

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-ONCO

ОТКАЗ ОТ БИОПСИИ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО
УЗЛА ПРИ РАННЕМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ТЕКУЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МНОИИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ
КРОВИ У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ
СИНДРОМАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ЗАБРЮШИННАЯ
ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ ПРИ ГЕРМИНОГЕННОЙ
ОПУХОЛИ ЯИЧКА IIA–IIB СТАДИЙ

2 | TOM 6 / VOLUME 6
2026

Журнал «MD-Onco» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

2 **ТОМ 6**
2026

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов

Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза,
3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
jenneta@inbox.ru
Чекини Дженнет Ашировне
Редактор **В.А. Пржигоцкий**
Корректор **Т.Н. Помилюко**
Дизайн и верстка: **Е.В. Степанова**
Служба подписки
и распространения
info@abvpress.ru
Руководитель отдела продаж
Н.В. Малышева
n.malysheva@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021.
Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)
MD-Onco. 2026.
Том 6, № 2. 1–98.
Периодичность: 4 выпуска в год
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 85727
Отпечатано в типографии «Фотобук Маркетинг». 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 14, стр 1
Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Чекини Дженнет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пужеду Роберто, профессор, оториноларинголог, Clinica ORL (Кальяри, Италия)

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Гущин Вадим Викторович, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Mercy (Балтимор, США)

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гшвенд Юрген, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

Онкололопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Теккис Пэрис, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мутлу Арат, профессор, директор отделения ТГСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кричевский Лев Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Куайя Эмилио, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Керимов Полад Акшин оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)

Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматцренович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

The journal "MD-Onco" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses. The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI), CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

The purpose of the journal is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

2 VOL. 6
2026

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Publisher: PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoe Shosse,
Build. 15, Moscow 115478.
Tel: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Jenneta A. Chekini by e-mail:
jenneta@inbox.ru

Editor **V.A. Przhigotskiy**
Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer and maker-up
E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru
Project Manager **N.V. Malysheva**
n.malysheva@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service

for Surveillance of Communications,
Information Technologies,
and Mass Media (PI No. FS77-81466
dated 03 August 2021).

The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors'
point of view given in the articles may
not coincide with the opinion of the
editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2026.
Volume 6, No. 2. 1–98

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2026

Pressa Rossii catalogue index: 85727

Printed in the printing house
"Photobook Marketing" 107023,
Russia, Moscow,
Elektrozavodskaya str., 14, building 1.
3,500 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov, Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., DSc, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center, head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Fedenko, Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Chekini, Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina, Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

Kutukova, Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Puxeddu, Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)

Thoracoabdominal oncology

Akbarov, Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)

Allakhverdiev, Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Oncological gynecology

Aminova, Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Gallyamov, Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guschin, Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)

Oncological urology

Panakhov, Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Figurin, Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gschwend, Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)

Oncological proctology

Nevolskikh, Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rasulov, Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Tekkis, Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)

Oncology of the bones and skin

Kulaga, Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Musaev, Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Teplyakov, Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oncological hematology

Iskhakov, Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)

Klyasova, Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mutlu, Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz, Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krichevskiy, Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gruzdev, Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva, Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Quaia, Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)

Chekalova, Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)

Antitumor therapy

Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)

Clinical immunology

Griytsova, Ludmila Yu., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko, Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pediatric oncology

Akhaladze, Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev, Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kerimov, Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev, Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Davydov, Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)

Kaner, Dmitry Yu., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)

Kaprin, Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kit, Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Levchenko, Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Parkhanov, Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Stroyakovsky, Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Choznzonov, Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Опco» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу jenneta@inbox.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Опco».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А.А. Иванов

**Место комбинации нетупитанта и палоносетрона
в профилактике тошноты и рвоты, связанных
с химиотерапией14**

Э.М. Мамижеев, Р.В. Орлова, Д.И. Румянцева, Р.А. Меликов, Н.Ф. Кротов, П.М. Горлин, А.К. Носов

**Робот-ассистированная забрюшинная лимфаденэктомия при герминогенной опухоли яичка
ПА–ПВ стадий24**

Д.Ш. Джабраилова, Д.Б. Кодзоева, А.Д. Зикиряходжаев, К.В. Максимов, Ф.Н. Усов,

Э.А. Лисицина, Ф.С. Хугаева, Н.Н. Волченко

**Отказ от биопсии сторожевого лимфатического узла при раннем раке молочной железы:
текущее исследование МНИОИ им. П.А. Герцена33**

А.А. Иванов

**Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия: проверена временем,
но все еще за пределами российских клинических рекомендаций.41**

РЕДКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Д.А. Джавадов, Ю.Ю. Козель, Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, В.В. Дмитриева, О.В. Козюк,

С.Н. Димитриади, К.С. Асланян

**Динамика уровней гипоталамических гормонов у подростков с острым лимфобластным лейкозом
до и после химиотерапии57**

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев, Ю.М. Забродская, О.А. Павлов

Клинические, патоморфологические, молекулярные аспекты менингиом и варианты лечения66

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.Д. Артемова, Т.Т. Валиев

**Особенности опухолевых заболеваний системы крови
у детей с наследственными генетическими синдромами (обзор литературы)90**

NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

<i>A.A. Ivanov</i> The place of netupitant and palonosetron combination in prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting	14
<i>E.M. Mamizhev, R.V. Orlova, D.I. Rumyantseva, R.A. Melikov, N.F. Krotov, P.M. Gorlin, A.K. Nosov</i> Robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection for stage IIA–IIB testicular germ cell tumor	24
<i>D.Sh. Dzhabrailova, D.B. Kodzoeva, A.D. Zikiryakhodzhaev, K.V. Maksimov, F.N. Usov, E.A. Lisitsina, F.S. Khugaeva, N.N. Volchenko</i> Omission of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ongoing trial at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute	33
<i>A.A. Ivanov</i> Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: time-tested but still outside Russian clinical guidelines	41

RARE COMPLICATIONS, QUALITY OF LIFE, AND FOLLOW-UP CARE OF ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

<i>D.A. Dzhabadov, Yu.Yu. Kozel, E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, V.V. Dmitrieva, O.V. Kozyuk, S.N. Dimitriadi, K.S. Aslanyan</i> Dynamics of pituitary hormone levels in adolescents with acute lymphoblastic leukemia before and after chemotherapy	57
--	-----------

RARE AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

<i>A.Yu. Rynda, V.E. Olyushin, D.M. Rostovtsev, Yu.M. Zabrodskaya, O.A. Pavlov</i> Clinical, pathological and molecular aspects of meningiomas and treatment options	66
--	-----------

LITERATURE REVIEW

<i>V.D. Artemova, T.T. Valiev</i> Specific features of hematologic tumors in children with hereditary genetic syndromes	90
---	-----------

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-14-23>

Место комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией

А.А. Иванов

Медицинская клиника МАММА; Россия, 143007 Одинцово, ул. Вокзальная, 7Б

Контакты: Антон Александрович Иванов dr_anton_ivanov@mail.ru

Тошнота и рвота, связанные с химиотерапией, остаются одной из наиболее значимых проблем онкологии, несмотря на наличие современных антиэметических средств. Эти симптомы существенно ухудшают качество жизни пациентов, снижают приверженность лечению и могут приводить к клинически значимым осложнениям, включая дегидратацию, электролитные нарушения и необходимость модификации противоопухолевой терапии.

