другими словами, процент солидного компонента отражает степень злокачественности аденокарциномы легкого. По сравнению с образованиями по типу матового стекла и субсолидными очагами, аденокарцинома легкого, представляющая собой солидное поражение, как правило, связана с более агрессивным течением и худшим прогнозом [20–23]. Поэтому наличие или отсутствие матового стекла, а также индекс CTR следует учитывать при диагностике и определении тактики лечения.

В японском проспективном многоцентровом исследовании JCOG 0201 было впервые научно обосновано использование индекса CTR для неинвазивной дифференциальной диагностики минимально инвазивных и инвазивных форм рака легкого. Исследование проводилось в 37 учреждениях, были включены 811 пациентов с периферическим раком легкого стадии IA (размер ≤ 3 см). Всем пациентам была выполнена лобэктомия с систематической лимфодиссекцией.

Анализ показал, что размер опухоли ≤ 2 см с индексом CTR $\leq 0,25$ является высокоспецифичным предиктором неинвазивной аденокарциномы. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в этой группе пациентов составила 99,7%. Ни у одного пациента, соответствующего этому критерию, не были обнаружены метастазы в лимфоузлах. Результаты исследования стали прямым обоснованием для изменения

парадигмы лечения раннего рака легкого и легли в основу последующих исследований JCOG0804, JCOG1211, JCOG0802 [24–27].

В метаанализе Pan X.L. и соавт., опубликованном в 2021 году, включавшем 4467 пациентов, изучалась прогностическая роль компонента по типу матового стекла на КТ с I стадией аденокарциномы легкого после радикальной операции. Результаты показали, что наличие матового стекла на КТ ассоциировано с лучшими показателями общей (HR=0,44; 95% CI 0,34–0,59; $p<0,001$) и безрецидивной выживаемости (HR=0,35; 95% CI 0,18–0,70; $p=0,003$). Анализ подгрупп, основанный на соотношении индекса CTR, показал, что наличие матового компонента было независимым предиктором общей выживаемости. У пациентов с более высоким соотношением индекса CTR общая выживаемость была лучше, чем у пациентов с более низким соотношением. Подгрупповой анализ показал, что чем больше процент матового компонента в образовании, тем лучше прогноз. При этом оптимальный пороговый уровень (например, 50% или 80%) остается предметом дискуссий [28].

Sun K. и соавт. оценили прогностическое влияние CTR на общую и безрецидивную пятилетнюю выживаемость пациентов с IA1 стадией. В ретроспективное исследование были включены 257 пациентов. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость отличалась среди групп с образованиями по типу матового стекла, частично солидными и солидными образованиями и составили 100%/100%, 95,4%/98,9%, 76,6%/87,5% соответственно ($p<0,0001$). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что индекс CTR является независимым прогностическим фактором общей и безрецидивной выживаемости при IA1 стадии аденокарциномы легкого [29].

Процент солидного компонента также имеет прогностическое значение. Показано, что показатели выживаемости при индексе CTR $<0,5$ достоверно выше, чем при индексе CTR $>0,5$ [30, 31]. Отмечено, что в группе пациентов даже с незначительной долей компонента по типу матового стекла (CTR $>0,9$) общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость выше по сравнению с группой с чисто солидными образованиями (83,4% против 55,0%, $p<0,001$; 92,4% против 76,4%, $p=0,004$ соответственно) [32].

В исследовании Weiwei Jing и соавт. установлено, что CTR $>0,750$ является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с аденокарциномой легкого IA стадии. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость у пациентов с индексом CTR $>0,750$ была хуже, чем у пациентов с индексом CTR $\leq 0,750$ ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), но лучше, чем у пациентов с индексом CTR =1 ($p=0,002$ и $p=0,03$ соответственно). Для пациентов с индексом CTR $\leq 0,750$ сублобарные резекции обеспечивали сопоставимые с лобэктомией прогнозы, независимо от диаметра опухоли. Однако при опухолях ≤ 2 см и CTR $>0,750$ лобэктомия превосходила сублобарное вмешательство по показателям выживаемости [33].

Zhihua Li и соавт. изучили прогностическое влияние индекса CTR и размера опухоли на течение НМРЛ. Были проанализированы результаты хирургического лечения 1366 пациентов с НМРЛ легкого 1-й стадии. Были отобраны 416, 510 и 440 пациентов с образованиями по типу матового стекла, частично солидными и солидными соответственно. Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составила 99,5% и 99,5%, 97,3% и 95,8%, 90,4% и 78,9% соответственно [34].



CTR доказал свое значение как простого и надежного инструмента для прогнозирования биологического поведения аденокарциомы легкого. Он напрямую связан с инвазивным потенциалом опухоли и является краеугольным камнем для стратификации пациентов и выбора органосохраняющих методов лечения, что позволяет персонализировать терапию на самом раннем этапе.

■ РОЛЬ CTR В ПРИНЯТИИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

Лобэктомия является «золотым стандартом» хирургического лечения рака легкого на ранней стадии с 1960 года [35]. В 1982 году Североамериканская группа по изучению рака легкого инициировала проспективное рандомизированное исследование, сравнивающее лобэктомию с сублобарной резекцией у пациентов с периферическим НМРЛ I стадии. 276 пациентов в период с 1982 по 1988 год с клиническими периферическими опухолями T1N0 размером ≤ 3 см на рентгенограммах грудной клетки были случайным образом распределены в 2 группы (1-я – лобэктомия, $n=125$, 2-я – атипичная резекция, $n=40$, или сегментэктомия, $n=82$). После периода наблюдения в 4,5 года были проанализированы данные 247 пациентов. Выводами данного исследования стали более высокие показатели смертности и трехкратный риск локальных рецидивов в группе с сублобарной резекцией по сравнению с группой со стандартной лобэктомией. С тех пор при функциональной переносимости лобэктомия стала стандартом лечения пациентов с клинической I стадией НМРЛ [36].

С появлением КТ-скрининга, а также внедрением тонкосрезовой КТ повысилась частота выявления небольших опухолей легкого и образований по типу матового стекла. Следовательно, вопрос о практических показаниях к сублобарным резекциям при раке легкого на ранней стадии снова стал актуальным.

Благодаря значительному прогрессу в технологии визуализации в 2007 году Cancer and Leukemia Group B (CALGB), а позднее и Японская клиническая онкологическая группа (JCOG) инициировали крупные рандомизированные исследования, сравнивающие лобэктомию с сублобарными резекциями у пациентов с клинической IA стадией.

В исследовании CALGB140503 с 2007 по 2017 год 697 пациентам с периферическим НМРЛ ≤ 2 см (исключая образования по типу матового стекла) была выполнена сублобарная резекция (атипичная резекция, $n=129$, сегментэктомия, $n=201$) или лобэктомия ($n=357$). После медианы наблюдения в 7 лет сублобарная резекция оказалась не менее эффективной, чем лобэктомия, по показателям безрецидивной выживаемости (63,6% после сублобарной резекции и 64,1% после лобэктомии). Кроме того, общая выживаемость после сублобарной резекции была аналогична таковой после лобэктомии (80,3% после сублобарной резекции и 78,9% после лобэктомии). Существенной разницы между 2 группами по частоте локорегионарного или отдаленного рецидива не наблюдалось. Таким образом, у пациентов с периферическим НМРЛ с размером опухоли не более 2 см и патогистологически подтвержденным отсутствием поражения лимфатических узлов легкого и средостения сублобарная резекция не уступала лобэктомии по показателям выживаемости [37].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы JCOG0802/WJOG4607L пациенты с клинической IA стадией НМРЛ (диаметр опухоли ≤ 2 см; индекс CTR $>0,5$) были случайным образом распределены в соотношении 1:1

для выполнения либо лобэктомии, либо сегментэктомии. Были включены 1106 пациентов для выполнения лобэктомии ($n=554$) или сегментэктомии ($n=552$). При медиане наблюдения 7,3 года пятилетняя общая выживаемость составила 94,3% для групп сегментэктомий и 91,1% для лобэктомий. Достоверных межгрупповых различий в пятилетней безрецидивной выживаемости получено не было. Однако частота локальных рецидивов оказалась выше в группе сегментэктомий – 10,5% против 5,4% для группы лобэктомий ($p=0,0018$). Риск местного рецидива в группе сегментэктомий был связан с уменьшением рекомендуемого отступа, что может быть обусловлено анатомо-техническими особенностями сегментэктомии (край резекции легочной паренхимы \geq максимального диаметра опухоли или ≥ 2 см) [27].

JCOG0802/WJOG4607L стало первым рандомизированным исследованием, демонстрирующим преимущество сегментэктомии над лобэктомией с 1995 года по общей выживаемости пациентов с периферическим НМРЛ.

В 2024 году был проведен *post-hoc* анализ исследования JCOG0802/WJOG4607L, в котором анализировалась эффективность сегментэктомии в сравнении с лобэктомией при периферическом НМРЛ небольшого размера с солидными опухолями. Из 1106 пациентов 553 (50%) имели рентгенологически солидный НМРЛ и соответствовали критериям для данного дополнительного анализа. Из этих 553 пациентов 274 (50%) перенесли лобэктомию, а 279 (50%) – сегментэктомию. Пятилетняя общая выживаемость была значительно выше после сегментэктомии (92,4%), чем после лобэктомии (86,1%), тогда как пятилетняя безрецидивная выживаемость была практически сопоставимой в 2 группах (81,7% против 82,0% после сегментэктомий и лобэктомий соответственно). Локорегиональный рецидив был выше после сегментэктомии – 45 (16%) против 21 (8%), $p=0,0021$. При анализе подгрупп лучшая общая пятилетняя выживаемость после сегментэктомии, чем после лобэктомии, наблюдалась в подгруппе пациентов в возрасте 70 лет и старше (77,1% в группе с лобэктомией против 85,6% с сегментэктомией; $p=0,013$) и у пациентов мужского пола (80,5% против 92,1%; $p=0,0085$). Напротив, лучшая пятилетняя безрецидивная выживаемость после лобэктомии, чем после сегментэктомии, наблюдалась в подгруппе моложе 70 лет (87,4% с лобэктомией против 84,4% с сегментэктомией; $p=0,049$) и у пациентов женского пола (94,2% против 82,2%; $p=0,047$) [38].

Данный ретроспективный анализ показал улучшение общей выживаемости после сегментэктомии у пациентов с чисто солидным НМРЛ по сравнению с лобэктомией. Однако результаты выживаемости после сегментэктомии зависят от возраста и пола пациента. С учетом результатов данного анализа необходимы дальнейшие исследования для определения клинически значимых показаний к сегментэктомии при рентгенологически солидном НМРЛ.

В 2023 году было опубликовано исследование III фазы JCOG1211, целью которого была оценка эффективности и безопасности сегментэктомии при НМРЛ с размерами опухоли до 3 см и индексом CTR $\leq 0,5$. В анализ были включены 357 пациентов, которым была выполнена сегментэктомия. При медиане наблюдения 5,4 года пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 98,0% [26].

В многоцентровом нерандомизированном исследовании III фазы JCOG0804/WJOG4507L оценивалась эффективность атипичной резекции при периферическом раннем раке легкого размером ≤ 2 см с индексом CTR $\leq 0,25$. В исследовании приняли участие 330 пациентов, у которых опухоль располагалась в наружной трети легкого.



Широкая атипичная резекция была выполнена у 264 пациентов (79,3%), конверсия в сегментэктомию – у 5 пациентов (1,5%). Сегментэктомию выполнена у 53 пациентов (15,9%). Таким образом, сублобарная резекция была выполнена в 322 случаях (96,7%) из 330. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 99,7% [25].

Результаты анализа 3 ключевых исследований Японской группы по изучению рака легкого: JCOG0802/WJOG4607L, JCOG1211 и JCOG0804/WJOG4507L – позволяют сделать фундаментальные выводы, которые способны изменить парадигму хирургического лечения раннего НМРЛ. Эти исследования доказали, что у подавляющего большинства пациентов с ранним НМРЛ сублобарные резекции, а именно сегментэктомию и атипичная резекция легкого, не просто не уступают, но в некоторых случаях превосходят лобэктомию по онкологическим результатам. Ключевым параметром для принятия решения стала степень инвазивности, определяемая по индексу CTR. Для опухолей с индексом CTR >0,5 и размером ≤2 см сегментэктомию показала статистически значимое превосходство в общей выживаемости (94,3% против 91,1%) по сравнению с лобэктомией, несмотря на более высокий уровень локальных рецидивов. Для образований с индексом CTR ≤0,5 и размером до 3 см сегментэктомию является высокоэффективным и безопасным объемом хирургического вмешательства. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 98,0%, а общая выживаемость – 99,0%. Локальные рецидивы были казуистически редки (всего 1 случай). Для опухолей с индексом CTR ≤0,25 и размером ≤2 см атипичная резекция легкого является достаточным и оптимальным методом лечения. Результаты показали феноменальную пятилетнюю безрецидивную выживаемость на уровне 99,7%. Для этой группы пациентов любая более объемная операция считается избыточной. В представленной таблице сформирован четкий и научно обоснованный алгоритм выбора объема операции.

Во всех 3 исследованиях показатели общей выживаемости превысили 90%. Это доказывает, что при правильном отборе пациентов на основе данных КТ сублобарные резекции обеспечивают радикальное лечение. В то время как разница в сохранении функции дыхания (ОФВ1) оказалась статистически значимой, но клинически умеренной (3–4%), ключевым преимуществом стало сокращение смертности от других причин (метастазные онкологические, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания) в группе сегментэктомию в исследовании JCOG0802 [27].

Трилогия исследований JCOG, а также CALGB140503 совершили революцию в торакальной хирургии. Они сместили фокус с максимально возможной резекции на минимально достаточную, но онкологически радикальную. Подход «чем больше, тем лучше» окончательно уступил место принципу прецизионной хирургии – точному соответствию объема резекции биологическим характеристикам конкретной опухоли. Это позволило не только улучшить непосредственные послеоперационные

Алгоритм выбора объема хирургического вмешательства Algorithm for determining the volume of surgical intervention

Размер опухоли	Индекс CTR	Рекомендуемая операция	Исследование
≤2,0 см	≤0,25	Атипичная резекция	JCOG0804/WJOG4507L
≤2,0 см	>0,5	Сегментэктомию	JCOG0802/WJOG4607L
2,1–3,0 см	≤0,5	Сегментэктомию	JCOG1211

результаты и качество жизни пациентов, но и, что крайне важно, увеличить их общую выживаемость.

■ РАДИОМИКА КАК НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТОМОГРАФИЮ

Опухоли человека демонстрируют значительные фенотипические различия, которые можно визуализировать с помощью неинвазивных методов диагностики, а именно томографии.

Пространственная и временная гетерогенность солидных опухолей создает значительное препятствие для традиционной биопсии, анализ которой зачастую не отражает полной картины заболевания. В этом контексте методы медицинской визуализации приобретают ключевое значение, поскольку позволяют неинвазивно характеризовать морфофункциональную неоднородность новообразования. Благодаря развитию методов медицинской визуализации, новых контрастных препаратов и стандартизации протоколов исследования, томография трансформируется в точную дисциплину. Данный прогресс, в свою очередь, стимулирует разработку автоматизированных и воспроизводимых алгоритмов анализа для декодирования заложенной в изображениях информации. Решением этой задачи занимается радиомика.

Радиомика – это метод количественного анализа медицинских изображений, который заключается в автоматизированном извлечении большого числа признаков из стандартных изображений, таких как КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ) или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), с последующей их интеграцией в клинично-биологические модели для улучшения диагностики, прогнозирования исхода и персонализации лечения [39, 40].

Ключевая концепция радиомики основана на гипотезе о том, что медицинские изображения содержат скрытую информацию, невидимую невооруженным глазом, которая отражает гетерогенность опухоли, патологические и молекулярные характеристики новообразования. Таким образом, радиомика позволяет преобразовать изображения в данные для анализа и раскрыть их диагностический и прогностический потенциал [39–41].

Несмотря на огромный потенциал в персонализации онкологической помощи, радиомические подходы требуют дальнейшей масштабной валидации в рамках многоцентровых исследований и проверки *in vitro*.

Фундаментальным трудом в области радиомики является работа Gillies R.J. и соавт., результаты которой опубликованы в журнале *Radiology* в 2016 году. Авторы представляют радиомику как новую парадигму в анализе томографии и утверждают, что медицинские изображения являются комплексными и количественными данными, извлечение которых позволяет получить скрытую диагностическую и прогностическую информацию. Статья является исследованием, провозглашающим переход от субъективного описания изображений к объективному измерению и анализу данных. Авторы систематизируют и популяризируют термин «радиомика», определяя его как процесс извлечения большого количества количественных признаков из медицинских изображений с последующей их интеграцией в прогностические модели. В статье представлена и детально описана универсальная схема работы с радиомическими данными [40].



- Выделяют 5 ключевых этапов анализа и извлечения радиомических данных [40–46]:
- 1) получение и предобработка изображений. На первом этапе ключевое значение имеет стандартизация параметров сканирования, так как вариабельность протоколов рентгенологического исследования может существенно влиять на значения радиомических признаков. Доработка может включать ресемплинг (приведение всех изображений к единому пространственному разрешению), нормализацию интенсивности пикселей и фильтрацию для подавления шумов и усиления определенных текстурных особенностей;
 - 2) сегментация области интереса. Сегментация – процесс определения границ опухоли или другого биологического объекта на изображении. Это один из наиболее ответственных этапов, так как от его точности напрямую зависят все последующие расчеты. Выделяют 3 основных метода. Ручная сегментация выполняется опытным рентгенологом. Считается «золотым стандартом», но чрезвычайно трудоемка и субъективна. При полуавтоматической сегментации врач корректирует результат, сгенерированный алгоритмом. Полностью автоматическая сегментация выполняется с помощью алгоритмов глубокого обучения. Перспективный метод для устранения человеческой ошибки, но требующий больших наборов данных для обучения;
 - 3) извлечение признаков. После сегментации из выделенного объема извлекаются сотни и тысячи количественных признаков;
 - 4) контроль качества и селекция признаков. Колоссальное количество извлеченных признаков (часто >1000) создает риск переобучения модели, особенно при небольшом размере выборки. Поэтому критически важным этапом является селекция признаков. Отбор наиболее информативных и устойчивых признаков происходит с использованием методов статистики (тест Стьюдента, критерий Манна – Уитни и др.), корреляционного анализа, а также более сложных методов;
 - 5) построение и валидация модели. Отобранные признаки используются для построения прогностической модели с помощью алгоритмов машинного обучения. Одним из методов построения прогностической модели является метод кластеризации. Кластеризация – это метод машинного обучения, задачей которого является автоматическое разделение набора данных на группы схожих объектов. Эти группы называются кластерами. Каждый кластер объединяет объекты, которые близки по определенным признакам (например, по радиомическим, рентгенологическим или клиническим параметрам) и в то же время отличаются от объектов в других кластерах.

Процесс кластеризации не требует заранее известных меток или подсказок – алгоритм самостоятельно обнаруживает скрытые закономерности и группирует данные на основе их внутренней структуры. Это позволяет выявлять новые, ранее неизвестные подтипы в данных, что особенно ценно в биомедицинских исследованиях. Например, с помощью кластеризации можно обнаружить подгруппы пациентов с уникальным молекулярным профилем, прогнозом или ответом на лечение, что способствует развитию персонализированной медицины.

Подтипом кластеризации является метод консенсус-кластеризации – это подход, направленный на повышение надежности и устойчивости кластеризации. В отличие от стандартных методов, которые выполняют кластеризацию один раз,

консенсус-кластеризация многократно повторяет процесс на случайных подмножествах исходных данных. На каждом повторении используется выбранный алгоритм кластеризации, например k-средних. Затем на основе всех запусков строится консенсусная матрица, элементы которой отражают частоту попадания каждой пары объектов в один кластер. Чем выше значение в матрице, тем устойчивее связь между объектами. Важнейшим этапом является валидация модели на независимой, предварительно не использовавшейся когорте пациентов для подтверждения ее обобщающей способности и готовности к клиническому внедрению.

Основная ценность радиомики, по мнению авторов, заключается в ее способности неинвазивно выявлять внутриопухолевую гетерогенность, которая является критически важным фактором резистентности к лечению и прогрессирования заболевания.

Одним из первых масштабных исследований связи между радиомическими признаками и биологией опухоли является труд Aerts H.J.W.L. и соавт., опубликованный в 2014 году. Данное исследование представляет концепцию о том, что радиомические признаки, извлеченные из стандартных КТ-изображений, содержат глубокую биологическую и прогностическую информацию, выходящую за рамки визуальной оценки. Авторы демонстрируют, что количественные данные могут отражать молекулярные характеристики опухоли и предсказывать выживаемость пациентов.