Патогенез тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, является многофакторным и включает активацию как периферических, так и центральных механизмов, в которых ключевую роль играют серотонинергическая система и нейрокининовые рецепторы NK_1 . Это обуславливает необходимость применения комбинированной антиэметической терапии, направленной на различные звенья патогенеза рвотного рефлекса. Современные клинические рекомендации предусматривают использование многокомпонентных схем, однако их эффективность может ограничиваться низкой приверженностью пациентов и развитием нежелательных эффектов.

Комбинация нетупитанта и палоносетрона (NEPA) представляет собой сочетание антагонистов NK_1 - и 5-HT₃-рецепторов, обеспечивающее воздействие на ключевые механизмы развития тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. Фармакокинетические особенности компонентов позволяют применять препарат однократно перед началом химиотерапии в сочетании с дексаметазоном, что способствует повышению удобства терапии и приверженности пациентов лечению.

По данным рандомизированных клинических исследований, NEPA демонстрирует высокую эффективность в профилактике как острых, так и отсроченных тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, при умеренно и высокоэметогенной химиотерапии, обеспечивая высокие показатели полной ремиссии и сопоставимый или более благоприятный профиль безопасности по сравнению со стандартными схемами. Дополнительное преимущество — снижение потребности в терапии спасения и потенциальное уменьшение затрат на лечение.

Таким образом, применение комбинации NEPA — обоснованный и эффективный подход к профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, позволяющий оптимизировать антиэметическую терапию благодаря одновременному повышению эффективности, безопасности и приверженности лечению.

Ключевые слова: антиэметическая терапия, палоносетрон, нетупитант, высокоэметогенная химиотерапия, умеренно эметогенная химиотерапия

Для цитирования: Иванов А.А. Место комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. MD-Оnco 2026;6(2):14–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-14-23>

The place of netupitant and palonosetron combination in prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting

A.A. Ivanov

MAMMA Medical Clinic; 7B Vokzalnaya St., Odintsovo 143007, Russia

Contacts: Anton Aleksandrovich Ivanov dr_anton_ivanov@mail.ru

Chemotherapy-associated nausea and vomiting remain one of the most significant problems in oncology despite development of modern antiemetics. These symptoms decrease patients' quality of life and treatment compliance and can lead to clinically significant complications including dehydration, electrolyte imbalances, and modification of antitumor therapy.

Pathogenesis of chemotherapy-associated nausea and vomiting is multifactorial and includes activation of both peripheral and central mechanisms, with key being serotonergic and neuroendocrine NK_1 receptors. This underlies the necessity of using combination antiemetic therapy directed at various parts of vomiting reflex pathogenesis. Modern clinical guidelines make provisions for multicomponent schemes, but their efficacy is limited by low patient adherence and development of adverse effects.

Netupitant and palonosetron combination (NEPA) is a mixture of NK_1 receptor antagonist and $5-HT_3$ receptor antagonist which affect the key mechanisms of chemotherapy-associated nausea and vomiting. Pharmacokinetic characteristics of the components allow to use the drug once prior to administration of chemotherapy in combination with dexamethasone which makes therapy more comfortable and increase patients' compliance.

According to randomized clinical trials, NEPA demonstrates high efficacy in prevention of both acute and delayed chemotherapy-associated nausea and vomiting during moderately and highly emetogenic chemotherapies leading to high rates of complete remission and similar or more favorable safety profile compared to the standard of care. Additional benefits include lower need for salvage therapy and potentially lower treatment costs.

Therefore, the use of NEPA combination is a justified and effective approach to prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting and allows to optimize antiemetic therapy through increased efficacy, safety and treatment adherence.

Keywords: antiemetic therapy, palonosetron, netupitant, highly emetogenic chemotherapy, moderately emetogenic chemotherapy

For citation: Ivanov A.A. The place of netupitant and palonosetron combination in prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting. MD-Onco 2026;6(2):14–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-14-23>

Введение

Тошнота и рвота входят в число наиболее распространенных и в то же время, как отмечают многие пациенты, наиболее сильно снижающих качество жизни нежелательных эффектов химиотерапии при онкологических заболеваниях [1]. Несмотря на применение современных антиэметиков, эти симптомы по-прежнему сопровождают 30–60 % всех курсов противоопухолевой терапии, значительно влияя на качество жизни [2].

Помимо выраженного дискомфорта, тошнота и рвота у онкологических пациентов приводят к таким последствиям, как снижение приверженности терапии, нарушение электролитного баланса, анорексия, ухудшение функциональных возможностей, разрывы пищевода и кровотечения, несостоятельность швов в послеоперационном периоде из-за регулярного повышения внутрибрюшного давления на фоне рвотного рефлекса, дегидратация, дефицит питательных веществ. Эти состояния снижают эффективность противоопухолевой терапии и могут представлять прямую угрозу для жизни [1, 3, 4].

Способность химиопрепарата вызывать тошноту и рвоту называется эметогенностью. Первую попытку осуществить градацию данного состояния по степени выраженности предпринял американский онколог R.J. Hesketh в 1997 г. Он разработал шкалу эметогенности, состоящую из 5 пунктов. В дальнейшем данная шкала была доработана экспертами из Американского общества клинической онкологии и Национальной всеобщей онкологической сети; в итоге в современном виде она включает 4 категории (табл. 1) [1, 5–7].

С учетом значительного влияния тошноты и рвоты, связанных с противоопухолевой терапией, на качество жизни, риск развития жизнеугрожающих состояний, а также высокую распространенность этих симптомов у онкологических пациентов, несмотря на существующие методы лечения, актуальны дальнейшее изучение патогенетических механизмов эметогенности и со-

вершенствование подходов к антиэметической терапии.

Механизмы возникновения тошноты и рвоты на фоне химиотерапии

Тошнота и рвота, связанные с химиотерапией, — общий термин, обозначающий различные типы тошноты и рвоты у онкологических пациентов, вызванные посредством разных механизмов. Можно выделить 4 основных подтипа тошноты и рвоты, связанных с применением противоопухолевых препаратов [1, 4, 6]:

- при острой форме симптомы возникают в течение нескольких минут или часов после введения химиотерапевтических агентов, проходят в течение 24 ч;
- при отсроченной форме симптоматика развивается через 24 ч после введения препаратов;
- предшествующая симптоматика возникает до введения химиопрепаратов. Как правило, она свидетельствует о тошноте и рвоте, плохо контролируемых ранее;
- прорывная (рефрактерная) форма включает тошноту и рвоту, возникающие несмотря на проведенную профилактику. В данном случае требуется применение медикаментозной терапии, направленной на купирование приступов.

Патогенез тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, изучен недостаточно. Имеющиеся данные позволяют рассматривать наличие как центрального, так и механического путей стимуляции рвотного рефлекса на фоне введения противоопухолевых препаратов (рис. 1) [6, 8, 9].

Тошнота и рвота — сложные нейрофизиологические явления, которые управляются рвотным центром, расположенным в продолговатом мозге. Периферический путь активации рвотного рефлекса берет начало в пищеварительном тракте. В качестве основных триггеров выступают стимуляция глотки, корня языка, переполнение желудка и двенадцатиперстной кишки. Сигналы от этих органов поступают через вагальную

Таблица 1. Степень эметогенности противоопухолевых препаратов (классификация Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке/Европейского общества медицинской онкологии 2023)**Table 1.** Emetogenicity levels of antitumor drugs (classification of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology 2023)

Степень эметогенности Emetogenicity level	Риск тошноты и рвоты при отсутствии профилактики Risk of nausea and vomiting in the absence of prophylaxis		Примеры препаратов Example drugs
	при внутривенном введении intravenous administration	при пероральном приеме (оценивается после полного курса лечения) peroral administration (evaluated after a full treatment course)	
Высокая High	>90 %	>30 %	Цисплатин, циклофосфамид в дозировке >1500 мг/м ² , дакарбазин, кармустин, стрептозоцин Cisplatin, cyclophosphamide at >1500 mg/m ² , dacarbazine, carmustine, streptozotocin
Умеренная Moderate	30–90 %		Алемтузумаб, идарубицин, ифосфамид, циклофосфамид в дозировке <1500 мг/м ² , цитарабин в дозировке >1000 мг/м ² , доксорубицин, даунорубицин, карбоплатин, эпирубицин Alemtuzumab, idarubicin, ifosfamide, cyclophosphamide at <1500 mg/m ² , cytarabine at >1000 mg/m ² , doxorubicin, daunorubicin, carboplatin, epirubicin
Низкая Low	10–30 %	<30 %	Метотрексат, бортезомиб, митомицин, кабазитаксел, паклитаксел, доцетаксел, пертузумаб, темсиrolimus, топотекан, трастузумаб эмтанзин Methotrexate, bortezomib, mitomycin, cabazitaxel, paclitaxel, docetaxel, pertuzumab, temsirolimus, topotecan, trastuzumab, emtansine
Минимальная Minimal	<10 %		Атезолизумаб, ниволумаб, бевацизумаб, блеомицин, рамуцирумаб, трастузумаб, винбластин, винкрестин, винорелбин, ипилимумаб, дурвалумаб Atezolizumab, nivolumab, bevacizumab, bleomycin, ramucirumab, trastuzumab, vinblastine, vincristine, vinorelbine, ipilimumab, durvalumab

импульсацию в дорсальный вагальный комплекс, состоящий из ядра одиночного тракта, задней области (хеморецепторной триггерной зоны) и дорсального двигательного ядра. Далее сигнал поступает в рвотный центр, ответственный за возникновение тошноты и рвоты [6–8]. В реализации эффектов данного пути играют важную роль такие соединения, как 5-гидрокситриптамиин (5-НТ), дофаминовые рецепторы (D₂), субстанция Р (SP), гистамин, мускариновая система (М) (см. рис. 1) [9].

Центральный механизм реализуется путем первичной активации рвотного центра или хеморецепторной триггерной зоны. Рвотный центр посылает в вестибулярный аппарат холинергические и гистаминергические сигналы в ответ на вестибулярные нарушения, боль, эмоциональные факторы, интоксикацию. Для хеморецепторной триггерной зоны основным стимулом служит интоксикация различными агентами, и ее эф-

фекты реализуются с участием гистамина, субстанции Р, нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK₁), дофамина и его рецепторов (D₂, D₃) [8–10].

Эметогенный эффект химиопрепаратов может возникать из-за воздействия на все 3 основных звена рвотного рефлекса: афферентных волокон блуждающего нерва, берущих начало в желудочно-кишечном тракте; хеморецепторной триггерной зоны и рвотного центра [8, 9].

Периферический механизм активируется под действием химиотерапевтических агентов в течение 24 ч после их введения. Это основная причина острого эметогенного эффекта. Под действием химиопрепаратов происходит образование свободных радикалов, которые воздействуют на стенку желудочно-кишечного тракта. В ответ энтерохромаффинные клетки выделяют серотонин, который воздействует на окончания афферентных волокон блуждающего нерва [9].

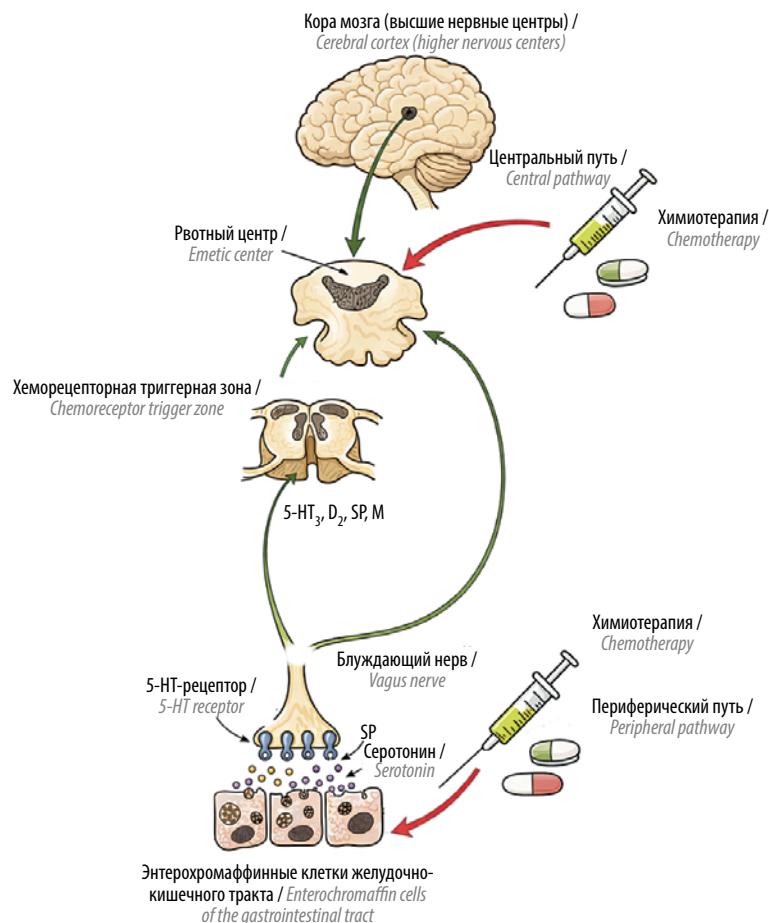


Рис. 1. Точки воздействия химиопрепаратов на рвотный рефлекс (подготовлено с помощью ChatGPT). 5-HT — 5-гидрокситриптамин; D₂ — дофаминовые рецепторы; SP — субстанция P; M — мускариновая система