В исследовании были объединены данные 1019 пациентов с НМРЛ. Было извлечено 440 радиомических признаков, описывающих интенсивность, текстуру, форму и размер опухоли. Для анализа использовались алгоритмы машинного обучения. Результаты позволили количественно оценить неоднородность опухоли, которая является ключевым фактором устойчивости к лечению и плохого прогноза. Радиомические признаки показали связь с экспрессией ключевых генов и активностью биологических путей (например, путей клеточной пролиферации, гипоксии, ангиогенеза). Также было показано, что высокая энтропия (мера неоднородности на изображении) коррелировала с повышенной клеточной пролиферацией и активацией сигнальных путей, связанных с движением клеток и метастазированием [41].

В статье 2013 года, опубликованной в журнале *Radiology*, авторы показали, что такие параметры, как энтропия, коррелируют с метаболической активностью опухоли и ангиогенезом. Это заложило основу для современного направления иммунорадиомики, где неоднородность на КТ пытаются связать с характеристиками иммунного микроокружения опухоли, что может быть важно для прогноза ответа на иммунотерапию [47].

Одна из главных проблем радиомики – воспроизводимость результатов. Разные настройки могут по-разному вычислять одни и те же признаки. В масштабной работе международной программы IBSI (Image Biomarker Standardization Initiative) попытались решить фундаментальные проблемы радиомики – отсутствие стандартизации и воспроизводимости. Консорциум предложил унифицированные математические определения, формулы и этапы предобработки изображений для расчета радиомических признаков. В статье представлен исчерпывающий справочный материал, даны четкие рекомендации по именованию и расчету признаков [42].

В статье, опубликованной в 2025 году в журнале торакальной онкологии, Hong-Ji Li и соавт. изучали радиомические признаки, извлеченные из КТ-изображений, которые позволяют неинвазивно идентифицировать молекулярные подтипы



аденокарциномы легкого на ранних стадиях. В исследовании были проанализированы данные 1212 пациентов с аденокарциномой легкого 0–IV стадии. Из КТ-изображений извлекли радиомические признаки и с помощью метода консенсус-кластеризации разделили всех пациентов на 4 кластера, основываясь исключительно на сходстве их радиомических профилей.

Кластер № 1 характеризовался низким CTR, преинвазивной и минимально инвазивной аденокарциномой легкого, высокой дифференцировкой, индолентным ростом, низкой пролиферативной активностью опухоли и благоприятным прогнозом. Опухоли были ассоциированы с мутациями BRAF и ERBB2. Для кластера № 4 был характерен умеренный CTR. Клинически и по прогнозу похож на кластер № 1, однако содержал большее количество опухолей grade II. Для кластера № 2 был определен высокий CTR, опухоли отличались инвазивными формами, высокой пролиферативной активностью и активным иммунным микроокружением, плохим прогнозом. Кластер № 3 ассоциирован с высоким CTR, наихудшим прогнозом, наибольшей частотой инвазии опухоли в плевру. Опухоли имели высокую пролиферативную активность, но крайне подавленное иммунное микроокружение (значительно снижена инфильтрация всеми типами иммунных клеток и активность иммунных процессов) по сравнению с кластером № 2. Опухоли были ассоциированы с мутациями KRAS и TP53 [46].

Данное исследование показывает, что радиомика является мощным неинвазивным инструментом, который помогает отражать фундаментальные молекулярные процессы в опухоли. Это позволяет точно оценивать биологическое поведение конкретного образования в легком еще до хирургического вмешательства, выявлять иммунный фенотип опухоли, что важно для прогнозирования эффекта иммунотерапии, а также принимать обоснованные решения о лечении на основе индивидуального молекулярно-радиологического портрета опухоли.

Ряд вышеуказанных исследований напрямую развивает тему ранее упомянутых статей. Они показывают, что радиомика идет гораздо дальше простого измерения индекса CTR. Ключевой вывод в том, что образования с высоким индексом CTR неоднородны, и радиомика может выделить среди них подтипы с кардинально разным иммунным фоном и, следовательно, разным прогнозом и потенциальным ответом на терапию.

Радиомика представляет собой мост между визуальной оценкой изображений и прецизионной медициной. Она позволяет выявлять внутриопухолевую гетерогенность, недоступную при биопсии одного участка, неинвазивно оценивать биологические характеристики опухоли, строить прогностические и предиктивные модели для оценки ответа на терапию (лучевую, химио-, иммунотерапию) и вероятности рецидива.

Таким образом, радиомика является мощным инструментом количественной оценки медицинских изображений, который углубляет наше понимание биологии опухоли и открывает новые пути для персонализации диагностики и лечения онкологических заболеваний.

■ СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В последние годы в онкологическом (торакальном) отделении Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР) прослеживается устойчивая тенденция к увеличению числа

пациентов с ранними формами НМРЛ, выявляемыми при выполнении диагностических КТ грудной клетки. Как следствие, количество сублобарных анатомических резекций, выполняемых в онкологическом (торакальном) отделении РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, увеличивается с каждым годом. Так, если в 2023 году было выполнено 47 анатомических сегментэктомий, то в 2024 году их количество возросло до 54, а за первые три квартала 2025 года было проведено 56 операций. Переход к малоинвазивным технологиям стал одним из ключевых направлений развития торакальной хирургии в нашем центре. В настоящее время подавляющее большинство операций выполняется видеоассистированным торакоскопическим доступом, что существенно снижает травматичность вмешательств и способствует сокращению сроков послеоперационного восстановления. Использование предоперационного 3D-моделирования и интраоперационной ICG/NIR-навигации позволяет повысить точность определения границ резекции и снизить частоту послеоперационных осложнений.

Накопленный опыт центра подтверждает, что видеоассистированная торакоскопическая сегментэктомия может быть безопасной и онкологически оправданной альтернативой лобэктомии у пациентов с ранним НМРЛ, соответствуя международным тенденциям персонализированного хирургического подхода. Продолжающееся наблюдение и последующий анализ отдаленных результатов позволят окончательно оценить долгосрочную эффективность данной стратегии в отечественной клинической практике.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные убедительно показывают, что рентгенологические характеристики образований легкого, в частности наличие компонента по типу матового стекла и величина индекса CTR, обладают высокой прогностической значимостью. Они позволяют стратифицировать пациентов по риску злокачественности и индивидуализировать хирургическую тактику, включая выбор между лобэктомией и сублобарными резекциями. Результаты крупных клинических исследований (NLST, NELSON, JCOG, CALGB) радикально изменили подходы к диагностике и лечению раннего НМРЛ, сделав возможным переход от универсального к персонализированному подходу.

Важным направлением развития остается интеграция традиционной визуальной оценки с методами радиомики, которые позволяют извлекать скрытые количественные характеристики опухоли, отражающие ее биологическое поведение. Эти технологии в сочетании с молекулярными маркерами открывают перспективы точной неинвазивной диагностики, прогнозирования и выбора оптимальной терапии.

Таким образом, роль лучевой диагностики при аденокарциноме легкого выходит далеко за рамки простого выявления опухоли. Она становится ключевым инструментом для клинического принятия решения, определяющим прогноз и стратегию лечения. Дальнейшие многоцентровые исследования и внедрение искусственного интеллекта будут способствовать еще более точной стратификации пациентов и совершенствованию персонализированного подхода к терапии рака легкого.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global cancer observatory. International Agency for Research on Cancer; 1965–2025. Available at: <https://gco.iarc.fr/en> (accessed 30 September 2025).
2. Luo G., Zhang Y., Runggay H., et al. Estimated worldwide variation and trends in incidence of lung cancer by histological subtype in 2022 and over time: a population-based study. *Lancet Respir Med.* 2025;13(4):348–363. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00428-4
3. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873
4. Horeweg N., van Rosmalen J., Heuvelmans M.A., et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1332–1341. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70389-4
5. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017;284(1):228–243. doi: 10.1148/radiol.2017161659
6. Chen D., Yang L., Zhang W., et al. Prevalence and management of pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2024;16(7):4619–4632. doi: 10.21037/jtd-24-874
7. Sánchez M., Benegas M., Vollmer I. Management of incidental lung nodules <8 mm in diameter. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 22):S2611–S2627. doi: 10.21037/jtd.2018.05.86
8. Gould M.K., Ananth L., Barnett P.G. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2007;131(2):383–388. doi: 10.1378/chest.06-1261
9. McWilliams A., Tammemagi M.C., Mayo J.R., et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013;369(10):910–919. doi: 10.1056/NEJMoa1214726
10. Callister M.E., Baldwin D.R., Akram A.R., et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015;70(Suppl 2):ii1–ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168
11. Christensen J., Prosper A.E., Wu C.C., et al. ACR Lung-RADS v2022: assessment categories and management recommendations. *J Am Coll Radiol.* 2023;21(3):473–488. doi: 10.1016/j.jacr.2023.09.009
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2024. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2024;22(4):249–307.
13. Gould M.K., Donington J., Lynch W.R., et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e935–e1205. doi: 10.1378/chest.12-2351
14. Mets O., Smithuis R. BTS guideline of pulmonary nodules. Guideline of the British Thoracic Society. Radiology Assistant. Available at: <https://radiologyassistant.nl/chest/plumonary-nodules/bts-guideline> (accessed 30 September 2025).
15. Bankier A.A., MacMahon H., Colby T., et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2024;310(2):1–55. doi: 10.1148/radiol.232558
16. Hattori A., Matsunaga T., Hayashi T., et al. Prognostic impact of the findings on thin-section computed tomography in patients with subcentimeter non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(6):954–962. doi: 10.1016/j.jtho.2017.02.015
17. Hattori A., Matsunaga T., Takamochi K., et al. Importance of ground glass opacity component in clinical stage IA radiologic invasive lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(1):313–320. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.076
18. Lee K.H., Goo J.M., Park S.J., et al. Correlation between the size of the solid component on thin-section CT and the invasive component on pathology in small lung adenocarcinomas manifesting as ground-glass nodules. *J Thorac Oncol.* 2014;9(1):74–82. doi: 10.1097/JTO.000000000000019
19. Ye T., Deng L., Xiang J., et al. Predictors of pathologic tumor invasion and prognosis for ground glass opacity featured lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(6):1682–1690. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.058
20. Liu K., Li K., Wu T., et al. Improving the accuracy of prognosis for clinical stage I solid lung adenocarcinoma by radiomics models covering tumor per se and peritumoral changes on CT. *Eur Radiol.* 2022;32(2):1065–1077. doi: 10.1007/s00330-021-08194-0
21. Su H., Dai C., She Y., et al. Which T descriptor is more predictive of recurrence after sublobar resection: whole tumour size versus solid component size? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54(6):1028–1036. doi: 10.1093/ejcts/ezy225
22. Dennie C., Bayanati H., Souza C.A., et al. Role of the thoracic radiologist in the evaluation and management of solid and subsolid lung nodules. *Thorac Surg Clin.* 2021;31(3):283–292. doi: 10.1016/j.thorsurg.2021.04.004
23. Wang B., Hamal P., Sun K., et al. Clinical value and pathologic basis of cystic airspace within subsolid nodules confirmed as lung adenocarcinomas by surgery. *Clin Lung Cancer.* 2021;22(6):e881–e888. doi: 10.1016/j.clcc.2021.05.005
24. Suzuki K., Koike T., Asakawa T., et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict pathological noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):751–756. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821038ab
25. Suzuki K., Watanabe S.I., Wakabayashi M., et al. A single-arm study of sublobar resection for ground-glass opacity dominant peripheral lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(1):289–301.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.09.146
26. Aokage K., Suzuki K., Saji H., et al. Segmentectomy for ground-glass-dominant lung cancer with a tumour diameter of 3 cm or less including ground-glass opacity (JCOG1211): a multicentre, single-arm, confirmatory, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2023;11(6):540–549. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00041-3
27. Saji H., Okada M., Tsuboi M., et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;399(10335):1607–1617. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02333-3
28. Pan X.L., Liao Z.L., Yao H., et al. Prognostic value of ground glass opacity on computed tomography in pathological stage I pulmonary adenocarcinoma: a meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2021;9(33):10222–10232. doi: 10.12998/wjcc.v9.i33.10222
29. Sun K., You A., Wang B., et al. Clinical T1aN0M0 lung cancer: differences in clinicopathological patterns and oncological outcomes based on the findings on high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2021;31(10):7353–7362. doi: 10.1007/s00330-021-07865-2
30. Asamura H., Hishida T., Suzuki K., et al. Radiographically determined noninvasive adenocarcinoma of the lung: survival outcomes of Japan Clinical Oncology Group 0201. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):24–30. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.12.047
31. Matsunaga T., Suzuki K., Takamochi K., et al. What is the radiological definition of part-solid tumour in lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(2):242–247. doi: 10.1093/ejcts/ezw344

32. Li M., Wang J., Bao X., et al. Minor ($\leq 10\%$) ground-glass opacity component in clinical stage I non-small cell lung cancer: associations with pathologic characteristics and clinical outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2024;223(2):1–13. doi: 10.2214/AJR.24.31283
33. Jing W., Liu M., Li W., et al. Prognostic implication of consolidation-to-tumor ratio in early lung adenocarcinoma: a retrospective cross-sectional study. *Quant Imaging Med Surg.* 2024;14(5):3366–3380. doi: 10.21037/qims-23-1438
34. Li Z., Xu W., Gu T., et al. Tumor size, but not consolidation-to-tumor ratio, is an independent prognostic factor for part-solid clinical T1 non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2023;14(6):602–611. doi: 10.1111/1759-7714.14788
35. Cahan W.G. Radical lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1960;39(5):555–572. doi: 10.1016/S0022-5223(20)31797-9
36. Ginsberg R.J., Rubinstein L.V. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):615–623. doi: 10.1016/0003-4975(95)00537-u
37. Altorki N., Wang X., Kozono D., et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(6):489–498. doi: 10.1056/NEJMoa2212083
38. Hattori A., Suzuki K., Takamochi K., et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer with radiologically pure-solid appearance in Japan (JCOG0802/WJOG4607L): a post-hoc supplemental analysis of a multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(2):105–116. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00382-X
39. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):441–446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
40. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology.* 2016;278(2):563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
41. Aerts H.J., Velazquez E.R., Leijenaar R.T., et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun.* 2014;5:1–8. doi: 10.1038/ncomms5006
42. Zwanenburg A., Vallières M., Abdalah M.A., et al. The image biomarker standardization initiative: standardized quantitative radiomics for high-throughput image-based phenotyping. *Radiology.* 2020;295(2):328–338. doi: 10.1148/radiol.2020191145
43. Van Griethuysen J.J.M., Fedorov A., Parmar C., et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype. *Cancer Res.* 2017;77(21):e104–e107. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0339
44. Kumar V., Gu Y., Basu S., et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging.* 2012;30(9):1234–1248. doi: 10.1016/j.mri.2012.06.010
45. Parmar C., Grossmann P., Bussink J., et al. Machine Learning methods for Quantitative Radiomic Biomarkers. *Sci Rep.* 2015;5:1–11. doi: 10.1038/srep13087
46. Li H.J., Qiu Z.B., Wang M.M., et al. Radiomics-based support vector machine distinguishes molecular events driving the progression of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2025;20(1):52–64. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.1431
47. Ganeshan B., Goh V., Mandeville H.C., et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT. *Radiology.* 2013;266(1):326–336. doi: 10.1148/radiol.12112428



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.007>
УДК 616.24-006.6-076.5:577.1



Юсупбеков А.А., Раззаков У.С., Амриддинов А.У., Гафуров Э.Р.✉
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
онкологии и радиологии, Кашкадарьинский филиал, Узбекистан

Роль иммуногистохимии в клинико- морфологической стратификации аденокарциномы легкого: обзорная статья

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 11.08.2025

Принята: 12.12.2025

Контакты: Eldorgafurov88@gmail.com

Резюме

В представленном обзоре систематизированы современные данные о морфологических и молекулярно-биологических особенностях аденокарциномы легкого с акцентом на роль иммуногистохимии в диагностике, прогнозе и стратификации данного подтипа немелкоклеточного рака. Рассмотрены гистологическая классификация согласно ВОЗ (2021), особенности основных морфологических паттернов, а также подходы к дифференциальной диагностике с плоскоклеточным раком, метастатическими опухолями и мезотелиомой. Отдельное внимание уделено базовым ИГХ-маркерам (TTF-1, Napsin A, CK7), маркерам исключения (CDX2, GATA3, WT1), а также прогностическим и предиктивным белкам (Ki-67, PD-L1, EGFR, ALK, HER2/neu и др.). Описаны перспективные направления, включая применение multiplex ИHC, цифровой патологии и неинвазивных суррогатов тканевой экспрессии. Подчеркнута значимость интеграции ИГХ-анализа с молекулярной и клинической информацией для персонализации терапии и улучшения прогноза.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, иммуногистохимия, TTF-1, PD-L1, EGFR, стратификация, диагностика, молекулярные маркеры

Yusupbekov A., Razzakov U., Amriddinov A., Gafurov E.✉
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology
and Radiology, Kashkadarya branch, Uzbekistan

The Role of Immunohistochemistry in the Clinico-Morphological Stratification of Lung Adenocarcinoma: a Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 11.08.2025

Accepted: 12.12.2025

Contacts: Eldorgafurov88@gmail.com

Abstract

This review consolidates current data on the morphological and molecular-biological features of lung adenocarcinoma, emphasizing the role of immunohistochemistry in the diagnosis, prognosis, and stratification of this subtype of non-small cell lung cancer. The article discusses the histological classification according to WHO (2021), the characteristics of major morphological patterns, and differential diagnostic approaches with squamous cell carcinoma, metastatic tumors, and mesothelioma. Special attention is given to basic IHC markers (TTF-1, Napsin A, CK7), exclusion markers (CDX2, GATA3, WT1), as well as prognostic and predictive proteins (Ki-67, PD-L1, EGFR, ALK, HER2/neu, etc.). Promising directions such as multiplex IHC, digital pathology, and non-invasive surrogates of tissue expression are also reviewed. The importance of integrating IHC analysis with molecular and clinical data for personalized therapy and improved outcomes is highlighted.

Keywords: lung adenocarcinoma, immunohistochemistry, TTF-1, PD-L1, EGFR, stratification, diagnosis, molecular markers

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается одной из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных форм злокачественных новообразований в мире. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2022 г. в мире зарегистрировано 2,48 млн новых случаев рака легкого, что составляет 11,4% всех злокачественных опухолей, а число смертей от данного заболевания превысило 1,8 млн, обеспечив ему первое место среди причин онкологической смертности [2].

В морфологической структуре рака легкого преобладает немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), на долю которого приходится около 85% всех случаев злокачественных новообразований данной локализации. В составе НМРЛ основными подтипами являются плоскоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный рак. Мелкоклеточный рак легкого, составляющий около 15%, выделяется в отдельную группу в силу особенностей биологии и лечебной тактики [6, 18].



На сегодняшний день аденокарцинома рассматривается как наиболее распространенный морфологический подтип НМРЛ. Согласно данным SEER и других национальных и международных регистров, ее доля среди всех форм рака легкого колеблется от 40 до 60%, при этом в популяции некурящих женщин может достигать 70% [16, 19]. Увеличение распространенности аденокарциномы в последние десятилетия объясняется изменениями в характеристиках табакокурения (использование сигарет с фильтрами и низкой концентрацией смол), а также значимым влиянием факторов окружающей среды, в том числе загрязнением воздуха мелкодисперсными частицами (PM2.5) и радоном [13, 20].

Отмечено, что аденокарцинома чаще диагностируется у женщин, молодых пациентов и лиц, не имеющих зависимости от табака. Этот подтип также характеризуется большей молекулярной гетерогенностью, наличием драйверных мутаций (в частности, в генах EGFR, ALK, KRAS), что делает его ключевым объектом в контексте применения таргетной и иммунотерапии. Эти эпидемиологические сдвиги определяют важность точной морфологической и молекулярной верификации аденокарциномы, в том числе с применением иммуногистохимических методов.

Аденокарцинома характеризуется выраженной клинико-биологической и молекулярной гетерогенностью, что определяет ее поведение и терапевтическую чувствительность. В отличие от плоскоклеточного варианта, этот подтип НМРЛ чаще диагностируется у женщин, некурящих и пациентов более молодого возраста, а также отличается периферическим ростом и склонностью к раннему метастазированию, особенно в головной мозг, печень и кости [18, 19].