Fig. 1. Points of action of chemotherapy drugs on vomiting reflex (prepared using ChatGPT). 5-HT — 5-hydroxytryptamine; D₂ — dopamine receptors; SP — substance P; M — muscarinic system

В возникновении отсроченных тошноты и рвоты, как показано в ряде исследований, ключевую роль играет активация NK₁ [11]. Это происходит из-за того, что химиотерапевтические агенты стимулируют выработку субстанции P [9].

Соответственно, мишенями для многих антиэметических препаратов в онкологии являются перечисленные патогенетические механизмы.

Современные подходы к антиэметической терапии в онкологии

В современной онкологии применяется широкий арсенал препаратов для профилактики тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией (табл. 2).

Режим профилактики зависит от степени эметогенности применяемых химиотерапевтических агентов (табл. 3).

Наибольшую сложность профилактика тошноты и рвоты представляет при курсе химиотерапии, включающем высоко- и умеренно эметогенные препараты. Зачастую неэффективность профилактических мер

связана с нарушением комплаентности из-за необходимости применения комбинированных схем терапии и нежелательных эффектов препаратов.

Необходимость принимать 2–4 разных препарата, продолжительность курса несколько дней, неочевидность для пациента пользы при приеме антиэметиков в режиме профилактики, применение некоторых препаратов (глюкокортикостероидов) в инъекционных формах — эти факторы снижают удобство терапии и, как следствие, потенциально влияют на комплаентность, а значит, и эффективность.

Если применение комбинации препаратов вместо монотерапии показало себя в научных исследованиях в качестве неоднозначного и сомнительного фактора, то продолжительность лечения статистически значимо отрицательно коррелирует с приверженностью пациентов терапии [14, 15]. При этом следует учитывать, что, помимо медикаментозной терапии, онкологические пациенты получают от врачей дополнительные рекомендации по поводу рациона, способствующие уменьшению тошноты и предотвращению рвоты. Не-

Таблица 2. Основные группы антиэметиков, применяемых в современной онкологии [6, 12, 13]

Table 2. Main groups of antiemetics used in modern oncology [6, 12, 13]

Группа Group	Представители Examples
Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов 5-HT ₃ receptor antagonists	Ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон Ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron
Антагонисты NK ₁ -рецепторов NK ₁ receptor antagonists	Апрепитант, фосапрепитант, нетупитант Aprepitant, fosaprepitant, netupitant
Нейролептики Neuroleptics	Оланзапин Olanzapine
Блокаторы рецепторов дофамина Dopamine antagonists	Бензамиды: метоклопрамид, итоприд; фенотиазины: хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопимазин; бутирофеноны: дроперидол, галоперидол; бензодиазепины: диазепам, лоразепам, алпразолам Benzamides: metoclopramide, itopride; phenothiazines: chlorpromazine or aminazine, promethazine, metopimazine; butyrophenones: droperidol, lorazepam, alprazolam
Глюкокортикостероиды Corticosteroids	Дексаметазон Dexamethazone

Таблица 3. Рекомендации Российского общества клинической онкологии (2020) по профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, у онкологических пациентов в зависимости от эметогенности применяемых химиопрепаратов [13]

Table 3. Guidelines of the Russian Society for Clinical Oncology (2020) on prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting in oncological patients depending on emetogenicity of the drugs [13]

Степень эметогенности Emetogenicity level	Препараты Drugs	Схема применения Administration scheme
Высокая High	Не менее 3 препаратов (пациентам с низким индивидуальным риском возможно назначение 2 препаратов). Схемы: антагонист NK ₁ -рецепторов + оланзапин + антагонист 5-HT ₃ -рецепторов + дексаметазон; антагонист NK ₁ -рецепторов + антагонист 5-HT ₃ -рецепторов + дексаметазон; оланзапин + антагонист 5-HT ₃ -рецепторов + дексаметазон At least 3 drugs (for patients with low individual risk, 2 drugs can be used). Schemes: NK ₁ receptor antagonist + olanzapine + 5-HT ₃ receptor antagonist + dexamethasone; NK ₁ receptor antagonist + 5-HT ₃ receptor antagonist + dexamethasone; olanzapine + 5-HT ₃ receptor antagonist + dexamethasone	Терапия начинается до введения химиопрепарата и продолжается не менее 3 дней после него Therapy starts prior to chemotherapy drug administration and continues for at least 3 days after
Умеренная Moderate	Сочетание 2 препаратов: обычно антагониста 5-HT ₃ -рецепторов и дексаметазона. Если у пациента имеются индивидуальные факторы риска, то возможна трехкомпонентная терапия Combination of 2 drugs, usually 5-HT ₃ receptor antagonist and dexamethasone. If the patient has individual risk factors, three-component therapy is possible	Терапия начинается до введения химиопрепарата и продолжается не менее 3 дней после него Therapy starts prior to chemotherapy drug administration and continues for at least 3 days after
Низкая Low	Один препарат, обычно дексаметазон, метоклопрамид или антагонист 5-HT ₃ -рецепторов One drug, usually dexamethasone or metoclopramide or 5-HT ₃ receptor antagonist	—
Минимальная Minimal	Профилактические меры не требуются Prevention measures are not required	—

обходимость следовать данным рекомендациям еще больше снижает мотивацию к лечению [15].

Нежелательные эффекты лекарственных препаратов — важный фактор, влияющий на комплаентность [15]. В этом плане современная антиэметическая терапия имеет ряд недостатков. Так, оланзапин, относящийся к классу нейролептиков, способен приводить к нежелательной седации, сонливости и головокружению. Данная проблема может быть решена применением более низких дозировок: результаты исследований показывают, что использование препарата в дозировке 2,5 мг приводит к такому же выраженному купированию тошноты и рвоты, как и дозировка 5 мг, при этом в меньшей степени выражены заторможенность и сонливость [16, 17]. К другим нежелательным эффектам оланзапина, влияющим на качество жизни и отмеченным в научной литературе, относятся запор и выраженная икота [16].

Нежелательные эффекты апрепитанта подробно описаны в китайском исследовании, в котором приняли участие 1000 пациентов, получавшие химиотерапию. В ходе исследования на фоне приема препарата зарегистрированы, в частности, такие симптомы, как запоры, диарея, тошнота, рвота. Также выявлены некоторые непредвиденные лекарственные взаимодействия между апрепитантом и винбластином, винкристином, варфарином, толбутамидом и пероральными гипогликемическими препаратами [18].

Дексаметазон, как и другие глюкокортикостероиды, способен приводить к повышению артериального давления и уровня глюкозы в крови, что может быть неприемлемо для некоторых пациентов.

Таким образом, существует потребность в препаратах, которые не только обеспечивают выраженный антиэметический эффект, но и применяются максимально коротким курсом, обладают хорошим профилем безопасности и позволяют принимать пациенту 1 таблетку вместо нескольких. Одним из таких препаратов является Акинзео® (комбинация нетупитант + палоносетрон — НЕРА), представляющий собой комбинацию 2 антиэметиков с разными механизмами действия.

Нетупитант и палоносетрон: удачная комбинация 2 антиэметиков с различными механизмами действия

Препарат Акинзео® одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США 10 октября 2014 г. для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. Данный препарат является единственным комбинированным противорвотным лекарственным средством, содержащим сразу 2 действующих вещества: антагонист NK_1 -рецепторов субстанции Р нетупитант (300 мг) и антагонист $5-HT_3$ -рецепторов палоносетрон (0,5 мг). За счет такой комбинации возможен однократный прием препарата в сочетании с дексаметазоном в 1-й день химиотерапии. В последующие дни дополнительного лечения не требуется. Это преимущество стало возможным благодаря уникальному сочетанию свойств нетупитанта и палоносетрона (табл. 4) [3, 19–21].

НЕРА была одобрена на основе результатов 2 рандомизированных клинических исследований, суммарно включивших 1720 пациентов. Все они получали курсы химиотерапии [19, 22, 23].

Таблица 4. Ключевые особенности активных компонентов НЕРА, обеспечивающие возможность однократного приема препарата
Table 4. Key characteristics of the NEPA components leading to the possibility of single use of the drug

Особенность Characteristic	Нетупитант Netupitant	Палоносетрон Palonosetron
Биодоступность, % Bioavailability, %	63–87 [20]	97 [20]
Период полувыведения, ч Half-life, h	56,0–93,8 [20]	43,8–65,7 — существенно более длительный по сравнению с другими антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов [20] 43.8–65.7: significantly higher than other $5-HT_3$ receptor antagonists [20]
Аффинность к рецепторам Receptor affinity	Высокая связывающая способность в отношении рецепторов субстанции Р [3] High binding affinity to substance P receptors [3]	Более высокая по сравнению с другими антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов [3] Higher than for other $5-HT_3$ receptor antagonist [3]
Время действия Duration of action	Обеспечивает блокаду рецепторов головного мозга после однократного приема на срок до 96 ч [3] Blocks brain receptors for up to 96 h after a single dose [3]	Однократная доза перед химиотерапией обеспечивает защиту от тошноты и рвоты на 1–5 сут, особенно в первые 3 сут [21] Single dose of palonosetron prior to chemotherapy prevents nausea and vomiting for 1–5 days, especially in the first 3 days [21]
Другие особенности Other characteristics	—	Способен препятствовать перекрестной реактивности $5-HT_3$ - и NK_1 -рецепторов [3] Able to prevent cross-reactivity of $5-HT_3$ and NK_1 receptors [3]

В 1-м исследовании ($n = 694$) изучались эффективность и безопасность NEPA, проводился подбор оптимальной дозировки среди пациентов, получавших цисплатинсодержащие схемы химиотерапии. Сравнивались 3 различные пероральные дозы нетупитанта (100, 200 и 300 мг) в сочетании с 0,5 мг палоносетрона. Все дозы NEPA продемонстрировали более высокие общие показатели полной ремиссии по сравнению с монотерапией палоносетроном (87,4; 87,6 и 89,6 % для NEPA₁₀₀, NEPA₂₀₀ и NEPA₃₀₀ соответственно против 76,5 % для палоносетрона; $p < 0,050$), при этом самая высокая исследованная доза NEPA₃₀₀ показала преимущество по сравнению с более низкими дозами NEPA по всем параметрам эффективности (рис. 2). Кроме того, NEPA₃₀₀ оказалась эффективнее апрепитанта в сочетании с внутривенным введением ондансетрона по всем вторичным показателям эффективности: отсутствию рвоты, отсутствию значительной тошноты и достижению полной ремиссии в острой (0–24 ч), отсроченной (25–120 ч) и общей (0–120 ч) фазах. Побочные эффекты были сопоставимы в группах и не зависели от доз. Процент пациентов, у которых отмечались изменения на электрокардиограмме, также был сопоставим [22].

Во 2-м рандомизированном клиническом исследовании III фазы участвовали 413 пациентов, получавшие курсы умеренно и высокоэметогенной химиотерапии. Пациенты рандомизированы на 2 группы в соотношении 3:1. В 1-й (исследуемой) группе применяли однократную пероральную дозу NEPA (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг) в 1-й день вместе с пероральным дексаметазоном, а во 2-й (контроль) — апрепитант + палоносетрон + дексаметазон в течение 3 дней. Общая частота полной ремиссии в течение 0–120 ч в 1-м цикле химиотерапии составила 81 и 76 % для NEPA и апрепитанта с палоносетроном соответственно. Эффективность сохранялась в течение повторных циклов (рис. 3) [23].

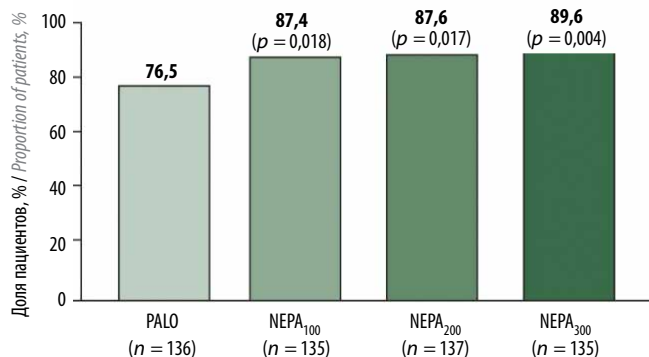


Рис. 2. Результаты сравнения эффективности (отсутствие рвоты и необходимости в дополнительном лечении в течение 0–120 ч) различных дозировок NEPA и палоносетрона (PALO) [22]

Fig. 2. Results of comparison of efficacy (absence of vomiting and need for additional treatment in 0–120 h) of various NEPA and palonosetron (PALO) doses [22]