Клиническое течение аденокарциномы может значительно варьировать, включая как сравнительно вяло прогрессирующие формы с лепидическим ростом, так и агрессивные опухоли с солидной или микропапиллярной архитектурой. Прогностически значимым оказывается не только морфотип, но и молекулярный профиль опухоли. Современные данные подчеркивают, что данный гистологический подтип чаще всего ассоциирован с наличием так называемых драйверных мутаций – активирующих изменений в генах EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET, HER2, MET и др., которые лежат в основе патогенеза опухоли и определяют чувствительность к таргетной терапии [5, 10].

Наибольшее практическое значение имеют мутации в гене EGFR, частота которых варьирует от 10–15% у европеоидов до 40–50% у азиатских некурящих женщин [21], а также транслокации ALK и ROS1, выявляемые преимущественно у молодых пациентов. Эти молекулярные нарушения ассоциируются с определенными морфологическими вариантами опухоли и обуславливают необходимость интеграции патоморфологических и молекулярных методов диагностики. Кроме того, наличие определенных мутаций может влиять на прогноз заболевания и выбор первой линии терапии.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Систематизация ИГХ-маркеров, используемых при аденокарциноме легкого, и их диагностико-прогностическое значение.

■ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

Гистологическая гетерогенность аденокарциномы легкого получила официальное отражение в пересмотренной классификации ВОЗ 2021 г., где подчеркнута важность определения преобладающего морфологического паттерна в пределах инвазивной компоненты опухоли. Согласно этому подходу, инвазивная аденокарцинома подразделяется на 5 основных подтипов: лепидический, ацинарный, папиллярный, микропапиллярный и солидный [18]. Такое деление обусловлено прогностическими различиями между типами и, как показано в ряде исследований, имеет непосредственное значение при выборе тактики лечения и оценке риска рецидива (Tsuta et al., 2011).

Преобладающим подтипом чаще всего является ацинарная аденокарцинома, характеризующаяся формированием железистых структур с четкой ацинарной архитектурой. Папиллярный тип включает опухолевые клетки, располагающиеся вдоль фиброваскулярных стержней, и нередко демонстрирует более агрессивное поведение по сравнению с ацинарным. Лепидический подтип традиционно ассоциируется с более благоприятным прогнозом за счет неинвазивного роста вдоль альвеолярных структур, в то время как микропапиллярный и солидный варианты – с высокой вероятностью лимфогенного распространения, внелегочной диссеминации и низкой общей выживаемости (Kadota et al., 2014).

Особую сложность представляет микропапиллярный подтип, в котором опухолевые клетки формируют свободно расположенные сосочковые структуры без фиброваскулярной основы. Он характеризуется склонностью к так называемому распространению через воздушные пространства, что, как показано в исследовании Warth и соавт. (2015), независимо ухудшает прогноз при ранних стадиях заболевания. Аналогично солидная аденокарцинома, представленная плотными слоями анаплазированных клеток с редкой продукцией муцина, демонстрирует наихудшие исходы среди всех подтипов.

Морфологическая диагностика этих вариантов, особенно в условиях ограниченного материала, требует использования иммуногистохимических маркеров. Например, выявление экспрессии TTF-1 и Napsin A позволяет подтвердить легочное происхождение опухоли, а высокое содержание Ki-67 может свидетельствовать о солидном или микропапиллярном паттерне с высокой пролиферативной активностью. В трудных случаях также применяются дополнительные эпителиальные маркеры (CK7, MOC-31, Claudin-4), усиливающие диагностическую уверенность (Pelosi et al., 2022).

Дифференциальная диагностика инвазивной аденокарциномы проводится прежде всего с другими формами немелкоклеточного рака, в частности с плоскоклеточным раком, для которого характерна экспрессия p40, p63, CK5/6. Важно исключить и возможность метастатических опухолей, например из желудочно-кишечного тракта (CDX2, CK20), молочной железы (GATA3) или яичников (PAX8). При поражении плевры и сомнении в мезотелиоме необходима оценка маркеров calretinin, WT-1, D2-40, которые отсутствуют при аденокарциноме легкого (Rodríguez et al., 2016).



■ БАЗОВЫЕ ИГХ-МАРКЕРЫ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Четкое подтверждение легочного эпителиального происхождения опухоли – ключевой этап диагностики аденокарциномы легкого. В этом разделе представлены основные иммуногистохимические (ИГХ) маркеры, их диагностическая ценность и сочетания, повышающие клиническую информативность.

TTF-1 – классический ядерный маркер, широко используемый для диагностики легочной аденокарциномы. Хотя чувствительность и специфичность TTF-1 высоки, выбор клина (например, SPT24) влияет на результаты – необходимо учитывать ложноположительные окрашивания в некоторых метастазах ЖКТ и медуллярных карциномах щитовидной железы.

Napsin A проявляет более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с TTF-1, особенно в комбинации. Комбинированное применение 2 маркеров достигает 93–100% чувствительности и до 100% специфичности, что делает его золотым стандартом для подтверждения аденокарциномы легкого.

CK7/CK20 служат вспомогательными маркерами. CK7+, CK20 – профиль по-прежнему остается типичным для легкого эпителиального происхождения, но CK7 положителен и при других карциномах, что говорит о необходимости многомаркерного подхода.

Claudin-4 и MOC-31 полезны для подтверждения карциноматоидного профиля, особенно если TTF-1/Napsin A не дают четкого ответа. Claudin-4 демонстрирует

Таблица 1
Диагностическая информативность базовых иммуногистохимических маркеров для подтверждения легочного происхождения аденокарциномы
Table 1

Diagnostic value of basic immunohistochemical markers for confirming the pulmonary origin of adenocarcinoma

Маркер	Чувствительность	Специфичность	Комментарий
TTF-1	84–94% ¹	86–96% ²	Является надежным ядерным маркером легочной и щитовидной ткани. Анализ разных клонов (8G7G3/1 vs SPT24) выявляет вариации: 84% чувствительности и 96% специфичности с вариантом 8G7G3/1, SPT24 – более чувствительный, но менее специфичный (84–94% vs 86–96%)
Napsin A	87–92% ¹	~100% ³	Высокая чувствительность и специфичность, особенно в комбинации с TTF-1 (совместная чувствительность ~93–100%, специфичность ~100%)
CK7/CK20	CK7: ~94% ⁴ , CK20: низкая	CK7 специфичность низкая ⁴	CK7 часто выражается в аденокарциномах легкого, но также в других опухолях (мастология, ЖКТ). CK20 помогает исключить метастазы ЖКТ, особенно при CK7+/CK20– профиле
Claudin-4, MOC-31	Claudin-4: ~95–100% ⁵ , MOC-31: ~92% ⁵	Claudin-4: высокая ⁵ , MOC-31: очень высокая ⁵	Обнаруживается при легочных аденокарциномах; используется при дифференциации с мезотелиомой, особенно после отрицательных TTF-1 и Napsin A

Примечания: ¹ TTF-1: чувствительность 84–94%, специфичность 86–96%; ² см. также различия клонов SPT24 vs 8G7G3/1; ³ Napsin A: 87–92% чувствительности, специфичность ~100%; ⁴ CK7: чувствительность ~94%, специфичность снижается (~50% для метастазов); ⁵ Claudin-4 и MOC-31: чувствительность ~95–100%, немного снижается в саркоматоидных вариантах.

чувствительность около 95–100% и помогает отличать карциномы от мезотелиомы при окрашивании плевры.

■ ИММУНОГИСТОХИМИЯ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

В условиях ограниченного объема материала (например, при трансбронхиальных или трансторакальных биопсиях) морфологическая идентификация аденокарциномы легкого может быть затруднена. В таких случаях на первый план выходит иммуногистохимический анализ, позволяющий исключить другие немелкоклеточные опухоли, а также метастатические или мезотелиальные новообразования. Особенно это актуально при низкодифференцированных или анапластических опухолях, утративших типичные морфологические черты.

Разграничение с плоскоклеточным раком легкого

Дифференциация аденокарциномы от плоскоклеточного рака (ПКР) легкого является одной из наиболее частых задач в рутинной гистопатологической практике. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами ПКР являются p40, p63 и CK5/6:

- p40 – наиболее специфичный маркер для ПКР, представляющий собой усеченную изоформу p63. В исследовании Bishop et al. (2012) p40 показал 100% специфичность при чувствительности 96%, в то время как p63 демонстрировал ложноположительные реакции в 30% случаев аденокарцином [1];
- p63 остается чувствительным маркером ПКР, но его выражение в аденокарциномах ограничивает специфичность, поэтому рекомендуется использовать p40 как более надежный индикатор плоскоклеточной дифференцировки;
- CK5/6 положителен у большинства ПКР, но может экспрессироваться и в аденокарциномах с плоскоклеточными очагами, поэтому применяется в комбинации с другими маркерами [14].

Комбинация TTF-1/Napsin A и p40/p63 дает надежное разведение между аденокарциномой и ПКР: TTF-1+/p40– характерно для аденокарциномы, тогда как TTF-1–/p40+ – для ПКР.

Исключение метастатических опухолей (ЖКТ, молочная железа и др.)

Дифференциальная диагностика требует исключения возможности метастатического поражения легких опухолями из других органов, прежде всего желудочно-кишечного тракта и молочной железы.

CDX2 – транскрипционный фактор кишечной дифференцировки, экспрессируемый в опухолях толстой и прямой кишки. CDX2+ и CK20+ профиль при отрицательных TTF-1/Napsin A указывает на колоректальное происхождение. Однако необходимо учитывать, что в муцинозных аденокарциномах легких возможна фокальная экспрессия CDX2, что требует осторожной интерпретации [15].

GATA3 – высокоспецифичный ядерный маркер опухолей молочной железы и уротелия. В легочной аденокарциноме экспрессия GATA3 отсутствует, что позволяет отличать метастазы рака молочной железы, особенно при CK7+/GATA3+ фенотипе [9].

Следует подчеркнуть важность клинико-anamnestических данных (анамнез опухоли молочной железы, результаты маммографии, колоноскопии) в интерпретации этих ИГХ-профилей.



Таблица 2
Иммуногистохимические маркеры для дифференциальной диагностики аденокарциномы легкого
Table 2
Immunohistochemical markers for the differential diagnosis of lung adenocarcinoma

Цель дифференциации	Маркеры	Интерпретация	Авторы
ПКР vs аденокарцинома	p40, p63, CK5/6	p40+/TTF-1- → ПКРТТФ-1+/ p40- → аденокарцинома	Bishop et al., 2012; Rekhtman, 2011
ЖКТ (колоректальный)	CDX2, CK20	CDX2+/CK20+/TTF-1- → метастаз ЖКТ	Saad et al., 2020
Молочная железа	GATA3, CK7	GATA3+/CK7+/TTF-1- → метастаз РМЖ	Miettinen et al., 2014
Мезотелиома vs аденокарцинома	Calretinin, WT-1, D2-40TTF-1, CEA	Calretinin+/WT-1+/TTF-1-/ CEA- → мезотелиома	Ordonez, 2007; Husain et al., 2018

Диагностика первичных плевральных опухолей (мезотелиомы)

В сложных случаях при опухолевом поражении плевры особенно важна дифференциация между аденокарциномой и мезотелиомой, особенно эпителиоидного типа. Ключевыми маркерами мезотелиомы являются: Calretinin – чувствительный и относительно специфичный маркер мезотелиальной дифференцировки. Выражается как в ядре, так и в цитоплазме опухолевых клеток мезотелиомы. WT-1 (Wilms Tumor 1) – ядерный маркер, положительный при мезотелиоме, но отрицательный в подавляющем большинстве аденокарцином легкого. D2-40 (podoplanin) – экспрессируется в мезотелиальных клетках, полезен при отрицательных calretinin/WT-1. Однако D2-40 также может встречаться в некоторых плоскоклеточных опухолях, что требует учета контекста [11].

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по изучению мезотелиомы (IMIG), для достоверной верификации мезотелиомы следует применять не менее 2 позитивных и 2 негативных маркеров (например: calretinin+, WT-1+, TTF-1-, CEA-) [7].

■ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДИКТИВНЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

Современная онкология требует интеграции иммуногистохимических, молекулярных и цифровых подходов для оценки биологического поведения опухоли. При аденокарциноме легкого ряд маркеров обладает не только диагностической, но и прогностической или предиктивной ценностью.

Так, Ki-67, как показатель пролиферативной активности, активно используется для оценки биологической агрессивности опухоли. В исследовании Takamochi et al. (2020) было установлено, что высокий индекс Ki-67 (выше 30%) достоверно коррелирует с увеличением частоты лимфогенного метастазирования и снижением общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой легкого стадии I–III. Авторы подчеркивают, что «Ki-67 может использоваться как самостоятельный прогностический фактор в рамках стратификации риска» [17].

Значение PD-L1 как предиктора эффективности иммунотерапии подтверждено в многочисленных исследованиях. По данным Garon et al. (2015), у пациентов с TPS \geq 50% применение пембролизумаба в первой линии терапии ассоциировалось с достоверным увеличением общей выживаемости (OS – 30 мес. против 14,2 мес. в контрольной группе). Авторы подчеркивают, что «высокая экспрессия PD-L1 указывает на высокую вероятность ответа на терапию ингибиторами PD-1» [3].

Роль драйверных мутаций (EGFR, ALK, ROS1, BRAF) подчеркивается в рекомендациях IASLC и WHO. Как указано в обзоре Lindeman et al. (2018), «выявление данных изменений определяет чувствительность к таргетным ингибиторам тирозинкиназ и является стандартом обследования при аденокарциноме легкого». Использование ИГХ (например, ALK D5F3 или ROS1 D4D6) в комбинации с FISH расширяет доступность молекулярной диагностики в рутинной практике [8].

Отдельного внимания заслуживают перспективные мишени – HER2/neu, MET, RET. Так, в исследовании Griesinger et al. (2020) на основании мультицентрового анализа указано, что «мутации RET и мет-экспрессия сопровождаются хорошим ответом на селективные ингибиторы pralsetinib и sarmatinib, а HER2-мутации могут служить биомаркером для анти-HER2-направленной терапии» [4].

Развивающаяся технология multiplex IHC (Multiplex Immunohistochemistry) – это современная методика одновременного выявления нескольких белков (антигенов) в 1 гистологическом срезе с использованием иммуногистохимических реакций, которая позволяет одновременно детектировать несколько маркеров в 1 гистологическом срезе. По мнению Parra et al. (2019), «мультиплексный ИГХ-анализ усиливает диагностическую мощьность в условиях ограниченного биопсийного материала и обеспечивает основу для количественного анализа экспрессии в рамках микросреды опухоли» [12].

■ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИГХ-МАРКЕРЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Развитие иммуногистохимических технологий на современном этапе направлено не только на углубление диагностики, но и на формирование комплексных биомаркеров, способных интегрировать морфологические, молекулярные и цифровые параметры опухоли.

Среди новых маркеров, исследуемых в контексте диагностики аденокарциномы легкого, особый интерес представляет CLCA2 – белок, регулирующий межклеточные взаимодействия и апоптоз. В исследовании Yamaguchi et al. (2021) было показано, что низкая экспрессия CLCA2 ассоциируется с инвазивными подтипами аденокарциномы и неблагоприятным прогнозом ($p < 0,01$), при этом авторы подчеркивают его потенциал как раннего прогностического индикатора (Yamaguchi et al., Thorac Cancer, 2021).

Другим перспективным направлением является изучение экспрессии белка ARG1 (arginase-1), традиционно используемого в гепатологии, но недавно протестированного как дополнительный маркер в легочных аденокарциномах с муцинозным компонентом. Ishikawa et al. (2020) продемонстрировали, что ARG1 экспрессируется в 24% аденокарцином легкого с муцинозной дифференцировкой и может использоваться для уточнения фенотипа опухоли в сложных диагностических случаях (Ishikawa et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020).



Интерес также вызывает применение иммуногистохимии в составе много-модальных мультиомных подходов. В работе Grossman et al. (2022) предложена система интеграции ИГХ-данных (PD-L1, CD8, CD68, CD163) с данными пространственной транскриптомики и single-cell RNA-seq для предсказания ответа на иммунотерапию. Авторы подчеркивают, что «именно пространственная локализация и сочетанная экспрессия маркеров микросреды опухоли формируют индивидуальный профиль резистентности или чувствительности» (Grossman et al., *Cell Reports Medicine*, 2022).

Важным направлением остается внедрение полуавтоматических платформ для цифровой интерпретации ИГХ, особенно в условиях ограниченного штата морфологов. Одной из таких платформ является HALO-AI (Indica Labs), эффективность которой была подтверждена в исследовании Wang et al. (2023): точность распознавания TPS PD-L1 составила 93,4%, чувствительность – 91%, что делает ее применимой при больших потоках диагностики (Wang et al., *Mod Pathol*, 2023).

Также продолжается поиск неинвазивных суррогатов ИГХ-экспрессии. Например, оценка уровня циркулирующего растворимого PD-L1 в сыворотке крови (sPD-L1) рассматривается как дополнение к тканевой экспрессии. Исследование Takada et al. (2022) показало корреляцию между высоким уровнем sPD-L1 и экспрессией PD-L1 в опухоли у пациентов с аденокарциномой, получающих анти-PD-1-терапию ($r=0,68$; $p<0,05$) (Takada et al., *Lung Cancer*, 2022).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденокарцинома легкого представляет собой не только наиболее распространенный подтип немелкоклеточного рака легкого, но и одну из наиболее гетерогенных форм злокачественных новообразований с высокой клинико-морфологической и молекулярной вариабельностью. На протяжении последних десятилетий ее эпидемиологическое значение возрастает, особенно среди некурящих женщин и молодых пациентов. Это обуславливает необходимость комплексного подхода к ее диагностике, включающего гистологическую верификацию, иммуногистохимическое профилирование и молекулярное тестирование.

Имуногистохимические методы играют ключевую роль как в подтверждении легочного происхождения опухоли, так и в дифференциальной диагностике с другими формами немелкоклеточного рака, метастатическими и мезотелиальными образованиями. Применение панелей маркеров, включающих TTF-1, Napsin A, CK7, Claudin-4, MOC-31, а также специфичных для плоскоклеточного рака и внелегочных опухолей антигенов обеспечивает высокую точность диагностики даже в условиях ограниченного биопсийного материала. Использование таких подходов, как multiplex ИHC, а также внедрение цифровых платформ интерпретации (AI-based scoring) расширяет возможности стандартной морфологической диагностики и способствует ее стандартизации.

Особое значение имеют прогностические и предиктивные ИГХ-маркеры, в частности Ki-67, PD-L1, ALK, ROS1, EGFR и др., позволяющие проводить стратификацию пациентов и определять оптимальные терапевтические стратегии. Перспективные направления, включающие изучение новых маркеров (CLCA2, ARG1), микросреды опухоли и использование мультиомных технологий, формируют современную парадигму персонализированной онкологической диагностики и лечения.