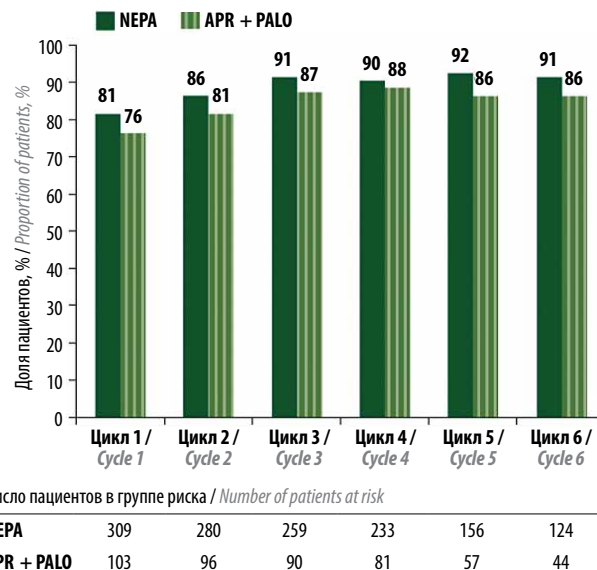


Рис. 3. Эффективность (отсутствие рвоты, необходимости в применении препаратов для купирования приступов в течение 0–120 ч) NEPA и апрепитанта в сочетании с палоносетроном (APR + PALO) [23]

Fig. 3. Efficacy (absence of vomiting, absence of need for attack arrest in 0–120 h) of NEPA and apremitant in combination with palonosetron (APR + PALO) [23]

NEPA при умеренно и высокоэметогенной химиотерапии

Результаты многочисленных последующих исследований подтвердили высокую эффективность NEPA в профилактике тошноты и рвоты во время химиотерапии в сравнении с другими антиэметиками.

В 2018 г. L. Zhang и соавт. представили результаты 1-го сравнения эффективности NEPA и комбинации апрепитант/гранисетрон (APR/GRAN). В исследование включены 828 пациентов, преимущественно с опухолями головы и шеи при статусе Восточной объединенной онкологической группы 0–2 балла, а также со злокачественными опухолями легкого. По результатам исследования NEPA продемонстрировала не меньшую эффективность по сравнению с APR/GRAN в отношении наступления общей полной ремиссии (NEPA 73,8 % против APR/GRAN 72,4 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) –4,5...+7,5). Показатели отсутствия рвоты (NEPA 75,0 % против APR/GRAN 74,0 %; 95 % ДИ –4,8...+6,9) и частоты ее отсутствия (NEPA 75,7 % против APR/GRAN 70,4 %; 95 % ДИ –0,6...+11,4) были сходными между группами, но значительно больше пациентов, получавших NEPA, не принимали препараты для купирования приступов (NEPA 96,6 % против APR/GRAN 93,5 %; 95 % ДИ 0,2–6,1). NEPA хорошо переносилась и имела такой же профиль безопасности, как и APR/GRAN [24].

Среди данных, опубликованных относительно недавно, интересны результаты рандомизированного контролируемого исследования II фазы R.M. Navari

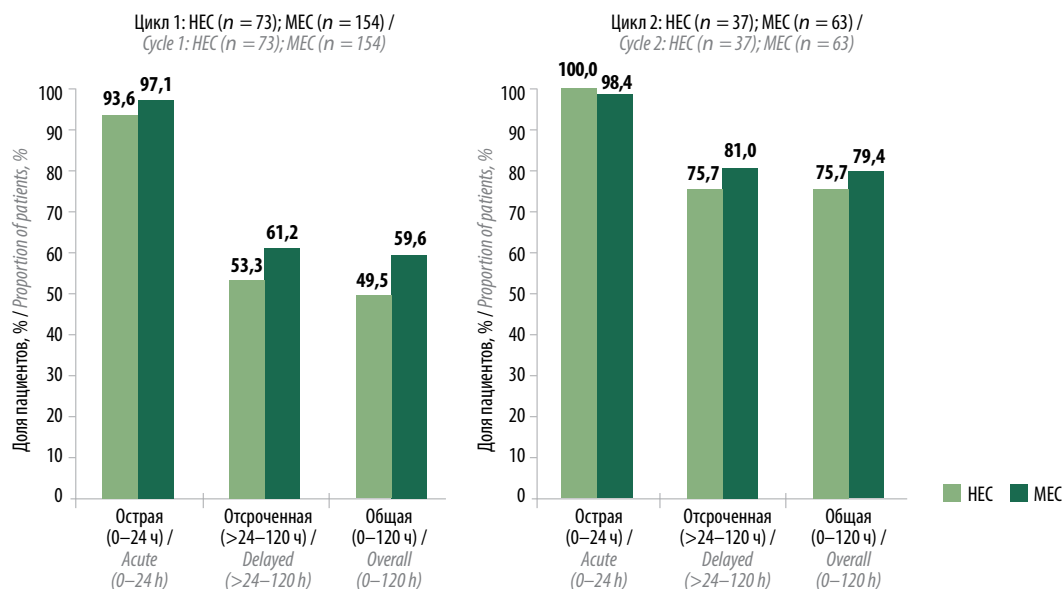


Рис. 4. Показатели полного ответа (отсутствие рвоты/неприменение обезболивающих средств) в 1-м и 2-м циклах химиотерапии. HEC — высокоэметогенная химиотерапия; MEC — умеренно эметогенная химиотерапия [25]

Fig. 4. Complete response rates (absence of vomiting/not using anesthetics) in the 1st and 2nd chemotherapy cycles. HEC — highly emetogenic chemotherapy; MEC — moderately emetogenic chemotherapy

и E. Bonizzoni, в котором оценивали эффективность NEPA у пациентов с прорывной рвотой, вызванной химиотерапией. Данный симптом отмечался у 100 из 227 участников, получавших в 1-м цикле химиотерапии классические препараты в соответствии с руководящими принципами. Во 2-м цикле данным пациентам назначены схемы NEPA (1-й день) + дексаметазон (1–4-й дни) + оланзапин (1–4-й дни) или NEPA (1-й день) + дексаметазон (1–4-й дни) при высокой и умеренной степенях эметогенности соответственно [25].

Показатели полного ответа (отсутствие рвоты/необходимости в дополнительном лечении в течение всего периода (0–120 ч)) составили 76 % [95 % ДИ 59–88] и 79 % [95 % ДИ 67–89] в группах с высокой и умеренной степенями эметогенности соответственно (рис. 4) [25].

В крупном рандомизированном открытом многоцентровом исследовании MyRisk участвовали 388 пациентов. Им планировалось провести 3 цикла умеренно эметогенной химиотерапии, а также купировать высокий индивидуальный риск возникновения тошноты и рвоты. Среди злокачественных опухолей чаще всего встречались колоректальный рак и рак легкого, среди химиопрепаратов чаще всего применяли оксалиплатин и карбоплатин [26].