Таким образом, интеграция морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных является краеугольным камнем верификации, терапевтического планирования и прогностической оценки аденокарциномы легкого, отражая современные принципы трансляционной медицины и прецизионной онкологии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bishop J.A., Sharma R., Illei P.B. Napsin A and TTF-1 expression in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):7–12. doi: 10.1097/PAS.0b013e318236c812
2. Ferlay J., Ervik M., Lam F., et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2023. Available at: <https://gco.iarc.fr>.
3. Garon E.B., et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018–28.
4. Griesinger F., et al. Targeting RET, MET and HER2 in NSCLC. *Lung Cancer.* 2020;139:76–83.
5. Hirsch F.R., Scagliotti G.V., Mulshine J.L., et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299–311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8
6. Howlader N., Forjaz G., Mooradian M.J., et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640–649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623
7. Husain A.N., Colby T.V., Ordóñez N.G., et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):89–108. doi: 10.5858/arpa.2017-0124-RA
8. Lindeman N.I., et al. Updated Molecular Testing Guideline for Lung Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321–346.
9. Miettinen M., McCue P.A., Sarlomo-Rikala M., et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology – a systematic analysis of 2500 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(1):13–22. doi: 10.1097/PAS.0000000000000101
10. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–957. doi: 10.1056/NEJMoa0810699
11. Ordóñez N.G. Value of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and lung adenocarcinomas: a review. *Histopathology.* 2007;51(3):227–247. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02774.x
12. Parra E.R., et al. Multiplex immunofluorescence for evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2019;25(19):5747–5757.
13. Pope C.A. III, Bhatnagar A., McCracken J.P., et al. Exposure to fine particulate air pollution and incidence of adenocarcinoma of the lung: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2023;131(2):27001. doi: 10.1289/EHP11381
14. Rekhtman N. Immunohistochemistry in diagnosis of lung cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):62–67. doi: 10.5858/2010-0471-RA.1
15. Saad R.S., Ghorab Z., Khalifa M.A., et al. CDX2 as a marker in the differential diagnosis of adenocarcinomas: a review. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(3):378–392. doi: 10.5858/arpa.2019-0101-RA
16. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21884
17. Takamochi K., et al. Prognostic value of Ki-67 in surgically resected lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.* 2020;216(11):153182.
18. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., et al. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* 5th ed. Lyon: IARC Press; 2021.
19. Tsao M.S., Hirsch F.R., Yatabe Y. *IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer.* 2nd Ed. Denver: IASLC; 2021.
20. Turner M.C., Andersen Z.J., Baccarelli A., et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(6):460–479. doi: 10.3322/caac.21632
21. Zhang Y.L., Yuan J.Q., Wang K.F., et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(48):78985–78993. doi: 10.18632/oncotarget.12587



<https://doi.org/10.34883/Pl.2026.14.1.008>



Aliyeva N.
National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Medullary Thyroid Carcinoma: Epidemiology, Diagnosis and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 29.10.2025

Accepted: 18.01.2026

Contacts: baku_oncolab@mail.ru

Abstract

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a neuroendocrine tumor that represents <5% of all thyroid malignancies and is more aggressive than differentiated thyroid cancer [1]. This review focuses on updates in biochemical testing, early diagnosis, hereditary disease and surgical management. Based on the information obtained we will see importance to diagnose MTC at earlier stages of disease, predict when patients with a hereditary syndrome may develop MTC, perform optimal initial surgery with appropriate lymphadenectomy.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, neuroendocrine tumor, parafollicular tests, C-cells, APUD cells, pheochromocytoma, MEN 2 syndrome, calcitonin, procalcitonin, RET mutations, thyroidectomy

Алиева Н.
Национальный онкологический центр, Баку, Азербайджан

Медуллярный рак щитовидной железы: эпидемиология, диагностика и лечение

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 29.10.2025

Принята: 18.01.2026

Контакты: baku_oncolab@mail.ru

Резюме

Медуллярная карцинома щитовидной железы (МКЩЖ) представляет собой нейроэндокринную опухоль, на долю которой приходится <5% всех злокачественных новообразований щитовидной железы, и она более агрессивна, чем дифференцированный рак щитовидной железы [1]. Данный обзор посвящен обновлениям в биохимическом тестировании, ранней диагностике, наследственным заболеваниям и хирургическому лечению. На основе полученной информации отмечена важность диагностики МКЩЖ на более ранних стадиях заболевания, прогнозирования развития МКЩЖ у пациентов с наследственным синдромом, выполнения оптимальной начальной операции с соответствующей лимфаденэктомией.

Ключевые слова: медуллярная карцинома щитовидной железы, нейроэндокринная опухоль, парафолликулярные тесты, С-клетки, APUD-клетки, феохромоцитома, синдром MEN 2, кальцитонин, прокальцитонин, мутации RET, тиреоидэктомия

■ INTRODUCTION

Medullary carcinoma of the thyroid gland was first described in 1959 (Hazard, Hawk and Crile, 1959) [2]. It arises from the parafollicular cells of the thyroid gland (Williams, 1966) [3]. These cells, now known as C-cells, are derived from the neural crest and secrete the peptide hormone, calcitonin. MTC is essentially a neuroendocrine tumor and is classified as part of apudomas.

APUDomas, currently known as neuroendocrine tumors (NETs), are a group of heterogeneous tumors that arise from the diffuse neuroendocrine system. They occur mainly in the gastrointestinal tract and lungs [4]. To avoid the advancement and progression of such tumors, they should be diagnosed and treated early. APUD tumors arise from APUD cells which have ability of amine precursors uptake and intracellular decarboxylation, before converting them into active amines, hence the name, amine precursor uptake, and decarboxylation cells. These cells were originally described by Pearse in the 1960s, to arise from the neural crest [5]. The exact cause of NETs remains unknown, many risk factors such as smoking, genetic defects, and immunomodulation have been implicated. Cells in APUD system are adenohypophysis, neurons of hypothalamus, c-cells of thyroid, chief cells of parathyroid, adrenal medullary cells.

MTCs are usually solid well-circumscribed tumors of variable size. Hereditary MTCs are often bilateral and multifocal; these features are less common in sporadic MTC. This is thought to be secondary to the higher incidence of C cell hyperplasia in the hereditary forms [6].

■ EPIDEMIOLOGY

Thyroid cancer is one of the most common malignant endocrine glands worldwide. Papillary and follicular cancers make up 90% of thyroid cancer [7]. Medullary thyroid cancer (MTC) accounting for 3% to 10% of cases [3], and anaplastic thyroid cancer accounting for 1% to 2% of cases. The main reasons for this difference in female than male are polymorphism role in female estrogen receptors. Estrogen also significantly increases the amount of cell proliferation in cancerous thyroid cells compared to the male hormone. The most common age of the thyroid cancer is seen in the fifth and sixth decades of life. While other thyroid cancers primarily affect middle-aged adults, MTC occurs in younger adults (18–25 years of age). However, some patients with MTC can go undiagnosed for decades as the disease progresses slowly with minimal physical symptoms, until the tumor has metastasized or grown large enough to affect the surrounding vasculature. Gender, age, weight, diabetes mellitus, obesity, height, exposure to ionizing radiation, tumour size, lifestyle, genetic and hormonal factors play an important role in thyroid cancer pathogenesis.

Since the 1990s, thyroid cancer incidence has risen in most developed countries, such as the United States, Canada, France and Australia, and has doubled. The reports also



confirmed the incidence of cancer in Asians. It is possible that this increase in the number of thyroid cancer cases is due to the improvement of diagnostic methods or further exposure to unknown risk factors.

The incidence of MTC varies across countries. MTC accounts for 1% to 2% of thyroid cancers in the United States and 1% to 3% in the United Kingdom. In China the proportion of patients diagnosed with PTC (papillary thyroid cancer) had increased from 2004 to 2013, however, the percentage of MTC cases decreased during this same period from 2.03% to 0.42% [8]. As Azerbaijan is an iodine deficit zone, thyroid cancer is common.

■ CLINICAL FEATURES

The occurrence of the tumor may be sporadic or familial, the latter often being associated with pheochromocytoma (Sipple, 1961) it is known as Sipple syndrome [9]. In this familial form, which has an autosomal dominant inheritance (Schimke and Hartmann, 1965), calcitonin concentrations tend to be lower than in sporadic cases, and a small but significant number of patients have basal concentrations that are within the physiological range (Defetos, 1974).

Patients with sporadic MTC may present with palpable thyroid nodules and neck nodes. Larger tumors may result in dyspnea, dysphagia, or hoarseness. Patients with hereditary MTC may have a positive family history or present with clinical features of other components of the MEN 2 syndrome. Pheochromocytomas associated with MEN 2A are more often multicentric (36–58%) and bilateral (40–94%) compared with their sporadic forms [10]. Hyperparathyroidism in MEN 2A is usually asymptomatic [11]. MTC occurs in almost 100% of MEN 2B cases and tends to be more aggressive (increased nodal and distant metastases) compared with MTCs associated with MEN 2A [12]. Rarely, MTC may occur in families without evidence of any other components of MEN 2 syndrome, a condition termed "familial MTC". Activating point mutations in the RET (Rearranged during Transfection) proto-oncogene, located on chromosome 10q11, is responsible for these diseases, whereas somatic RET mutations occur in approximately 60% of patients with sporadic MTC. The RET encodes a receptor tyrosine-kinase, which is expressed in the cells originating from the neural crest. An additional group of patients with sporadic MTC may have somatic mutations of HRAS, KRAS, or NRAS. RAS mutations have been identified in 10–15% of sporadic MTC cases [13]. Knowledge of the type of RET mutation enables physicians to diagnose, stratify risk, predict prognosis, and choose appropriate management. Patients with RET mutations associated with the highest risk are treated more aggressively than are patients with mutations associated with less-aggressive biology.

■ BIOCHEMICAL DIAGNOSIS

Calcitonin, which is produced by the parafollicular C cells of the thyroid gland, serves as an excellent biomarker for MTC and is increased in 98–99% of MTC [14]. The serum calcitonin level is not only a sensitive marker for diagnosis but also can predict nodal metastasis and guide treatment. However, elevated CT may be induced by several conditions such as small cell lung, breast and pancreatic cancers, neuroendocrine tumors, renal failure, sepsis, smoke or alcohol consumption, proton-pump inhibitor therapy. Moreover, non-medullary thyroid diseases, such as follicular cancers, goiter and autoimmune thyroid diseases could be associated with mild-moderate CT increase.

Measuring calcitonin (CT) levels enabling its diagnosis in earlier stages and improving the prognosis. CT is a 32-amino-acid hormone biosynthesized from the polypeptide precursor procalcitonin (PCT), a 116-amino-acid prohormone.

Procalcitonin (PCT) is a CT precursor found at low serum concentrations in healthy individuals, which increases in systemic inflammation, infection and sepsis [15]. More recently, PCT has been preliminarily shown to be an accurate additional marker to CT in MTC diagnosis and follow-up, with the advantages of better in vitro stability and consistency of analytical methods [16, 17]. It has an excellent stability, with a half-life of about 20–24 hours irrespective of its concentration, and no need to be kept on ice after collection. Additionally, no or only marginal increase of serum PCT was observed after PG infusion in patients with non-medullary diseases but increased basal serum CT. Currently, no prospective data on the addition of PCT measurement in patients with thyroid nodules and increased CT are available.

Serum carcinoembryonic antigen (CEA) is another useful biomarker for MTC, especially in patients with poorly differentiated metastatic MTC who may not have elevated serum calcitonin levels. In hereditary MTC associated with MEN 2 syndromes, evaluation of urine metanephrines or vanillylmandelic acid and serum calcium and parathyroid hormone is useful for diagnosing pheochromocytoma and hyperparathyroidism.

RET mutation is present in all of the cells (a germline mutation) and these mutations cause the development of MTC. Whether MTC is sporadic or familial can be determined by a blood test for the RET protooncogene [18]. Anyone diagnosed with MTC should have this test run to determine whether the MTC is familial (meaning other family members may also have MTC that has not yet been diagnosed) or sporadic.

■ SURGERY TREATMENT

The main treatment tactic for patients diagnosed with medullary cancer is surgical method. Because in all patients with hereditary form and in 30% of patients with sporadic form, the disease is multifocal at the time of initial examination [19]. Before surgery, the mobility of the vocal cords and the proximity of neurovascular structures to the gland should be assessed. ATA guidelines recommend central lymph node dissection in patients undergoing total thyroidectomy. This is due to the high incidence of lymph node metastases, the occasional failure to detect metastases during imaging, and the negative effects of reoperation on the course of the disease.

■ PROGNOSIS

Several factors portend an adverse outcome in patients with MTC. Poor prognosis is associated with older age, advanced disease at the time of diagnosis of a large primary tumor, lymph node metastases, markedly elevated serum levels of CTN and CEA preoperatively, extrathyroidal invasion of the trachea or soft tissues, and distant metastases. If calcitonin levels return to normal after surgery, the survival rate is predicted to be 97.7% [20].

Patients with MEN 2B and patients with MEN 2A who have RET mutations in codon 634 have a poorer prognosis than those with RET mutations in other codons. Also, in patients with sporadic MTC, the presence of a RET M918T mutation, compared with other codon mutations, is associated with a more aggressive tumor and a poor prognosis [9].

Patients apparently cured by thyroidectomy are followed at 6-month intervals with measurement of serum levels of CTN and CEA. The doubling times of serum CTN are especially useful in predicting the course of the disease [21]. CTN doubling times of less than 6 months (compared with those greater than 24 months) are associated with a very poor prognosis [22].

■ MATERIALS AND METHODS

We evaluated the results of the calcitonin test analyzed in the laboratory of our center (National Center of Oncology) during 2018–2023. Over a 5-year period, 1373 test results were reviewed, and 278 pathological results were detected. 100 of the pathological results were in men and 178 in women. Very high results (above 1000 pg/ml) were observed in 118 cases.

The analyzes were performed on the Roche Cobas e601 fully automatic device using the ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) method. All samples were centrifuged at 4000 rpm, 15 °C, for 10 minutes, and serum was obtained. Normal values were <9.82 pg/ml for women and <14.3 pg/ml for men. The USG, FNAB, histological and immunohistochemical results of the patients' were also reviewed.

■ RESULTS

We selected 66 patients and grouped their medical history, preoperative and postoperative calcitonin results, metastases and recurrences, and other diseases. Patients over 30–40 years of age predominated in terms of age. Percentages by age are given in table number 1.

The presence of lymph node metastases, distant metastases and recurrences in patients was studied. Lymph node metastases were found in 35 (53.03%) patients, and

Table 1
Incidence of patients depending on age

Age	0–17	18–30	30–40	40–50	50–60	Above 60
Number of patients	1	10	13	15	15	12
%	1,51	15,15	19,70	22,73	22,73	18,18

Table 2
Incidence of metastases and recurrences

Organs	Num.of patients	%
Lymph	35	53,03
Lymph and lungs	4	6,06
Lymph and adrenal glands	3	4,55
Lymph and mediastinum	4	6,06
Lymph and liver	2	3,03
Lymph and bones	2	3,03
Bones	2	3,03
Mediastinum and liver	1	1,52
Ovarian and liver	1	1,52
Recurrences	20	30,3

Table 3
Incidence based on calcitonin test

Calcitonin result	Up to 2000 pg/ml		Above 2000 pg/ml	
Number of patients	43	76,79%	13	23,21%

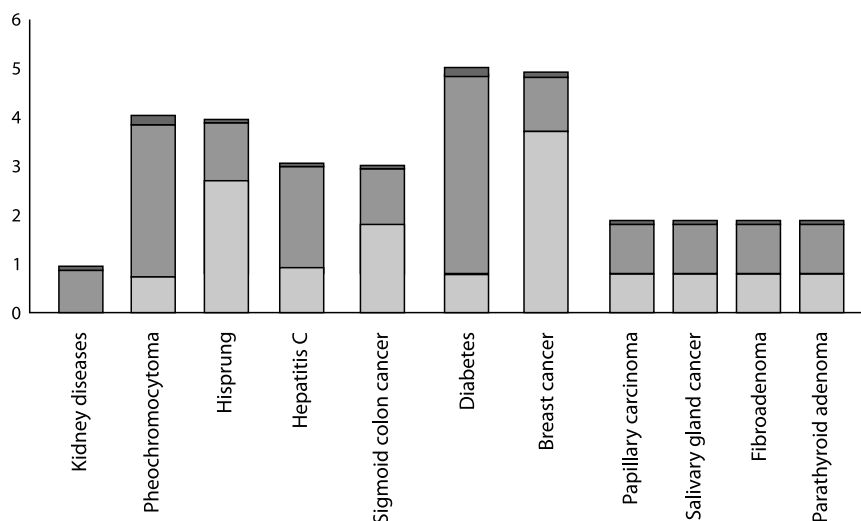
lymph node and distant organ metastases were found in 15 (22.73%) patients. Distant organs that metastasize were lungs, adrenal glands, septum, liver and bones. Recurrence was found in 20 (30.3%) of the patients included in the study. Table 2 shows the regional and distant metastases and recurrences.

According to the calcitonin test, patients were divided into 2 groups with results up to 2000 pg/ml and above 2000 pg/ml. 43 (76.79%) patients with results up to 2000 pg/ml and 13 (23.21%) patients with results above 2000 pg/ml were noted. The results are shown in Table 3.

In patients diagnosed with medullary thyroid cancer were detected other oncological, endocrinological, infectious, etc. diseases. These diseases are listed in the diagram below.

RET/PTC1 and RET/PTC3 were analyzed in 16 patients, and the results were positive in 6 patients. Two of the patients are brothers, the other two are sister and brother. Among the patients whose RET analysis was not checked, we have patients were mother and son diagnosed with medullary cancer. Among RET-positive patients, those who underwent surgery in the early stages had better quality of life and disease progression. We keep these patients and their close relatives under dynamic control.

We have observed rare results in patients operated on in the Head and Neck Tumor department of our center. We called them "miracles". One patient had a preoperative calcitonin result of 1492 pg/ml. After the operation performed by Professor A. Aliyev, the patient's calcitonin result was 3.77 pg/ml.



Associated diseases rate



Neticə №	: 1608250	Kart №	: Y230013610
Adı Soyadı	:	İstək vaxtı	: 20.07.2023 09:35:40
Doğum Tar.cinsiyəti	: 4.06.1985 -Qadın	Barkod çap vaxtı	: 20.07.2023 09:43:46
Sənəd №	: L0090177 - AA1990880	Nüm. qəbul vaxtı	: 20.07.2023 10:07:09
Göndərən Həkim	:	Həkim	: Əziz Əliyev CƏMİL
Şöbə Adı	: NÜVƏ TƏBABƏTİ VƏ RADİONUKLİD TERAPİYA		

İmmunokimyəvi analizlər		İşlənmə Vaxtı: 20.07.2023 11:43 Təsdiq vaxtı: 20.07.2023 11:43		
Analiz Adı	Neticə	Ölçü Vahidi	Norma	Əvvəlki nəticələri
CEA - Onkomarker	4.95	nq/ml	H(0 - 4.5)	-
TSH	2.64	mIU/l	N(0.4 - 4.2)	1.98 - 13/06/2023
Kalsitonin	0.659	pg/mL	N(<9.82)	1800 - 13/06/2023

Neticə №	: 1688792	Kart №	: Y240002095	
Adı Soyadı	:	İstək vaxtı	: 12.02.2024 09:37:08	
Doğum Tar.cinsiyəti	: 27.07.1987 -Kişi	Barkod çap vaxtı	: 12.02.2024 10:52:30	
Sənəd №	: L0213312 - MYI 0642195	Nüm. qəbul vaxtı	: 12.02.2024 11:01:19	
Göndərən Həkim	:	Həkim	: Əziz Əliyev CƏMİL	
Şöbə Adı	: BAŞ-BOYUN ŞİŞLƏRİ ŞÖBƏSİ			
İmmunokimyəvi analizlər		İşlənmə Vaxtı: 12.02.2024 14:55 Təsdiq vaxtı: 12.02.2024 14:57		
Analiz Adı	Neticə	Ölçü Vahidi	Norma	Əvvəlki nəticələri
Kalsitonin	3.77	pg/mL	N(<14.3)	1492 - 25/01/2024

The other patient's preoperative blood calcitonin value was 1800 pg/ml. So after the operation this value decreased to 0.659 pg/ml.

The above cases demonstrate the importance of proper surgical treatment for medullary cancer.

■ CONCLUSION

The prognosis of medullary thyroid cancer is better if it is detected in the early stages. In order to detect the disease at an early stage, laboratory tests should be analyzed in addition to instrumental examination methods. Calcitonin analysis is informative not only for early detection, but also for monitoring the disease and for postoperative follow-up. Patients diagnosed with MTC should be screened for RET analysis to rule out hereditary forms. Relatives of patients with RET positive status should undergo follow-up examinations. Surgery performed at an early stage has a positive effect on the patient's survival time.

Considering all the above, it is important to educate people, especially patients diagnosed with MTC. This is precisely the purpose of the research we conduct, the analyses we do, and the articles we write.

■ REFERENCES

1. Marisa A Bartz-Kurycki, Omowunmi E Oluwo, Lilah F Morris-Wiseman. Medullary thyroid carcinoma: recent advances in identification, treatment, and prognosis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 Oct 8;12:20420188211049611.
2. Jan Willem de Groot, Thera P Links, Robert MW Hofstra, John TM Plukker. *An Introduction to Managing Medullary Thyroid Cancer.* 2006 Jul 15;4(3):115-25.
3. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol.* 1966;19:114.

4. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 01;3(10):1335–1342.
5. Pearse AG, Polak JM. Endocrine tumours of neural crest origin: neurolophomas, apudomas and the APUD concept. *Med Biol.* 1974 Feb;52(1):3–18.
6. Dhakshinamoorthy Ganeshan, Erik Paulson, Cihan Duran, et al. Current Update on Medullary Thyroid Carcinoma. November 21, 2013.
7. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1054–1067. doi: 10.1056/NEJMra1501993
8. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:115–132. doi: 10.3322/caac.21338
9. Muhammad Yasir, Neelam J. Mulji, Anup Kasi. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. August 14, 2023.
10. Carney JA, Sizemore GW, Sheps SG. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia, type 2: pheochromocytoma and its precursors. *Am J Clin Pathol.* 1976;66:279–290
11. Bugalho MJ, Limbert E, Sobrinho LG, et al. A kindred with multiple endocrine neoplasia type 2A associated with pruritic skin lesions. *Cancer.* 1992;70:2664–2667.
12. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658–5671.
13. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid.* 2013;23:50–57.
14. Frank-Raue K, Machens A, Leidig-Bruckner G, et al. Prevalence and clinical spectrum of "nonsecretory" medullary thyroid carcinoma in a series of 839 patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2013;23:294–300.
15. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36:941–52.
16. Algeciras-Schimmich A, Preissner CM, Theobald P, et al. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:861–8.
17. Kratzsch J, Petzold A, Raue F, et al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem.* 2011;57:467–74.
18. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: A 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:682–687.
19. Hu M, Ying AK, Jimenez C. Update on medullary thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43:423–442.
20. Fengli Guo, Lijuan Li, Pengfei Gu, et al. Changes of biochemical factors and the effect on recurrence of medullary thyroid carcinoma after surgery. 2024;10(8):e29857.
21. Meijer JA, Le Cessie S, Van Den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin. Endocrinol.* 2010;72(4):534–542.
22. Tofail T, Fariduddin M, Haq T, et al. Metastatic medullary thyroid carcinoma with normal serum calcitonin levels. *AACE Clin Case Rep.* 2018;4:e439–42.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.010>



Трухан А.В.^{1,2}✉, Галка М.В.¹, Медведь А.В.³, Дятко Д.К.¹, Комко Я.А.¹, Терещенко Е.В.¹, Хамадулина Т.А.¹, Давыдов Д.А.³, Доломанова Е.В.¹, Субоч Е.И.³, Матылевич О.П.¹, Мавричев С.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканская молекулярно-генетическая лаборатория канцерогенеза, Минск, Беларусь

Несоответствие настораживает: клинический случай BRCA-ассоциированного серозного рака яичников

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Трухан А.В., Галка М.В. – разработка концепции, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Медведь А.В., Комко Я.А. – анализ и интерпретация результатов, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; Доломанова Е.В., Матылевич О.П., Давыдов Д.А. – критический пересмотр черновика рукописи с внесением замечаний, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Субоч Е.И., Мавричев С.А. – окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Дятко Д.К., Хамадулина Т.А. – сбор данных, анализ результатов; Терещенко Е.В. – сбор данных, лечение пациента. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарность: Республиканская молекулярно-генетическая лаборатория канцерогенеза РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Подана: 12.01.2026

Принята: 18.02.2026

Контакты: annavladimir@rambler.ru

Резюме

Введение. В современном представлении серозные карциномы яичников низкой и высокой степени злокачественности являются принципиально разными злокачественными новообразованиями, отличающимися прежде всего молекулярными путями патогенеза и, как следствие, морфологическими чертами, клиническими особенностями поведения и прогнозом. В структуре заболеваемости HGSOС значительно преобладает над LGSOC. В неоднозначных случаях определяющее значение в постановке диагноза имеет результат иммуногистохимического исследования с антителами к p53. Иммуногистохимический метод выявления мутации в гене TP53 имеет высокую чувствительность и специфичность (>90%), что в большинстве случаев позволяет ограничиться им при постановке диагноза. При неоднозначной морфологической картине и иммуногистохимическом профиле серозной карциномы важно придерживаться комплексного подхода в постановке диагноза: учитывать клинические, анамнестические данные, при наличии настороженности проводить секвенирование на предмет мутации в гене TP53. Представленный клинический случай демонстрирует, как в результате дополнительно назначенных молекулярно-генетических исследований диагноз серозной карциномы низкой степени злокачественности изменен на диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности, а обнаружение BRCA1-мутации позволило обосновывать и использовать правильную стратегию поддерживающей терапии.

Клинический случай. Пациентка М., 57 лет, направлена в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с подозрением на рак яичников. 10 декабря 2024 года пациентке выполнялась диагностическая лапароскопия, индекс перитонеального канцероматоза составил 28, произведена биопсия большого сальника. В результате патогистологического исследования сформулировано патоморфологическое заключение: иммуноморфологическая картина соответствует метастатическому поражению большого сальника серозной карциномой low-grade придатков матки. Учитывая распространенность опухолевого поражения (индекс канцероматоза – 28), высокий уровень СА-125 (более 1000 Ед/мл), агрессивное клиническое течение болезни, пациентке в адъювантном режиме назначена полихимиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел. В послеоперационном периоде пациентка получила 5 курсов неoadъювантной полихимиотерапии с частичным эффектом. 22 апреля 2025 года выполнена интервальная субоптимальная циторедукция (комбинированная операция на органах брюшной полости: гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, тазовой перитонэктомией, аппендэктомией в едином блоке, оментэктомия). Остаточная опухоль – метастазы по висцеральной брюшине до 1,5 см. За период лечения у пациентки собран подробный семейный онкоанамнез. При этом выяснилось, что мама пациентки заболела и умерла от рака яичников в возрасте 47 лет. Пациентке назначено молекулярно-генетическое тестирование. Методом полимеразной цепной реакции выявлена герминальная BRCA1-мутация. В рамках междисциплинарного консилиума с участием врачей-патоморфологов обсуждены неоднозначные результаты иммуногистохимического исследования к белку p53, отсутствие убедительных гистологических признаков высокой степени злокачественности карциномы, данные анамнеза о носительстве пациенткой мутации в гене BRCA1, принято решение направить материал на молекулярно-генетическое исследование – секвенирование по Сэнгеру с целью выявления мутации в гене TP53. В результате молекулярно-генетического исследования методом секвенирования от 24.07.2025 выявлен патогенный вариант с.916C>T (p.Arg306Ter) в 8-м экзоне гена TP53 (NM_00546.6). С учетом данных молекулярно-генетических исследований (обнаруженные мутации в генах BRCA1 и TP53) оформлен пересмотр первичного диагноза с заменой на диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности с поражением серозной оболочки аппендикса, тазовой брюшины, большого сальника. CRS (шкала Böhm et al.) – 1 (минимальный ответ), урТ3сNxMx. FIGO IIIC. В послеоперационном периоде пациентка получила еще 3 курса полихимиотерапии по использованной ранее схеме. Комплексное лечение проведено с частичным эффектом (по данным КТ-исследования, оценка по системе RECIST 1.1). 1 августа 2025 года в РНПЦ ОМР состоялся междисциплинарный консилиум, согласно которому пациентке рекомендована поддерживающая терапия олапарибом (в таблетках) в дозе 300 мг 2 раза в сутки внутрь до двух лет. Использование лекарственного средства при удовлетворительной переносимости позволило достичь регресса опухоли на 37,5%.

Заключение. Благодаря смене диагноза на серозную карциному высокой степени злокачественности, ассоциированную с мутацией в гене BRCA1, у пациентки появился шанс применения в поддерживающей терапии ПАРП-ингибитора, что при удовлетворительном использовании лекарственного средства позволило достичь регресса опухоли.

Ключевые слова: серозная карцинома высокой степени злокачественности яичников, BRCA, TP53, ПАРП-ингибитор, олапариб

Trukhan H.^{1,2}✉, Galka M.¹, Miadzvedz A.³, Dzyatko D.¹, Kamko Y.¹, Tereschenko E.¹, Khamadulina T.¹, Davydov D.³, Dalamanava A.¹, Subach H.³, Matylevich O.¹, Mavrichev S.¹

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Molecular Genetic Laboratory of Carcinogenesis, Minsk, Belarus

A Disparity Raises Concerns: a Clinical Case of BRCA-Associated Serous Ovarian Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Trukhan H., Galka M. – concept development, data collection, analysis and interpretation of results, literature review, drafting and finalizing the manuscript; Miadzvedz A., Kamko Y. – analysis and interpretation of results, critical revision of the manuscript draft with significant intellectual input; Mavrichev S., Subach H. – final approval of the version to be published; Davydov D., Matylevich O. – critical revision of the manuscript draft with comments, final approval of the version to be published; Dalamanava A. – final approval of the version to be published; Dzyatko D., Khamadulina T. – data collection, results analysis; Tereschenko E. – data collection, patient treatment. All authors approved the final version of the article before publication.

Gratitude: Republic Molecular Genetics Laboratory of Carcinogenesis N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

Submitted: 12.01.2026

Accepted: 18.02.2026

Contacts: annavladimir@rambler.ru

Abstract

Introduction. In the current understanding, low-grade and high-grade serous ovarian carcinoma are fundamentally different malignancies, differing primarily in their molecular pathogenesis and, consequently, morphological features, clinical behavior and prognosis. In terms of incidence, HGSOC significantly predominates over LGSOC. In ambiguous cases, the results of immunohistochemistry for p53 are crucial in establishing the diagnosis. Immunohistochemistry as method for detecting mutations in the TP53 gene has high sensitivity and specificity (>90%), which allows it to be used alone in most cases for diagnosis. In cases of ambiguous morphological presentation and immunohistochemical profile of serous carcinoma, it is important to adopt a comprehensive approach to diagnosis: consider clinical and anamnestic data, and, if there is concern, perform sequencing for mutations in the TP53 gene. This clinical case demonstrates change the diagnosis from low-grade serous carcinoma to high-grade serous carcinoma through additional molecular genetic testing, the identification of BRCA1 mutation allowed to justify and use the appropriate supportive therapy strategy.

Clinical case. Patient M., 57, was referred to the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus with suspected ovarian cancer. On December 10, 2024, the patient underwent diagnostic laparoscopy; the peritoneal carcinomatosis index was 28, and a greater omentum biopsy was performed. As a result of pathology examination the pathology report was formulated: histology and IHC-profile more likely correspond to metastatic involvement of the greater omentum by low-grade serous carcinoma of the ovaries. Given the extent of the tumor (carcinomatosis index of 28), high CA-125 levels over

1000 U/mL, and the clinically aggressive course of the disease, the patient was prescribed adjuvant treatment with a carboplatin + paclitaxel regimen. Postoperatively, the patient received five cycles of neoadjuvant chemotherapy with a partial response. On April 22, 2025, interval suboptimal cytoreduction (a combined abdominal surgery involving a hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic peritonectomy, en bloc appendectomy, and omentectomy) was performed. The residual tumor included visceral peritoneal metastases up to 1.5 cm. During treatment, a detailed family cancer history was collected. It was revealed that the patient's mother had developed and died of ovarian cancer at age 47. Molecular genetic testing was prescribed. A germline BRCA1 mutation was detected using polymerase chain reaction. During a multidisciplinary consultation involving pathologists, the ambiguous results of the immunohistochemical study for p53 protein, the lack of convincing histological signs of a high-grade malignancy of the carcinoma, and the anamnesis data on the patient's carriage of a mutation in the BRCA1 gene were discussed. A decision was made to send the material for molecular genetic testing – Sanger sequencing to identify a mutation in the TP53 gene. As a result of the molecular genetic study using the sequencing method dated July 24, 2025, a pathogenic variant c.916C>T (p.Arg306Ter) was identified in exon 8 of the TP53 gene (NM_00546.6). Based on the results of molecular genetic studies (detected mutations in the BRCA1 and TP53 genes), the primary diagnosis was revised to high-grade serous carcinoma involving the appendix, pelvic peritoneum, and greater omentum. CRS (Böhm et al. scale) – 1 (minimal response), ypT3cNxMx. FIGO IIIC. Postoperatively, the patient received three cycles of chemotherapy according to the previously used regimen. The combined treatment was partially effective (according to CT scan data, RECIST 1.1 assessment). On August 1, 2025, a multidisciplinary consultation was held at the N.N. Alexandrov National Cancer Centre, according to which the patient was recommended maintenance therapy with olaparib (tablets) at a dose of 300 mg twice daily orally for up to 2 years. The use of the drug with satisfactory tolerability allowed to achieve tumor regression by 37.5%.

Conclusion. Due to the changing diagnosis to high-grade serous carcinoma and the presence of a BRCA1 mutation, the patient now has the option of using a PARP inhibitor for maintenance therapy, which, with satisfactory use of the drug, resulted in tumor regression.

Keywords: high-grade ovarian serous carcinoma, BRCA, TP53, PARP inhibitors, olaparib

■ ВВЕДЕНИЕ

В современном представлении серозные карциномы яичников низкой степени злокачественности (LGSOC) и высокой степени злокачественности (HGSOC) являются принципиально разными злокачественными новообразованиями, отличающимися прежде всего молекулярными путями патогенеза и, как следствие, морфологическими чертами, клиническими особенностями течения и прогнозом. В структуре заболеваемости HGSOC значительно преобладает над LGSOC.

HGSOC чаще всего возникает в результате мутации в гене TP53, реже – в генах BRCA1 и BRCA2 (20–25% случаев) [1], а также в других ответственных за гомологичную рекомбинацию генах – BRIP1, PALB2, RAD51C [2]. Серозная карцинома высокой



степени злокачественности развивается из серозной трубной интраэпителиальной карциномы (STIC), диагностируется на поздних стадиях, характеризуется агрессивным клиническим поведением.

Развитие LGSOC опосредовано мутациями в генах KRAS, BRAF или ERBB2. LGSOC встречается у более молодых женщин (средний возраст 43–47 лет) и возникает из пограничной серозной опухоли, отличается более медленным ростом и более благоприятным прогнозом (лучшие показатели выживаемости в долгосрочной перспективе), несмотря на меньшую восприимчивость к традиционной химиотерапии.

Как правило, патогистологическая дифференциальная диагностика между серозной карциномой низкой и высокой степени злокачественности придатков матки не вызывает затруднений ввиду наличия отчетливых признаков этих карцином. Прежде всего оцениваются степень ядерной атипии клеток карциномы и паттерны роста опухоли, наличие некрозов, митотическая активность. Выявление предраковых процессов: серозной трубной интраэпителиальной карциномы (STIC) для HGSC и пограничной серозной опухоли для LGSOC – подтверждает диагностическую гипотезу.

Несмотря на отсутствие патогенетической связи между LGSOC и HGSC, имеются данные о возможном приобретении мутации в гене TP53 и развитии HGSC на фоне имеющейся LGSOC.

В неоднозначных случаях определяющее значение в постановке диагноза имеет результат иммуногистохимического исследования к p53. Иммуногистохимический метод выявления мутации в гене TP53 имеет высокую чувствительность и специфичность (>90%), что в большинстве случаев позволяет ограничиться им при постановке диагноза.

Наличие одного из патологических вариантов экспрессии («мутантный», цитоплазматический или «нулевой» тип) белка p53 является основанием для выставления диагноза HGSC [2–4]. «Дикий» паттерн экспрессии в большинстве случаев позволяет классифицировать карциному как LGSOC.

При неоднозначной морфологической картине и иммуногистохимическом профиле серозной карциномы важно придерживаться комплексного подхода в постановке диагноза: учитывать клинические, анамнестические данные, при наличии настороженности проводить секвенирование на предмет мутации в гене TP53.

Известно, что у носителей герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 значительно выше риск развития рака молочной железы (50–80% и 40–70% соответственно в сравнении с риском 12% у женщин в общей популяции) и яичников (24–40% и 11–18% соответственно в сравнении с риском 1–2% у женщин в общей популяции) в течение жизни [1, 5]. Свыше 90% карцином яичника, ассоциированных с BRCA-мутациями, – серозные карциномы высокой степени злокачественности [1]. Редко в результате BRCA1- и BRCA2-мутаций развивается светлоклеточный и эндометриоидный рак яичников [1].

Молекулярные особенности BRCA-ассоциированного рака обуславливают более высокую эффективность целенаправленных подходов в их терапии. Клинические данные свидетельствуют о лучшей чувствительности BRCA-ассоциированных серозных карцином яичника к платиносодержащей химиотерапии и PARP-ингибиторам, что способствует увеличению продолжительности периодов общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Рандомизированное исследование III фазы PAOLA-1 показало, что медиана безрецидивной выживаемости пациентов

с распространенным раком яичников и наличием мутации BRCA, которые получают поддерживающую терапию олапарибом с бевацизумабом или без него, составляет 37,2 и 21,7 месяца соответственно, а пациенты без мутации BRCA – 18,9 и 16,0 месяца соответственно [6]. Критерием назначения такого ПАРП-ингибитора, как олапариб, является не только наличие герминальной BRCA-мутации, но также высокая степень злокачественности опухоли. Таким образом, правильный патоморфологический диагноз рака яичников критически важен для выбора эффективной и оптимальной схемы лечения.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 57 лет, беременности – 2, роды – 2, менопауза с 51 года. В сентябре 2024 года в связи с жалобами на увеличение живота в объеме обратилась в лечебное учреждение по месту жительства, где была обследована с помощью инструментальных методов диагностики. При ультразвуковом исследовании таза выявлена опухоль в тазу, миома матки, асцитическая жидкость. Выполнены раздельное диагностическое выскабливание, кульдоцентез, фиброколоноскопия, при которых данных за онкологическую патологию не выявлено. При компьютерной томографии органов брюшной полости, таза, органов грудной клетки, выполненной по месту жительства 14.10.2024, в протоколе описан канцероматоз брюшины, в том числе с поражением капсулы печени, а также асцит. Пациентка направлена в Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР) с подозрением на рак яичников.

В РНПЦ ОМР 22 ноября 2024 года при пересмотре микропрепаратов после диагностического выскабливания и кульдоцентеза подтверждено отсутствие данных за онкопатологию. При пересмотре дисков с данными компьютерной томографии по оценке RECIST 1.1 выделены очаги: целевые – большой сальник и очаг по брюшине малого таза 23 мм (ск 241/303), и нецелевые неизмеряемые очаги – асцит, канцероматоз брюшины (рис. 1).

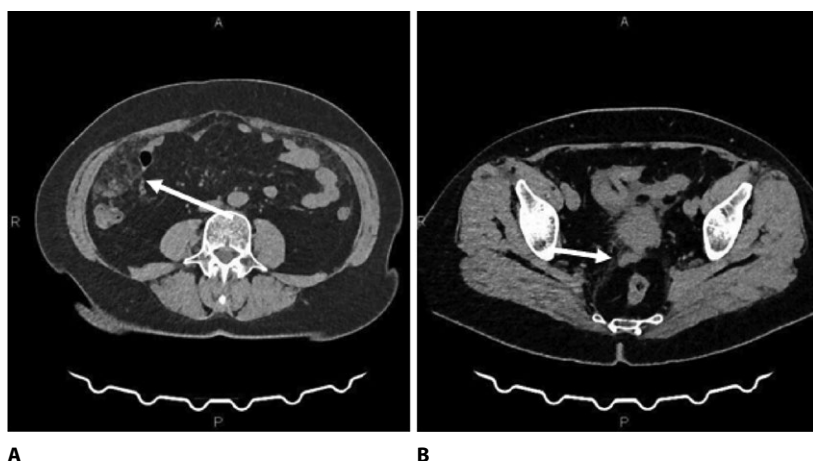


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости (А) и таза (В)
Fig. 1. Computed tomography of the abdomen (A) and pelvis (B)



В день обращения в РНПЦ ОМР уровень онкомаркера СА-125 составил 1239 Ед/мл. Также в центре при повторном выполнении ультразвукового исследования таза выявлены злокачественное поражение яичников, брюшины, асцит. 10 декабря 2024 года пациентке выполнена диагностическая лапароскопия. При ревизии в брюшной полости определялось умеренное количество жидкости. По париетальной и висцеральной брюшине – множественные метастазы более 2 см, местами сливного характера. Большой сальник опухолево изменен. В малом тазу определялся опухолевый конгломерат, состоящий из матки с придатками (не визуализируются), петель тонкой кишки, сигмовидной кишки. Попытка разъединения опухолевого конгломерата сопровождалась кровотечением, выполнен гемостаз. Перитонеальный индекс канцероматоза составил 28 баллов. Интраоперационно консилиумом принято решение: с учетом распространенности опухолевого процесса выполнить циторедукцию в полном или оптимальном объеме не представляется возможным, рекомендовано выполнить биопсию большого сальника, что и было сделано.