В исследуемой группе пациенты получали лечение NEPA + дексаметазон, в контрольной группе — стандартную антиэметогенную терапию. У пациентов, попавших в группу NEPA, вероятность достижения полной ремиссии была значительно выше по сравнению

с группой стандартной терапии (отношение шансов 1,67; 95 % ДИ 1,12–2,49; $p = 0,012$). В группе NEPA наблюдалась значительно более высокая вероятность достижения полной ремиссии, отсутствия тошноты и рвоты, а также полной защиты (81,0; 63,7; 95,4 и 71,8 % соответственно) по сравнению с группой стандартной терапии (71,8; 54,9; 86,7 и 62,4 % соответственно) на протяжении 3 циклов (рис. 5) [26].

Помимо эффективной профилактики тошноты, рвоты и повышения качества жизни онкологических пациентов, NEPA позволяет сократить затраты на лечение, что также является существенным преимуществом. В данном отношении показательны результаты исследования M. Botteman и соавт. [27]. По сравнению со схемой апрепитант/гранисетрон применение NEPA сопровождалось более низкими общими расходами на 1 пациента — разница 309 долл. (943 долл. против 1252 долл.; 95 % ДИ 4–626). Доля медицинских расходов была ниже на 258 долл. (409 долл. против 668 долл.; 95 % ДИ 46–572). Такой эффект достигнут благодаря уменьшению части пациентов, испытывавших тошноту и/или рвоту II степени и выше (4,1 % по сравнению с 6,7 %), а также сокращению продолжительности данных симптомов: в группе NEPA тошноту >3 дней испытывали на 4 % меньше пациентов. В итоге необходимость в дополнительной терапии возникла в 8,5 % случаев при использовании NEPA и в 12,3 % — при комбинации апрепитанта и гранисетрона. Расходы на исследуемые препараты при приеме NEPA оказались на 45 долл. ниже (531 долл. против 577 долл. в контрольной группе) [27].

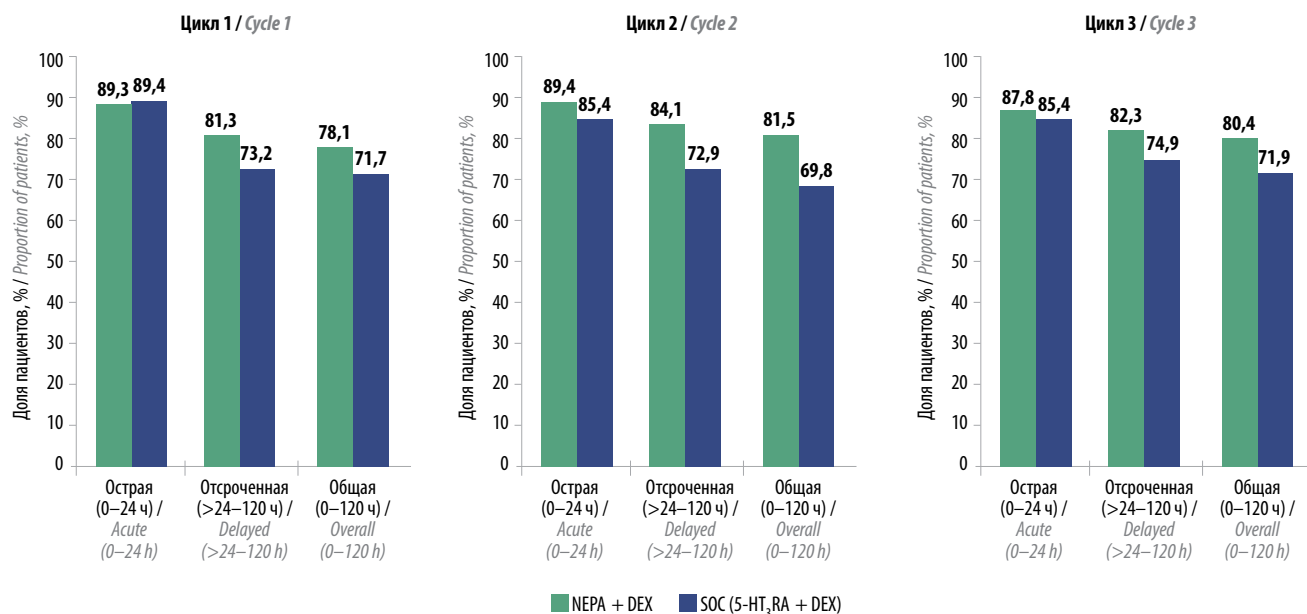


Рис. 5. Процент пациентов с полным ответом на лечение в острой, отсроченной и общей фазах для каждого из 3 циклов химиотерапии. DEX – дексаметазон; RA – антагонист рецепторов; SOC – стандартное лечение [26]

Fig. 5. Percentage of patients with complete response in the acute, delayed and overall phases for each of the three chemotherapy cycles. DEX – dexamethasone; RA – receptor antagonist; SOC – standard of care [26]

Заключение

Упрощение схемы антиэметической терапии без потери эффективности – важный фактор успешной профилактики тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. Комбинация NEPA позволяет реализовать этот подход путем одновременного воздействия на основные патогенетические механизмы и возможности однократного применения. В отличие от традиционных многокомпонентных схем, NEPA снижает лекарствен-

ную нагрузку и потенциально повышает приверженность пациентов лечению. Совокупность клинических данных подтверждает, что использование этой комбинации является обоснованным решением при умеренно и высокоэметогенной химиотерапии; она обладает высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности, потенциальным положительным влиянием на комплаентность и экономической целесообразностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rao K.V., Faso A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management. *Am Health Drug Benefits* 2012;5(4):232–40.
- Cohen L., de Moor C.A., Eisenberg P. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007;15(5):497–503. DOI: 10.1007/s00520-006-0173-z
- Гречухина К.С., Коляго Е.М., Калугин М.В., Жукова Л.Г. Эффективность комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии пациентам с раком молочной железы. *Медицинский совет* 2024;(21):76–82. DOI: 10.21518/ms2024-524
Grechukhina K.S., Kolyago E.M., Kalugin M.V., Zhukova L.G. Effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in the prevention of nausea and vomiting during anthracycline-containing chemotherapy in patients with breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2024;(21):76–82. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2024-524
- Румянцев А.А., Pokataev I.A., Федянин М.Ю. и др. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией. *Злокачественные опухоли* 2018;8(3):21–30. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30
- Rumyantsev A.A., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu. et al. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2018;8(3):21–30. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30
- Dupuis L.L., Boodhan S., Sung L. et al.; Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(2):191–8. DOI: 10.1002/pbc.23114
- Perwitasari D.A., Gelderblom H., Atthobari J. et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm* 2011;33(1):33–43. DOI: 10.1007/s11096-010-9454-1
- Jordan K., Chan A., Gralla R.J. et al. Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents—updated MASCC/ESMO consensus recommendation. *Support Care Cancer* 2023;32(1):53. DOI: 10.1007/s00520-023-08220-5
- Keeley P.W. Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *BMJ Clin Evid* 2009;2009:2406.
- Gupta K., Walton R., Kataria S.P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer Treat Res Commun* 2021;26:100278. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100278