При макроскопическом исследовании опухолевые узлы в большом сальнике размерами >2 см в наибольшем измерении, при гистологическом исследовании представлены карциномой с преимущественно папиллярным и микропапиллярным паттернами роста, очагами солидно-гнездного строения, наличием псаммомных телец. Опухолевые клетки кубической формы, среднего размера, с эозинофильной цитоплазмой, центрально расположенными округлыми ядрами с умеренным ядерным полиморфизмом, дисперсным хроматином, наличием мелкого ядрышка. Определяются участки с высокой митотической активностью: до 7 митозов в 1 HPF/*40 (>12 митозов в 10 последовательных полях зрения на увеличении $\times 40$). Некрозы отсутствуют.

При проведении иммуногистохимического исследования опухолевые клетки экспрессируют PAX8, WT1. Результаты исследования с антителами к p53 (в том числе проведенного с внешним контролем, демонстрирующим гиперэкспрессию) в наибольшей степени соответствуют «дикому» паттерну («мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы).

Сформулировано патогистологическое заключение: иммуноморфологическая картина в наибольшей степени соответствует метастатическому поражению большого сальника серозной карциномой low-grade придатков матки (рис. 2).

Пациентке установлен диагноз: рак яичников, канцероматоз брюшины, асцит, метастазы опухоли в большом сальнике. Состояние после диагностической лапароскопии от 10.12.2024. Учитывая распространенность опухолевого поражения (индекс перитонеального канцероматоза – 28), высокий уровень СА-125 более 1000 Ед/мл, агрессивное клиническое течение болезни, пациентке в адьювантном режиме назначена полихимиотерапия по схеме карбоплатин + паклитаксел). В послеоперационном периоде пациентка получила 5 курсов неoadьювантной полихимиотерапии (карбоплатин + паклитаксел). 28 февраля 2025 года при выполнении компьютерной томографии отмечена тенденция к частичному ответу (рис. 3), принято решение о выполнении интервальной циторедукции, онкомаркер при этом составил уже 66,64 Ед/мл.

22 апреля 2025 года выполнена интервальная субоптимальная циторедукция (комбинированная операция на органах брюшной полости: гистерэктомия с билатеральной сальпинго-оофорэктомией, тазовой перитонэктомией, аппендэктомией в едином блоке, оментэктомия). Остаточная опухоль – метастазы по висцеральной брюшине до 1,5 см.

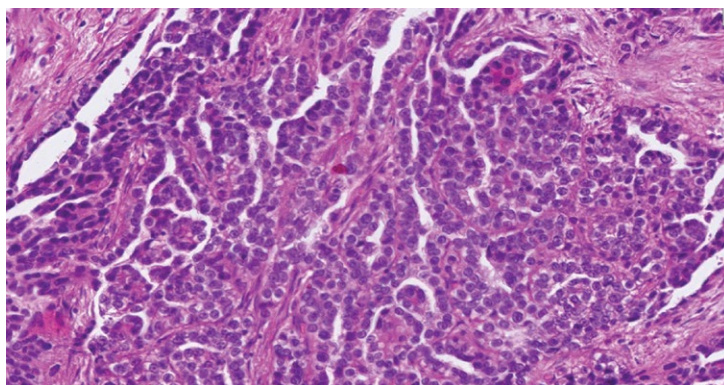


Рис. 2. Серозная карцинома яичника с морфологическими признаками низкой степени злокачественности (x20 увеличение, гематоксилин и эозин)
Fig. 2. Ovarian serous carcinoma with low-grade morphologic features (x20, heatoxylin & eosin)

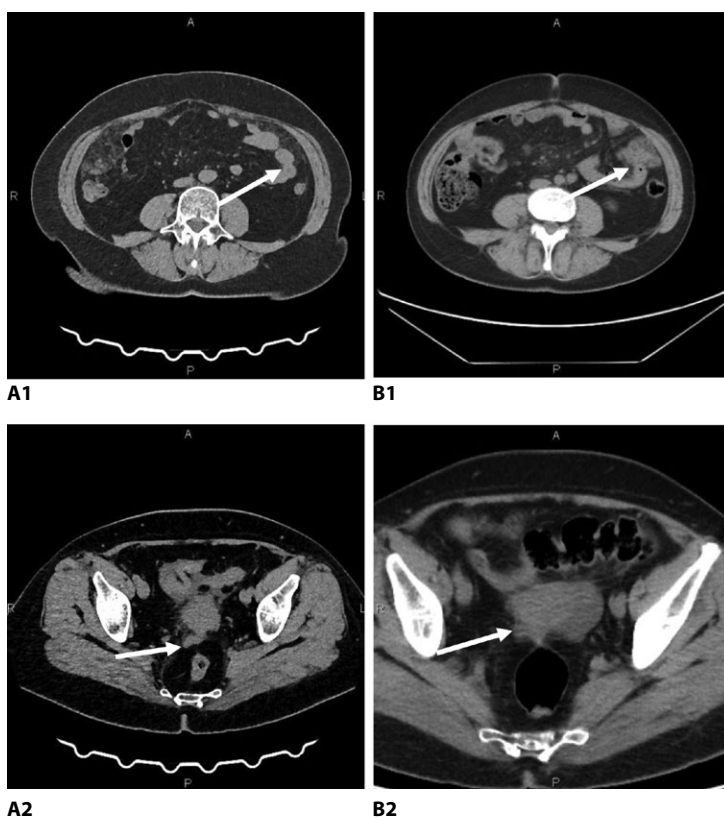


Рис. 3. Сравнение данных компьютерных томограмм органов брюшной полости и таза от октября 2024 года (A1, A2) и февраля 2025 года (B1, B2) соответственно
Fig. 3. Comparison of CT scan abdomen and pelvis data from October 2024 (A1, A2) and February 2025 (B1, B2) respectively



В патологоанатомическое отделение поступил послеоперационный материал, представленный маткой с придатками и тазовой брюшиной, аппендиксом, большим сальником. Макроскопически подозрительные в отношении опухолевого роста участки забраны на гистологическое исследование. При микроскопии яичники со склероатрофическими изменениями, один из яичников с наличием поверхностной серозной папилломы. Маточные трубы без опухолевого поражения. Эндометрий атрофичный. На серозной оболочке аппендикса и в материале, забранном с очагов поражения на брюшине, в большом сальнике на фоне минимальных фиброзно-воспалительных изменений определяется рост карциномы крибозно-папиллярного строения с псаммомными тельцами, представленной клетками с просветленной цитоплазмой, умеренным ядерным полиморфизмом. Имеются небольшие участки с выраженным ядерным плеоморфизмом (с более чем трехкратной вариабельностью размеров ядер).

Иммуногистохимическое исследование с антителами к p53 проведено дважды, в том числе с положительным внешним контролем. Результат исследования неоднозначный: определяется «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы и цитоплазматическое окрашивание (рис. 4).

После интервальной циторедукции пациентке выполнена компьютерная томография органов брюшной полости, таза, органов грудной клетки (рис. 5). Как очевидно, ранее определяемые целевые очаги, такие как большой сальник и очаг по брюшине таза, удалены. Уменьшился канцероматоз, определяется очаг по брюшине таза слева 12 мм (105/127), который раньше не фиксировался. Наиболее вероятно, на место удаленной матки с придатками переместились петли кишечника. Эффект от лечения расценен как частичный.

За период лечения у пациентки собран подробный семейный онкоанамнез. При этом выяснилось, что мама пациентки заболела и умерла от рака яичников в

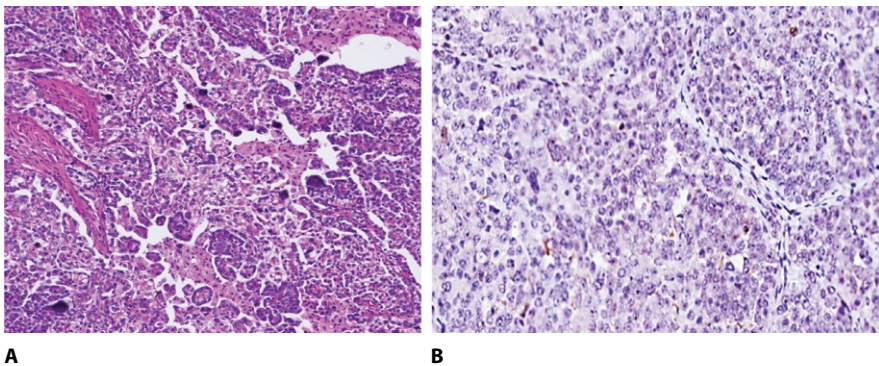


Рис. 4. А – серозная карцинома яичников с low-grade морфологическими чертами (×10 увеличение, гематоксилин-эозин); В – результат ИГХ-исследования карциномы послеоперационного материала с антителами к p53: «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы (×10 увеличение, хромоген – диаминобензидин, контрокрашивание – гематоксилин Майера)

Fig. 4. A – serous ovarian carcinoma with low-grade morphological features (×10 magnification, hematoxylin & eosin); B – IHC-study result of postoperative material carcinoma with antibody for p53: "mosaic" nuclear staining of carcinoma cells (×10 magnification, chromogen – diaminobenzidine (DAB), contrstaining – Mayer's hematoxylin)

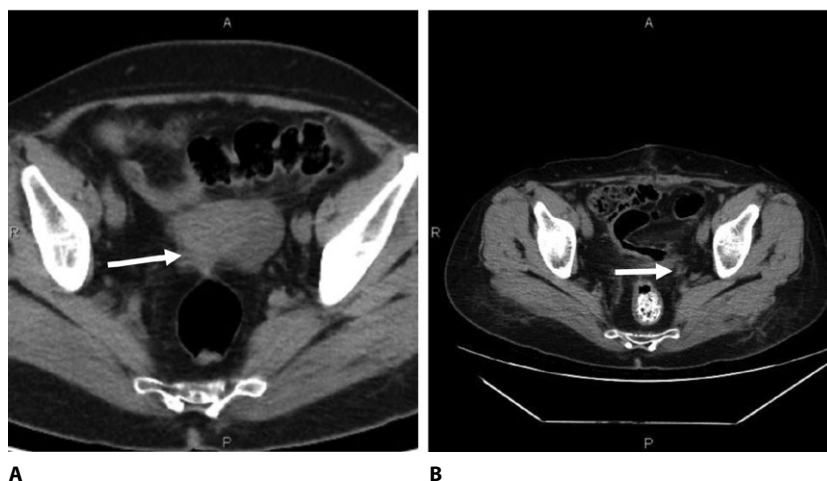


Рис. 5. Сравнение данных компьютерных томограмм органов таза от февраля и мая 2025 года (А и В соответственно)
Fig. 5. Comparison of CT scans of the pelvic organs from February and May 2025 (A, B respectively)

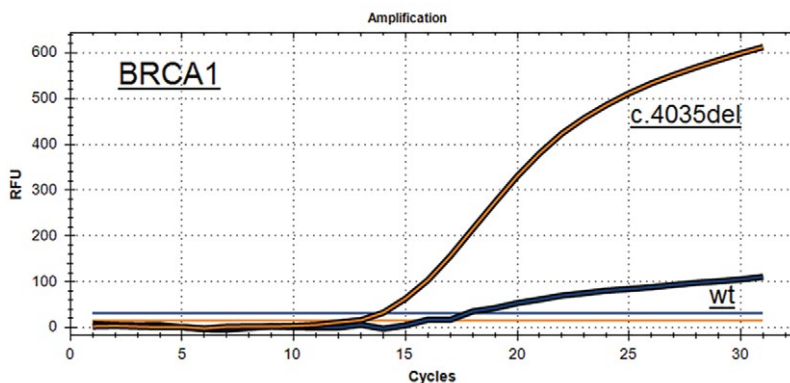


Рис. 6. График кривых амплификации участка гена BRCA1, содержащего мутацию c.4035del (метод аллель-специфичной ПЦР)
Fig. 6. Graph of amplification curves of the BRCA1 gene region containing the c.4035del mutation (allele-specific PCR method)

возрасте 47 лет. Пациентке назначено молекулярно-генетическое тестирование. Методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции выявлена герминальная мутация c.4035del гена BRCA1 (NM_007294.4) (рис. 6).

Несоответствие клинических, анамнестических данных, в наибольшей степени характерных для серозной карциномы высокой степени злокачественности, с патоморфологическим заключением насторожило клинических врачей. В рамках междисциплинарного консилиума с участием врачей-патоморфологов обсуждены неоднозначные результаты иммуногистохимического исследования к p53, отсутствие



убедительных гистологических признаков высокой степени злокачественности карциномы, данные анамнеза о носительстве пациенткой мутации в гене BRCA1 и принято решение направить материал на молекулярно-генетическое исследование – секвенирование по Сэнгеру – с целью выявления мутации в гене TP53.

Результат молекулярно-генетического исследования методом секвенирования от 24.07.2025 – выявлена мутация 8-го экзона гена TP53 (NM_000546.6) c.916C>T (p.Arg306Ter). Данный вариант аннотирован как онкогенный согласно рекомендациям ClinGen-CGC-VICC (Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC), 2022) (рис. 7).

С учетом результатов молекулярно-генетических исследований (обнаруженные мутации в генах BRCA1 и TP53) выполнен пересмотр первичного диагноза консилиумом врачей-патоморфологов с заменой его на диагноз серозной карциномы высокой степени злокачественности с поражением серозной оболочки аппендикса, тазовой брюшины, большого сальника. CRS (шкала Böhm et al.) – 1 (минимальный ответ), урТ3сNxMx. FIGO IIIc.

В послеоперационном периоде пациентка получила еще 3 курса полихимиотерапии по использованной ранее схеме, при этом уровень ее онкомаркера нормализовался (CA-125 15,98 Ед/мл). Сформирован окончательный диагноз: рак яичников, канцероматоз брюшины, асцит, метастазы опухоли в большом сальнике, рТ3с N0 M0, стадия IIIc. Состояние после диагностической лапароскопии 10.12.2024, 5 курсов НПХТ РС (декабрь 2024 г. – март 2025 г.), оптимальной интервальной циторедукции 22.04.2025, 3 курсов АПХТ. Генетическая предрасположенность к наследственному синдрому рака молочной железы и яичников (BRCA1).

Комплексное лечение проведено с частичным эффектом (по данным КТ-исследования, оценка по системе RECIST 1.1, рис. 8). Ранее определяемый целевой

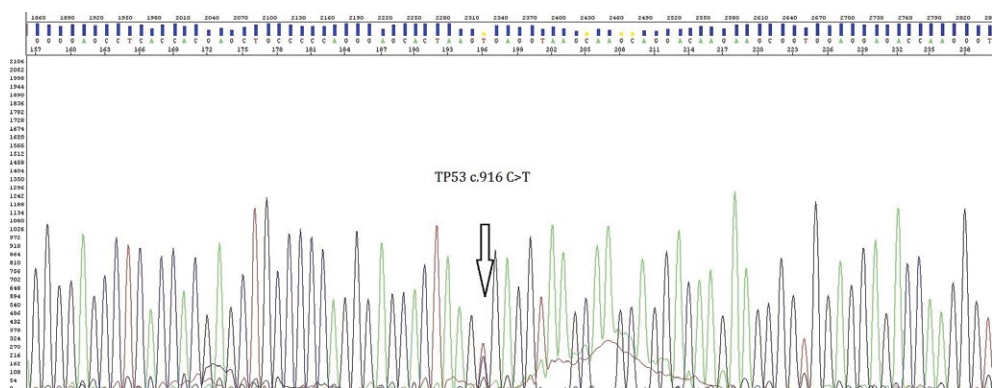


Рис. 7. Электроферограмма онкогенного варианта 8-го экзона гена TP53 c.916C>T (метод секвенирования по Сэнгеру)

Fig. 7. Electropherogram of the oncogenic variant of exon 8 of the TP53 gene c.916C>T (Sanger sequencing method)

очаг удален (рис. 6A). Перестал определяться асцит. Уменьшились канцероматоз, толщина листков брюшины. По оценке RECIST 1.1 – частичный ответ. КТ-исследование от 30.07.25 принято за базовое для оценки ответа для последующей поддерживающей терапии. Уменьшились канцероматоз, толщина листков брюшины, что соответствует частичному ответу. За целевой очаг выделен очаг по брюшине малого таза слева от РС-соединения 16 мм (ск 103/126, выделен стрелкой). Нецелевые неизмеряемые очаги: канцероматоз брюшины (рис. 8B).

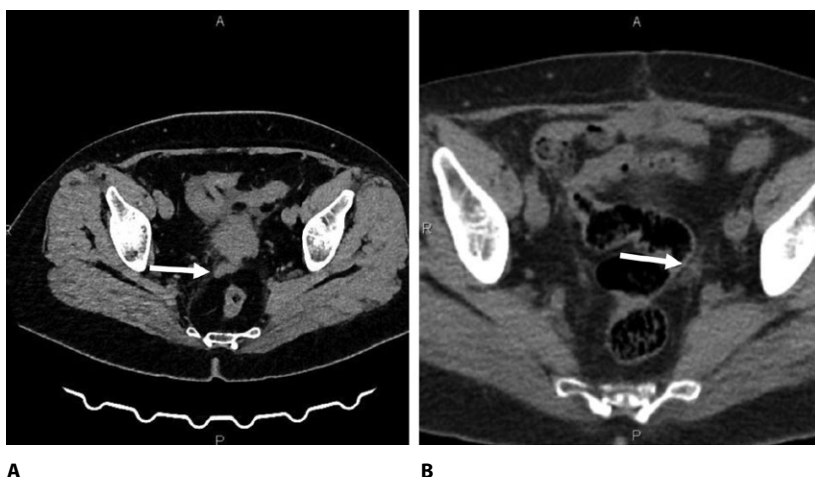


Рис. 8. Сопоставимые сканы компьютерной томографии органов таза пациентки М. от 10.2024 (А) и 07.2025 (В)
Fig. 8. Comparable computed tomography scans of the pelvic organs of patient M. 10/2024 (A) and 07/2025 (B)

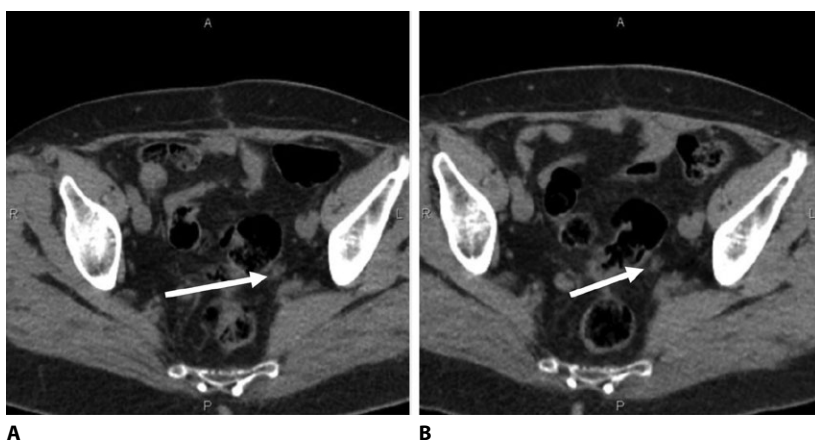


Рис. 9. Сопоставимые сканы компьютерной томографии органов таза пациентки М. от 07.2025 (А) и от 01.2026 (В)
Fig. 9. Comparable computed tomography scans of the pelvic organs of patient M. 07/2025 (A) and 01/2026 (B)

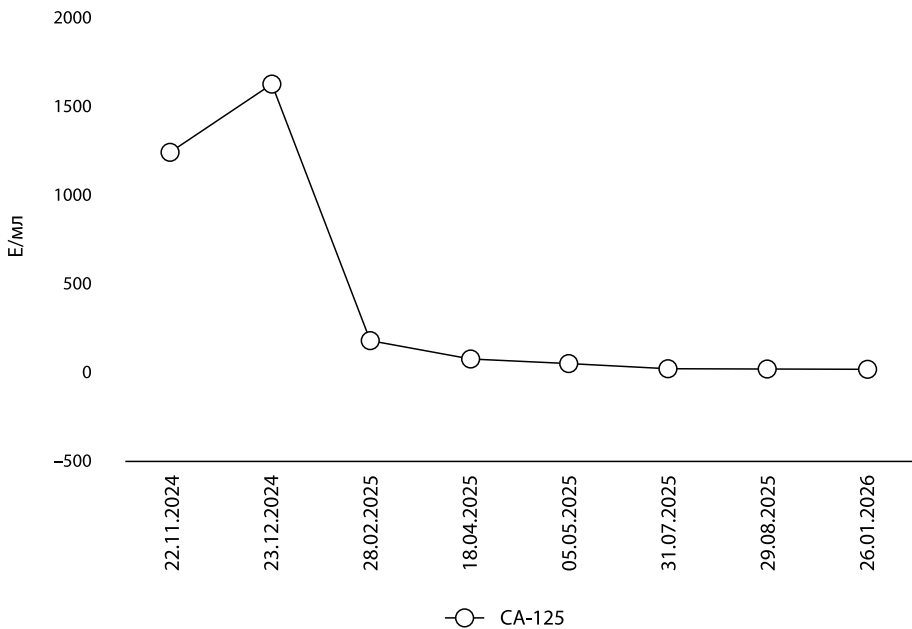


Рис. 10. Динамическое изменение уровня СА-125 в крови
Fig. 10. Dynamic changes in the blood level of CA-125

1 августа 2025 года в РНПЦ ОМР состоялся междисциплинарный консилиум, согласно которому с учетом гистологической структуры опухоли (серозная карцинома высокой степени злокачественности), стадии заболевания (IIIC стадия), наличия герминальной мутации в гене BRCA1, частичного противоопухолевого ответа на проведенное комбинированное лечение (включает циторедуктивную операцию и платиносодержащую ХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин), пациентке рекомендована поддерживающая терапия олапарибом (в таблетках) в дозе 300 мг 2 раза в сутки внутрь до двух лет. С августа 2025 г. пациент принимает препарат и переносит лечение удовлетворительно. По данным рентгенологического исследования (02.10.25 и 26.01.26) у пациентки достигнут регресс опухоли на 37,5% на фоне приема олапариба (уплотнение брюшины таза уменьшилось с 16 до 10 мм). На рис. 9 представлен частичный ответ по сравнению с базовым КТ-исследованием от 30.07.2025. При этом динамика онкомаркера остается стабильной (рис. 10).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует, как в результате дополнительно назначенных молекулярно-генетических исследований диагноз LGOSC изменен на диагноз HGOSC.

При первичном гистологическом исследовании биопсийного материала трудности диагностики обусловлены отсутствием убедительных морфологических признаков высокой степени злокачественности: выраженной цитологической атипии, некрозов, участков с солидным и криброзным паттернами роста. Наличие очагов

с повышенной митотической активностью – не абсолютный критерий принадлежности к HGOSC. В таких случаях определяющее значение имеет паттерн экспрессии p53 при иммуногистохимическом исследовании. «Мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы было интерпретировано как «дикий» паттерн экспрессии, на основании чего выставлен диагноз LGOSC.

Анамнестические данные пациентки (наличие родственницы первой линии родства с диагнозом рака яичников) насторожили в отношении диагноза HGOSC.

Подтвержденная герминальная BRCA1-мутация и выявленная мутация в гене TP53 изменили представление о патогенезе данной карциномы яичников.

Ретроспективно проведен анализ патоморфологической картины и иммунного профиля опухоли.

Имуногистохимическая экспрессия белка p53 является суррогатом молекулярно-генетического тестирования опухоли на наличие мутации в гене TP53. В более чем 95% случаев наблюдается положительная корреляционная связь между патологическими типами экспрессии белка p53 и обнаружением мутации в гене TP53 [4]. При этом миссенс-мутация в гене TP53 проявляется «мутантным» типом экспрессии (гиперэкспрессия в >80% клеток карциномы), а нонсенс-мутация – цитоплазматическим или «нулевым» типом (отсутствием ядерной экспрессии клеток карциномы при сохранении экспрессии в контрольных клетках) [2–4].

В небольшом проценте случаев наблюдается несоответствие иммунного профиля с наличием или отсутствием мутации в гене TP53. Эти несоответствия обусловлены рядом возможных причин, а именно:

- секвенированием не всех кодонов, где может локализоваться мутация в гене TP53 [3];
- отсроченной деградацией белка p53 в результате клеточного стресса (может приводить к неправильной интерпретации «дикого» типа экспрессии белка) [3];
- проведением иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований с разными фрагментами опухоли, вследствие гетерогенности опухоли результаты исследований могут не коррелировать между собой (наблюдается редко) [3];
- наличием амплификации гена MDM2 – онкогена, приводящего к расщеплению белка p53 протеазами посттрансляционно («нулевой» тип экспрессии при иммуногистохимическом исследовании в отсутствие мутации в гене TP53) [2];
- мутация в гене TP53 не является драйверной для серозной карциномы высокой степени злокачественности (частота встречаемости – 1–2%, так называемые LGOSC-like HGOSC с драйверными мутациями в генах KRAS, NRAS, BRAF, однако с высокой частотой копий мутаций в отличие от LGOSC) [2];
- наличием «укорачивающей» мутации в гене TP53, которая часто проявляется «диким» паттерном экспрессии белка при иммуногистохимическом исследовании [4].

Выявленная мутация c.916C>T (p.Arg306Ter) – «укорачивающая» мутация, вариант нонсенс-мутации, проявляющейся заменой нуклеотида цитозина на тимин в позиции 916 гена TP53 с преждевременным возникновением стоп-кодона Ter с образованием нефункциональной («укороченной») формы белка p53 или прекращением его синтеза. Для данной мутации могут быть характерны «нулевой» или цитоплазматический паттерны экспрессии белка p53, редко – «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы (экспрессия, подобная на «дикий» паттерн) [4].



В описанном случае серозной карциномы высокой степени злокачественности придатков матки при ИГХ-исследовании к p53 наблюдалось «мозаичное» ядерное окрашивание клеток карциномы.

Метод секвенирования по Сэнгеру с обнаружением «укорачивающей» мутации (разновидности нонсенс-мутации) в гене TP53 в данном случае выступает контрольным для интерпретации результатов ИГХ-исследования, подтверждает гипотезу, что окрашивание единичных клеток карциномы при ИГХ-исследовании с антителами к p53 может соответствовать карциноме с драйверной мутацией в гене TP53.

Следует также отметить, что BRCA-ассоциированные серозные карциномы высокой степени злокачественности часто характеризуются морфологическими признаками, большинство из которых не выявлено в данном клиническом случае, а именно: выраженная степень ядерного полиморфизма, обширные участки некрозов, наличие солидно-эндометриоидно-переходноклеточно-подобного (SET) паттерна роста. В то же время обнаружена высокая митотическая активность [1].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, как в результате проведения дополнительных молекулярно-генетических исследований выявлен мутационный профиль, соответствующий HGOSC, в то же время морфологические признаки и иммуногистохимическая экспрессия белка p53 не могли быть однозначно интерпретированы как относящиеся к высокому грейду карциномы.

Такое несоответствие подтверждает важность индивидуального подхода в диагностике, учета анамнестических данных и использования методов молекулярной генетики в сомнительных случаях для подтверждения диагностической гипотезы.

В случае серозных карцином яичника степень злокачественности определяет эффективность применения химиотерапии, в том числе ПАРП-ингибиторов, а также прогноз, что подчеркивает важность правильного патоморфологического диагноза.

В данном клиническом случае, благодаря смене диагноза на серозную карциному высокой степени злокачественности, у пациентки появился шанс применения в поддерживающей терапии ПАРП-ингибитора, что при удовлетворительном использовании лекарственного средства позволило достичь регресса опухоли на 37,5%.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ledermann J.A. et al. *ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease*. 2024;35, issue 3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.015>
2. M Herman Chui, Amir Momeni Boroujeni, Diana Mandelker, et al. Characterization of TP53-wildtype tubo-ovarian high-grade serous carcinomas: rare exceptions to the binary classification of ovarian serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2021;34(2):490–501. doi: 10.1038/s41379-020-00648-y
3. Yemelyanova A., Vang R., Kshirsagar M. et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing. *Modern Pathology*. 2011;24:1248–1253.
4. Köbel M. et al. Interpretation of p53 Immunohistochemistry In Tubo-Ovarian Carcinoma: Guidelines for Reporting. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;38 (Iss 1 Suppl 1):123–131. doi: 10.1097/PGP.0000000000000488
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Ovarian Cancer (Version 1.2025)*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
6. Ray-Coquard I., Pautier P., et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Современные подходы к лекарственной терапии пациентов с мГЧРПЖ»

Resolution on the results of the Expert Council on the topic "Modern approaches to drug therapy for patients with mHSPC"

Публикуется при поддержке АО «Байер».

17 апреля 2025 г. в г. Минске, Республика Беларусь, состоялся Совет экспертов, на котором ведущие онкоурологи России и Беларуси обсуждали сложные и дискуссионные вопросы лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, доступную парадигму терапии и возможности для улучшения клинических исходов на основе результатов исследования ARANOTE.

Участники Совета экспертов:

- 1) Алексеев Борис Яковлевич (председатель Совета экспертов) – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, ученый секретарь РООУ, главный редактор журнала «Онкоурология», заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, г. Москва;
- 2) Волкова Мария Игоревна – д. м. н., профессор, кафедра онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава РФ, врач-онколог, онкологическое отделение № 8 ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗМ, г. Москва;
- 3) Гладков Олег Александрович – д. м. н., заслуженный врач РФ, заведующий отделом телемедицинских технологий ГАУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск;
- 4) Зырянов Александр Владимирович – д. м. н., член правления РООУ, профессор, руководитель Областного урологического центра ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург;
- 5) Калпинский Алексей Сергеевич – к. м. н., член правления РООУ, заведующий хирургическим отделом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва;

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

- 6) Капаев Илья Владимирович – медицинский директор АО «Байер» и руководитель Медицинского кластера стран СНГ, г. Москва;
- 7) Кельн Артем Александрович – к. м. н., онколог-уролог, онколог ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», доцент кафедры онкологии, радиологии и радиотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, г. Тюмень;
- 8) Копыльцов Евгений Иванович – к. м. н., заслуженный врач РФ, член правления РООУ, заведующий урологическим отделением БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск;
- 9) Матвеев Всеволод Борисович (председатель Совета экспертов) – д. м. н., профессор, академик РАН, президент РООУ, заместитель директора по инновационной деятельности, заведующий отделением онкоурологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва;
- 10) Семенов Андрей Владимирович – д. м. н., заведующий отделением онкоурологии ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», г. Иваново;
- 11) Суколинская Елена Владимировна – к. м. н., заведующая лабораторией противоопухолевой лекарственной терапии, «РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь;
- 12) Поляков Сергей Львович (председатель Совета экспертов) – д. м. н., член правления РООУ, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь;
- 13) Усынин Евгений Анатольевич – д. м. н., член правления РООУ, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», г. Томск;
- 14) Шевчук Ирина Мусаевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Росбиотех», г. Москва.

Эпидемиология

Рак предстательной железы (РПЖ) вышел на первое место по частоте выявляемости среди мужчин в Беларуси. В 2024 г. в Беларуси было зарегистрировано 6975 новых случаев РПЖ. Пятилетняя выживаемость при локализованных формах РПЖ достигает 96%, однако данный показатель снижается до 37% при IV стадии заболевания [1].

На момент постановки диагноза у большинства мужчин выявляют локализованный или местнораспространенный рак предстательной железы, а основной целью лечения является достижение стойкого радикального эффекта с помощью хирургического вмешательства или лучевой терапии [2, 3]. У 13% мужчин при первичной постановке диагноза выявляют рак предстательной железы с отдаленными метастазами (синхронный или *de novo*) [2]. Кроме того, свой вклад в популяцию пациентов с диссеминированным РПЖ вносит развитие рецидивов заболевания после радикального лечения (биохимического и/или клинического), которые регистрируются

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РБ.

у 18–22% пациентов с первичной нематастатической формой болезни [3]. Таким образом, популяция пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) многочисленна и неоднородна. Вышесказанное обуславливает актуальность проблемы выбора оптимальной тактики терапии пациентов с мГЧРПЖ [2–4].

Лечение пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

Наличие у пациента мГЧРПЖ является показанием к назначению комбинированной системной противоопухолевой терапии, включающей андрогенную депривацию (хирургическая или медикаментозная кастрация) с добавлением одного или нескольких препаратов [2, 4–8]. На основании крупных рандомизированных исследований (РКИ) III фазы в качестве режимов комбинированной терапии, рекомендованных к применению при мГЧРПЖ, могут использоваться двойные комбинации с применением ингибиторов андрогенного сигнала – блокатора стероидогенеза абиратерона* (в комбинации с преднизолоном) или антиандрогенов II поколения (энзалутамида или апалутамида), а также трехкомпонентные схемы терапии на основе цитостатика доцетаксела в комбинации с даролутамидом или абиратероном* на фоне андрогендепривационной терапии (АДТ) [2, 4–8]. Комбинация только доцетаксела с АДТ в клинической практике должна применяться при наличии противопоказаний к терапии даролутамидом или абиратероном*, так как данные схемы характеризуются лучшими показателями эффективности [3, 5, 8]. Ряду пациентов с мГЧРПЖ также возможно назначить комбинированное лечение дистанционной лучевой терапией на предстательную железу с АДТ [2]. АДТ в монорежиме следует применять только в случае наличия противопоказаний к комбинированной терапии или при отказе пациента от назначения комбинаций [3, 5, 8].

Несмотря на широкое использование комбинированной терапии в лечении мГЧРПЖ, не все пациенты достигают удовлетворительных результатов лечения. Зачастую профиль безопасности и высокая частота развития нежелательных явлений (НЯ) не позволяют проводить эффективное лечение пациентов, которое направлено на увеличение продолжительности жизни и времени до прогрессирования заболевания. Подбор оптимальной комбинированной терапии также могут усложнять низкий соматический статус пациентов, выраженный коморбидный фон и проводимое медикаментозное лечение по поводу сопутствующих заболеваний. Вышеописанные причины делают актуальным вопрос о внедрении новых эффективных и безопасных режимов в клиническую практику [9, 11, 12].

Классификация пациентов с мГЧРПЖ и подходы к выбору комбинированного режима терапии

Для правильного выбора тактики лечения пациентов с мГЧРПЖ нужно учитывать ряд важных клинических параметров. Одним из таких параметров является объем опухолевой нагрузки согласно критериям, установленным в исследовании CHAARTED. Согласно данным критериям, пациенты могут быть разделены

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

на 2 подгруппы: пациенты с большим и малым объемом метастатического поражения (высокая и низкая метастатическая нагрузка). Высокой метастатической нагрузке отвечает следующее определение – наличие 4 и более костных метастатических очагов (из которых как минимум один метастатический очаг локализуется за пределами костей осевого скелета) и/или наличие висцеральных метастатических очагов РПЖ [13].

Критерии, сформированные в исследовании LATITUDE, подразделяют пациентов на группы высокого и низкого риска прогрессирования заболевания. Критериями высокого риска прогрессирования являются (2 и более фактора риска): ≥ 3 метастатических очагов в костях, наличие висцеральных метастазов и показатель Глисона ≥ 8 [14].

Применение мультифакторного подхода для определения оптимальной опции терапии пациентов с РПЖ

Согласно мнению панели экспертов, при выборе оптимальной тактики лечения в клинической практике, помимо объема метастатической нагрузки, во внимание могут приниматься другие факторы, включая характеристики опухоли (сумма Глисона, наличие симптомов первичной опухоли и метастазов, осложнения опухолевого процесса) и индивидуальные особенности пациента, такие как состояние функций внутренних органов, спектр сопутствующих заболеваний, ожидаемая продолжительность жизни и социальная активность пациента [3, 12, 15–17].

С расширением доступных опций терапии клиническое сообщество отмечает важность учета опухоль-ассоциированных и пациент-ассоциированных факторов при выборе тактики лечения.

Опухоль-ассоциированные факторы:

- сумма Глисона;
- объем опухолевого поражения;
- наличие симптомов;
- осложнения опухолевого процесса.

Пациент-ассоциированные факторы:

- коморбидный фон, который может «пересекаться» с нежелательными явлениями;
- снижение функции костного мозга, левого желудочка – имеет особое значение при назначении доцетаксела;
- гиперминералкортицизм, субкомпенсированная сердечная недостаточность, сахарный диабет – абиратерон;
- отдельные субкомпенсированные неврологические нарушения – антиандрогены II поколения;
- терапия сопутствующих заболеваний;
- ожидаемая продолжительность жизни;
- стиль жизни.

Вследствие различающихся характеристик доступных препаратов данный подход позволит выбрать оптимальную комбинацию для достижения максимального

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

терапевтического эффекта, нивелировать возможные нежелательные явления и избежать риска развития межлекарственных взаимодействий [3, 9, 12, 15–17].

Препарат даролутамид

Даролутамид является высокофинным селективным ингибитором андрогеновых рецепторов нового поколения, который отличается по своим структурным молекулярным особенностям от других препаратов данного фармакологического класса и обладает низкой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, а также ограниченным потенциалом для развития нежелательных межлекарственных взаимодействий [10, 11].

Перечисленные клинические преимущества позволяют расширить возможности лечения популяции пациентов с прогрессирующими формами РПЖ, в том числе пациентов с сопутствующими заболеваниями и полипрагмазией. Ранее в исследовании III фазы ARASENS у пациентов с мГЧРПЖ при применении комбинации даролутамид плюс АДТ и доцетаксел отмечалось статистически значимое снижение риска смерти на 32,5% по сравнению со стандартом терапии – доцетакселом + АДТ, а также увеличение времени до прогрессирования заболевания вне зависимости от принадлежности пациентов к подгруппам по объему заболевания или риску прогрессирования [18]. Применение комбинации даролутамид плюс АДТ также характеризовалось улучшением выживаемости без метастазирования и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с только АДТ у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (нмКРПЖ) и временем удвоения простатспецифического антигена (ВУПСА), равным 10 месяцам или менее их в исследовании III фазы ARAMIS [19]. В обоих исследованиях частота НЯ и прекращения лечения из-за НЯ была схожей между группами, что говорит о высокой долгосрочной переносимости комбинированной терапии с применением даролутамида [18, 19]. Позитивные клинические результаты исследований ARAMIS и ARASENS послужили основанием для регистрации препарата в РФ, а также стали поводом для продолжения исследования новых показаний препарата даролутамид в исследовании III фазы ARANOTE* по оценке профилей эффективности и безопасности комбинации даролутамида с АДТ у пациентов с мГЧРПЖ без добавления химиотерапии [20, 21].

Дизайн и характеристики пациентов в исследовании ARANOTE

ARANOTE – международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы. Исследование проходило в 133 исследовательских центрах в 15 странах Азии, Латинской Америки, Европы, Южной Африки, а также в Австралии, Новой Зеландии, Канаде, включая центры, находящиеся в РФ. Всего в России в исследование ARANOTE было рандомизировано 82 пациента, что является значимым вкладом российских исследователей в изучение препарата. Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и Руководством по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

В исследование ARANOTE включались взрослые пациенты в возрасте 18 лет и старше, у которых гистологически или цитологически верифицирована аденокарцинома предстательной железы, а метастатическая форма заболевания была подтверждена с помощью стандартных методов визуализационных исследований путем централизованной оценки. У пациентов, соответствующих критериям отбора, оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляла 0–2 балла, была сохранена надлежащая функция костного мозга, печени и почек и отсутствовали противопоказания к АДТ (пациенты могли получать АДТ в течение 12 недель после рандомизации). Пациенты исключались из исследования, если у них были диагностированы метастатические очаги только в регионарные лимфатические узлы, феномен «суперскан» на исходном уровне или если они получали ингибиторы андрогенового сигнала либо химиотерапию по поводу рака предстательной железы. Подгруппы в исследовании ARANOTE определяли по объему заболевания в соответствии с критериями CHAARTED.

Тип АДТ выбирался на усмотрение исследователей (агонист или антагонист гонадотропного рилизинг-гормона или орхиэктомия) и мог быть назначен в течение 12 недель до начала исследуемого лечения.

Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для получения лечения даролутамидом 600 мг 2 раза в сутки или плацебо и стратифицировали по наличию висцеральных метастазов и использованию предшествующей местной терапии. Все пациенты получали исследуемый препарат до радиологического прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности, начала новой противоопухолевой терапии, решения пациента или врача прекратить лечение или до прекращения применения исследуемого препарата более чем на 28 дней подряд. Первичной конечной точкой был показатель выживаемости без радиологического прогрессирования (рВБП). Оценка производилась на основании централизованной проверки данных стандартных визуализационных методов исследований и использования критериев оценки ответа PCWG3. рВБП определяли как время от рандомизации до первого документального подтверждения радиологического прогрессирования заболевания в мягких тканях или костях или смерти по любой причине.

Вторичными конечными точками были показатели ОВ, время до начала последующей системной противоопухолевой терапии, рака предстательной железы, время до развития МКРППЖ, время до биохимического прогрессирования на основании уровня простатического специфического антигена (ПСА), частота достижения уровня ПСА <0,2 нг/мл, время до прогрессирования боли, а также профиль безопасности. Нежелательные явления оценивали от момента получения первой дозы исследуемого препарата до 30 дней после получения последней дозы и классифицировали с использованием общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального онкологического института, версия 5.0.

Статистическую значимость вторичных конечных точек оценивали с помощью иерархической поэтапной оценки только в том случае, если первичная конечная точка достигала статистической значимости. Анализ показателя ОВ провели после

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

того, как первичная конечная точка – показатель рВБП – достиг статистической значимости на этапе промежуточного анализа. Финальный анализ показателя ОВ будет проведен после возникновения приблизительно 180 событий.

С марта 2021 г. по август 2022 г. были рандомизированы 669 пациентов: 446 пациентов для получения даролутамида и 223 для получения плацебо, оба вида лечения применяли на фоне продолжающейся АДТ. Демографические и исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения (табл. 1). Медиана (диапазон) возраста пациентов составила 70 (43–93) лет, 31,2% пациентов были монголоидной расы, а 9,7% – негроидной. У большинства пациентов оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) составляла 0 (49,8%) или 1 (47,2%) балл, а у 68,3% пациентов сумма Глисона была 8 баллов или выше. Медиана значения ПСА на исходном уровне составляла 21,3 нг/мл (после начала применения АДТ в течение предыдущих 12 недель).

Таблица 1
Характеристики пациентов в исследовании ARANOTE
Table 1
Patient characteristics in the ARANOTE study

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ		ДАРОЛУТАМИД + АДТ (N=446)	ПЛАЦЕБО + АДТ (N=223)
Возраст, медиана (диапазон), лет		70 (43–93)	70 (45–91)
Раса, n (%)	Европеоидная	251 (56,3)	125 (56,1)
	Монголоидная	144 (32,3)	65 (29,1)
	Негроидная	41 (9,2)	24 (10,8)
	Другая	10 (2,2)	9 (4,0)
Регион, n (%)	Азия	141 (31,6)	63 (28,3)
	Латинская Америка	119 (26,7)	72 (32,3)
	Европа и остальные страны мира	186 (41,7)	88 (39,5)
ОС по ECOG, n (%)	0	235 (52,7)	98 (43,9)
	1–2	211 (47,3)	125 (56,1)
Сумма Глисона ≥8 на момент установления первоначального диагноза, n (%)		311 (69,7)	146 (65,5)
ПСА в сыворотке, медиана (диапазон), нг/мл		21,4 (0,02–15,915)	21,2 (0,02–8533)
Метастазы на момент установления первоначального диагноза, n (%)	Да – de novo	317 (71,1)	168 (75,3)
	Нет – рецидив	100 (22,4)	45 (20,2)
Объем заболевания, n (%) ^а	Большой	315 (70,6)	157 (70,4)
	Малый	131 (29,4)	66 (29,6)
Висцеральные метастазы, n (%)	Да	53 (11,9)	27 (12,1)
	Нет	393 (88,1)	196 (87,9)
Предшествующая местная терапия, n (%)	Да	80 (17,9)	40 (17,9)
	Нет	366 (82,1)	183 (82,1)

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

Метастатические поражения на этапе постановки диагноза РПЖ (de novo) наблюдались у 72,5% пациентов, а висцеральные метастазы при централизованной проверке были обнаружены у 12,0% пациентов. На дату окончания сбора данных для промежуточного анализа (7 июня 2024 г.) медиана продолжительности лечения составила 24,2 месяца в группе даролутамида по сравнению с 17,3 месяца в группе плацебо, при этом большая часть пациентов в группе даролутамида (53,8%) продолжала получать исследуемое лечение по сравнению с группой плацебо (28,3%). Медиана времени последующего наблюдения составила 25,3 месяца в группе даролутамида и 25,0 месяца в группе плацебо.

Результаты эффективности в исследовании ARANOTE

Первичная конечная точка. Анализ показателя рВБП проводили после того, как у 222 пациентов зарегистрировали данное событие. Важно отметить, что доля пациентов в группе даролутамида была меньше (128/446; 28,7%) по сравнению с группой плацебо (94/223; 42,2%). Терапия даролутамидом в комбинации с АДТ статистически значительно улучшила показатель рВБП, снижая риск радиологического прогрессирования или смерти на 46% по сравнению с группой плацебо + АДТ (ОР 0,54 [95% ДИ 0,41–0,71]; $P < 0,0001$; рис. 1), при этом медиана рВБП в группе даролутамида не была достигнута по сравнению с медианой 25,0 месяца в группе плацебо.

Клиническая польза от добавления даролутамида к АДТ в отношении показателя рВБП была устойчивой во всех предварительно определенных подгруппах пациентов, включая пациентов с МГЧРПЖ с большим и малым объемом заболевания (рис. 2).

Вторичные конечные точки. На дату окончания сбора данных для промежуточного анализа было зафиксировано 163 случая летального исхода (103/446 (23,1%) в группе даролутамида и 60/223 (26,9%) в группе плацебо). Результаты анализа показателя ОВ указывали на пользу применения даролутамида по сравнению с группой

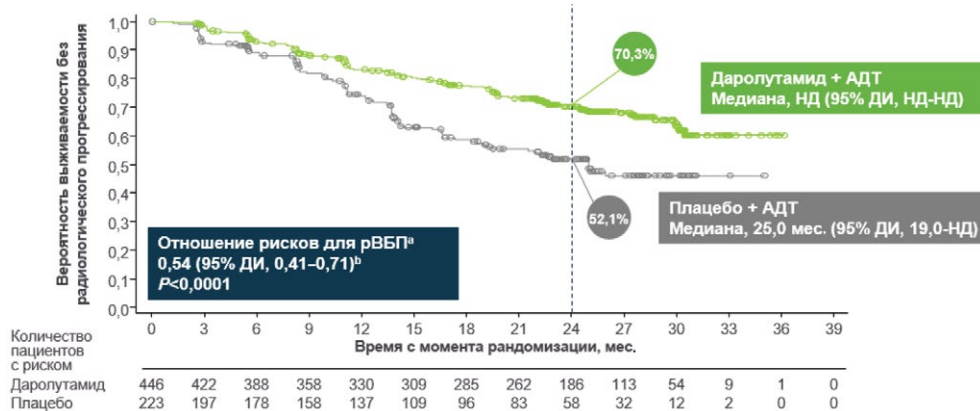


Рис. 1. Результаты первичной конечной точки рВБП

Fig. 1. Results of the primary endpoint rPFS

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

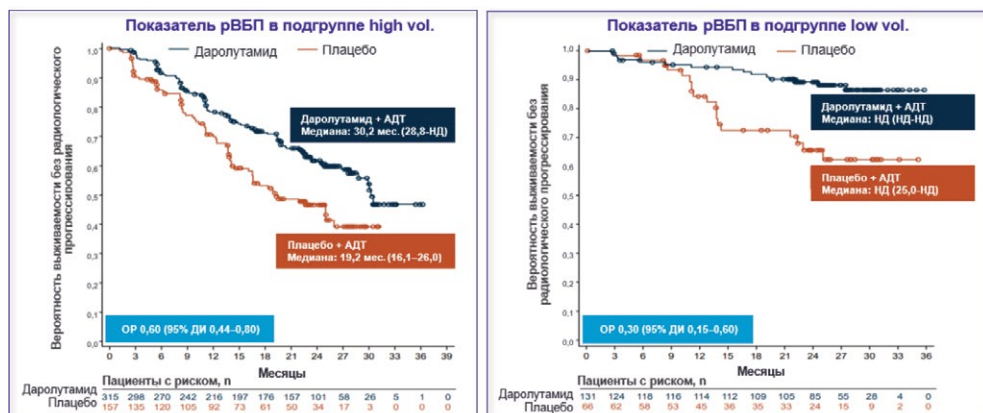


Рис. 2. Показатель рВБП в подгруппах в зависимости от объема заболевания
Fig. 2. The rPFS rate in subgroups depending on the disease volume

плацебо (ОР 0,81 [95% ДИ 0,59–1,12]). Увеличение продолжительности жизни наблюдалось несмотря на то, что большая доля пациентов в группе плацебо (42,5%) получила последующую продлевающую жизнь противоопухолевую терапию, в основном доцетаксел, тогда как в группе даролутамида только 32,5% получали последующую терапию. Преимущества терапии даролутамидом наблюдались и по всем другим вторичным конечным точкам, а именно время до развития мКРРПЖ (ОР 0,40 [95% ДИ 0,32–0,51]) и время до биохимического прогрессирования на основании динамики уровня ПСА были больше при применении даролутамида по сравнению с плацебо (ОР 0,31 [95% ДИ 0,23–0,41], рис. 3).

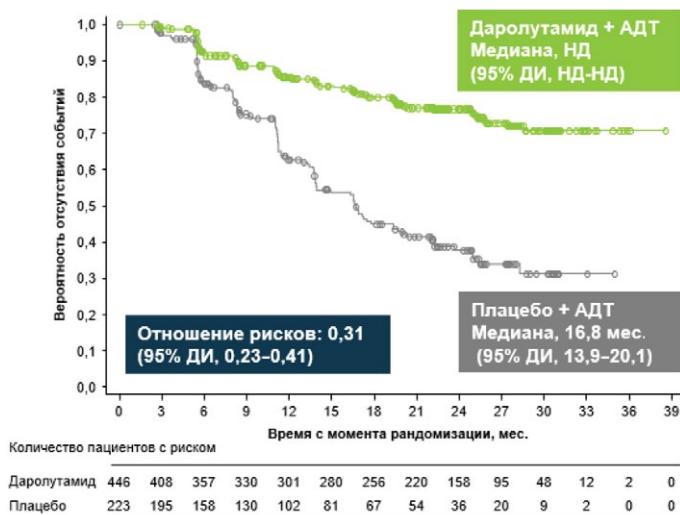


Рис. 3. Результаты показателя времени прогрессирования по уровню ПСА
Fig. 3. Results of the progression time indicator by PSA level

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

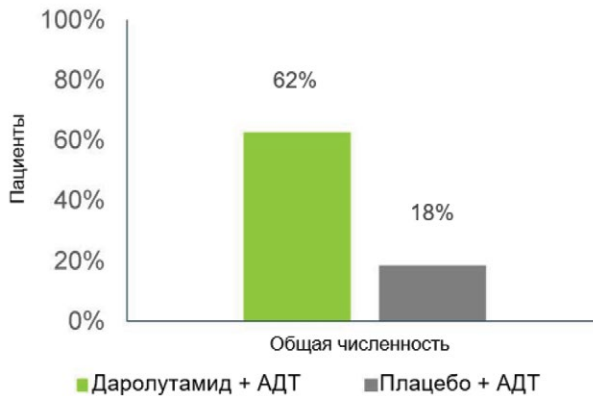







Рис. 4. Результаты показателя снижения уровня ПСА <0,2 нг/мл
Fig. 4. Results of the PSA level reduction indicator <0.2 ng/ml

Важным маркером эффективности исследуемой терапии было то, что в группе даролутамида гораздо большее количество пациентов достигли снижения уровня ПСА <0,2 нг/мл в любое время в течение периода лечения (62,6%) по сравнению с пациентами в группе плацебо (18,5%) (рис. 4).

Время до начала последующей системной противоопухолевой терапии (ОР 0,40 [95% ДИ 0,29–0,56]) и время до прогрессирования боли (ОР 0,72 [95% ДИ 0,54–0,96]), значимые для пациента конечные точки, также демонстрировали преимущества в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо (табл. 2).

Таблица 2
Результаты вторичных конечных точек в исследовании ARANOTE
Table 2
Results of secondary endpoints in the ARANOTE study

Конечная точка	Даролутамид (n=446)		Плацебо (n=223)		Стратифицированное ОР (95% ДИ)	
	n (%)	Медиана, мес.	n (%)	Медиана, мес.		
ОВ	103 (23,1)	НД	60 (26,9)	НД		0,81 (0,59–1,12)
Время до мКРРПЖ	154 (34,5)	НД	143 (64,1)	13,8		0,40 (0,32–0,51)
Время до прогрессирования по ПСА	93 (20,9)	НД	108 (48,4)	16,8		0,31 (0,23–0,41)
Время до начала последующей системной терапии рака предстательной железы	68 (15,2)	НД	74 (33,2)	НД		0,40 (0,29–0,56)
Время до прогрессирования боли	124 (27,8)	НД	79 (35,4)	29,9		0,72 (0,54–0,98)

0,1 1 10

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

Показатели профиля безопасности

Общая частота НЯ, НЯ степени 3, 4 или 5, а также серьезных НЯ была схожей между группами (табл. 3). Большинство НЯ были 1-й или 2-й степени (даролутамид 55,5%; плацебо 54,3%). Нежелательные явления 3-й или 4-й степени возникли у 30,8% и 30,3% пациентов, получавших даролутамид и плацебо, соответственно. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 23,6% пациентов в группе даролутамида и у 23,5% пациентов в группе плацебо (см. табл. 3). Стоит отметить, что в группе пациентов, получавших даролутамид, частота отмены терапии из-за развития НЯ (6,1%) была ниже, чем у пациентов, получавших плацебо (9,0%).

Единственными НЯ, частота которых в группе даролутамида превышала 10% и была сопоставима между группами, были анемия, артралгия и инфекция мочевыводящих путей. Тогда как в группе контроля частота регистрации таких НЯ, как боль в спине и боль в костях, превышала 10% и наблюдалась чаще, чем в группе даролутамида (табл. 4).

Частота НЯ, ассоциируемых с применением других ингибиторов андрогеновых рецепторов, была сопоставимой между группами в исследовании ARANOTE, что говорит о высоком и отличающемся от других иАР II поколения профиле безопасности препарата даролутамид. Так, добавление даролутамида к стандартной АДТ не увеличивало частоту сердечно-сосудистых НЯ, которые создают значимые риски для пожилых пациентов с РПЖ. Частота регистрации возникновения артериальной

Таблица 3
Частота регистрации нежелательных явлений в исследовании ARANOTE
Table 3

Rate of adverse events in the ARANOTE study

НЯ, кол-во пациентов (%)	Даролутамид + АДТ (N=445 ^a)	Плацебо + АДТ (N=221 ^a)
Любые НЯ	405 (91,0)	199 (90,0)
Серьезные НЯ	105 (23,6)	52 (23,5)
НЯ 3–4-й степени	137 (30,8)	67 (30,3)
НЯ 5-й степени	21 (4,7)	12(5,4)

Таблица 4
Нежелательные явления с частотой регистрации ≥10%
Table 4

Adverse events with a frequency of ≥10%

НЯ, n (%)	Даролутамид + АДТ (N=445 ^a)		Плацебо + АДТ (N=221 ^a)	
	Любой степени	3-й или 4-й степени	Любой степени	3-й или 4-й степени
Анемия	91 (20,4)	14 (3,1)	39 (17,6)	8 (3,6)
Артралгия	55 (12,4)	5 (1,1)	25 (11,3)	0
Инфекция мочевыводящих путей	52 (11,7)	8 (1,8)	17 (7,7)	1 (0,5)
Боль в спине	43 (9,7)	5 (1,1)	23 (10,4)	2 (0,9)
Боль в костях	33 (7,4)	9 (2,0)	27 (12,2)	3 (1,4)

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.



Рис. 5. Частота регистрации нежелательных явлений, ассоциирующихся с терапией ингибиторами андрогеновых рецепторов
Fig. 5. Frequency of adverse events associated with androgen receptor inhibitor therapy

гипертензии составила 9,4% в группе даролутамида и 9,5% в группе контроля соответственно. Необходимо отметить, что такое НЯ, как утомляемость, которое зачастую ухудшает качество жизни пациентов, также наблюдалось реже (5,6% по сравнению с 8,1%) в группе даролутамида по сравнению с группой плацебо (рис. 5). Пациенты с судорогами в анамнезе не исключались из исследования, но случаев развития судорог в исследовании ARANOTE зарегистрировано не было.

В связи с вышесказанным участниками Совета экспертов были сделаны следующие выводы.

1. Популяция пациентов с мГЧРПЖ многочисленна и неоднородна. Несмотря на доступные опции комбинированной системной терапии, иногда результаты лечения данной когорты пациентов остаются неудовлетворительными.
2. Существует потребность в расширении возможностей комбинированной терапии для пациентов с выраженным коморбидным фоном, получающих различные лекарственные препараты в связи с сопутствующими заболеваниями.
3. Назначаемая терапия у пациентов с мГЧРПЖ должна быть направлена на увеличение общей выживаемости и времени до развития кастрационно-резистентной стадии заболевания, но также демонстрировать благоприятный и управляемый профиль безопасности.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

4. В РКИ III фазы ARANOTE комбинация даролутамида и АДТ показала преимущество по сравнению с АДТ в монорежиме по первичной конечной точке – показателю рВБП, а также клинические преимущества по вторичным конечным точкам, в том числе по времени до мКРРПЖ и прогрессирования боли, которые являются значимыми для пациентов.
 5. Комбинация даролутамида и АДТ продемонстрировала благоприятный и управляемый профиль безопасности. Добавление даролутамида к АДТ не характеризовалось увеличением частоты регистрации НЯ. Отмена проводимой терапии регистрировалась реже в группе даролутамида, чем в группе плацебо.
 6. Показание при мГЧРПЖ препарата даролутамида ожидается к регистрации в Республике Беларусь в начале 2026 года.
 7. Рекомендовано включение тезиса о назначении комбинации даролутамида плюс АДТ у пациентов с мГЧРПЖ в «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» для расширения возможностей терапии данной когорты пациентов.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Okeanou A.E., et al.; Polyakov S.L. (ed.) (2025) Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2015–2024. Minsk: N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology.
2. Clinical protocol "Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 06.07.2018 No. 60). <https://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/CProtokol/%D0%9A%D0%9F%20%D0%90%D0%BB%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BC%D1%8B%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F%20%D0%B7%D0%BB%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%87.%20%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%BE%D0%B1%D1%80%20%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2006.07.2018%20%E2%84%9660.pdf> (date of access: 13.01.2026).
3. Resolution of the Expert Council on "Modern Approaches to Drug Therapy for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." *Oncology*, 2023;19(1):178–184.
4. National Comprehensive Cancer Network 2022. *CCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2026*. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (access date: 10.11.2025).
5. Parker C., et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(9): 1119–1134.
6. Fizazi K., Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of Oncology*. 2023;34(6):1–7.
7. Cornford P., et al. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2024*. URL: https://d56bochlqxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_ljpk.pdf (access date: 15.07.2024).
8. Shore N., et al. Evaluation of Clinically Relevant Drug–Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Targeted Oncology*. 2019;14:527–539.
9. Moilanen A., et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Scientific reports*. 2015;5(1):1–11.
10. Pajouhesh H., Lenz G. Medicinal chemical properties of successful central nervous system drugs. *NeuroRx*. 2005;2(4):541–553.
11. Resolution of the Expert Council on "Modern Approaches to Drug Therapy for Patients with Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *Oncology*. 2020;16(4):220–223.
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747
13. Fizazi K., Tran N., Fein L., et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174
14. Drudge-Coates L., Oh W.K., Tombal B., et al. Recognizing symptom burden in advanced prostate cancer: A global patient and caregiver survey. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:e411–e419.
15. Al-Batran S.E., Hozaeel W., Tauchert F.K., et al. The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). *Ann Oncol*. 2015;26:1244–8.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РБ.

16. Parker C., Zhan L., Cislo P., et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalization: an analysis from phase 3 randomized Alpharadin in symptomatic prostate cancer patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer*. 2017;71:1–6.
17. Smith M., et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(12):1132–1142.
18. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., et al.; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1235–1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):860. doi: 10.1056/NEJMx220007
19. General characteristics of the medicinal product Nubeka®. ND-RB No. (9422-2025). Current version of instruction No. 1223 dated October 20, 2025.
20. Saad F., Vjaters E., Shore N., et al.; ARANOTE Study Investigators. Darolutamide in Combination with Androgen-Deprivation Therapy in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer from the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Dec 20;42(36):4271–4281. doi: 10.1200/JCO-24-01798
21. Zhou Z., et al. Systemic therapies for high-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Acta Oncologica*. 2023;62(9):1083–1090.
22. Halabi S., et al. Indirect Comparison of Darolutamide versus Apalutamide and Enzalutamide for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Journal of Urology*. 2021;206:298–307.
23. George D.J., Morgans A.K., Constantinovici N., et al. Androgen Receptor Inhibitors in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2429783. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.29783

Первоисточник: Онкоурология 2025;21(3):210–21. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-210-221>.

* В материале содержится информация о схемах дозирования, не зарегистрированных в РФ.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.