10. Гасперская И.В. Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией. Медицинская сестра 2013;(2):12–13. Gasperskaya I.V. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Nurse;(2):12–13. (In Russ.).
11. Hesketh P.J., Van Belle S., Aapro M. et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. Eur J Cancer 2003;39(8):1074–80. DOI: 10.1016/S0959-8049(02)00674-3
12. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2020;10(3s2-2):24–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-37. Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines on prevention and treatment of nausea and vomiting in oncological patients. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors 2020;10(3s2-2):24–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-37. (In Russ.).
13. Hauser J.M., Azzam J.S., Kasi A. Antiemetic medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan—.
14. Ingersoll K.S., Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. J Behav Med 2008;31(3):213–24. DOI: 10.1007/s10865-007-9147-y
15. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V., Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. Ther Clin Risk Manag 2008;4(1):269–86. DOI: 10.2147/tcrm.s1458
16. Zhang X.L., Ying J.E. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review to identify the best way to administer the drug. Curr Oncol 2022;29(11):8235–43. DOI: 10.3390/curroncol29110650
17. Sato J., Kashiwaba M., Komatsu H. et al. Effect of olanzapine for breast cancer patients resistant to triplet antiemetic therapy with nausea due to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. Jpn J Clin Oncol 2016;46(5):415–20. DOI: 10.1093/JJCO/HYW011
18. Yang Y., Yang N., Wu L. et al. Safety and efficacy of aprepitant as mono and combination therapy for the prevention of emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: post-marketing surveillance in China. Chin Clin Oncol 2020;9(5):68. DOI: 10.21037/cco-20-160
19. Багрова С.Г., Артамонова Е.В. Акинзео: простое решение сложной проблемы (новая высокоэффективная стратегия комбинированной антиэметической терапии). Фармакология & Фармакотерапия 2023;(2):50–60. DOI: 10.46393/27132129_2023_2_50 Bagrova S.G., Artamonova E.V. Akinzeo: a simple solution to a complex problem (a new highly effective strategy for combined antiemetic therapy). Farmakologiya & Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy 2023;(2):50–60. (In Russ.). DOI: 10.46393/27132129_2023_2_50
20. Gilmore J., Bernareggi A. Complementary pharmacokinetic profiles of netupitant and palonosetron support the rationale for their oral fixed combination for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Clin Pharmacol 2019;59(4):472–87. DOI: 10.1002/jcph.1338
21. Aapro M.S. Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. Ther Clin Risk Manag 2007;3(6):1009–20.
22. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. Ann Oncol 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
23. Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A. et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. Ann Oncol 2014;25(7):1333–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu096
24. Zhang L., Lu S., Feng J. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). Ann Oncol 2018;29(2):452–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx698
25. Navari R.M., Bonizzoni E. NEPA (netupitant/palonosetron) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy who experienced breakthrough CINV in cycle 1 of chemotherapy: a phase II clinical trial. Cancer Med 2025;14(7):e70549. DOI: 10.1002/cam4.70549
26. Molassiotis A., Jordan K., Karthaus M. et al. Personalised antiemetic prophylaxis with NEPA for patients at high risk of chemotherapy-induced nausea and vomiting receiving moderately emetogenic chemotherapy: results from the randomised, multinational MyRisk trial. Ann Oncol 2026;37(2):260–70. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.017
27. Botteman M., Nickel K., Corman S. et al. Cost-effectiveness of a fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA) relative to aprepitant plus granisetron (APR + GRAN) for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a trial-based analysis. Support Care Cancer 2020;28(2):857–66. DOI: 10.1007/s00520-019-04824-y

ORCID автора / ORCID of author

А.А. Иванов / A.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-6091-0848>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.04.2026. Принята к публикации: 08.06.2026. Опубликовано онлайн: 20.08.2026.

Article submitted: 27.04.2026. Accepted for publication: 08.06.2026. Published online: 20.08.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-24-32>

Робот-ассистированная забрюшинная лимфаденэктомия при герминогенной опухоли яичка IIA–IIB стадий

Э.М. Мамижев¹, Р.В. Орлова¹, Д.И. Румянцева², Р.А. Меликов¹, Н.Ф. Кротов³, П.М. Горлин³, А.К. Носов³¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, 56;²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 190103 Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 154;³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68**Контакты:** Эльдар Мухамедович Мамижев tamijev@mail.ru

Введение. На протяжении долгого времени открытая забрюшинная лимфаденэктомия оставалась «золотым стандартом» лечения герминогенных опухолей яичка. Малоинвазивный подход с использованием эндовидеотехнологий позволил решить ряд задач, связанных со снижением операционных рисков для пациента и периоперационной нагрузки для операционной бригады. За счет широкого распространения роботизированной хирургии в урологии робот-ассистированная забрюшинная лимфаденэктомия (РА-ЗЛАЭ) стала набирать популярность с момента внедрения. Однако в отечественной практике до сих пор отсутствуют опубликованные данные касательно обсуждаемой техники.

Цель исследования — изучить результаты РА-ЗЛАЭ у пациентов с герминогенными опухолями яичка IIA–IIB стадий.

Материалы и методы. На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с июня 2022 г. по май 2025 г. выполнено 70 РА-ЗЛАЭ. Показанием к РА-ЗЛАЭ служили герминогенные опухоли яичка IIA–IIB стадий; резидуальная опухоль забрюшинного пространства до начала системной химиотерапии <4 см в диаметре либо визуализируемые забрюшинные лимфатические узлы до 2 см у пациентов, которым не проводили полихимиотерапию; нормальные уровни сывороточных опухолевых маркеров (α-фетопroteина, β-хорионического гонадотропина человека, лактатдегидрогеназы). Операции проводили с использованием хирургической робот-ассистированной системы da Vinci Xi. Все пациенты пролечены согласно программе ранней реабилитации по системе ERAS (Enhanced Recovery After Surgery, ускоренное восстановление после операции). Выполнена оценка лимфатических узлов, факторов риска герминогенной опухоли яичка, интра- и послеоперационных показателей. Также проведена оценка функциональных результатов.

Результаты. Среднее количество лимфатических узлов составило 30 ± 12 ; средняя продолжительность операции 209 ± 62 мин; медиана объема интраоперационной кровопотери 100 мл; средняя продолжительность пребывания в стационаре 9 ± 3 сут. Ни в одном случае периоперационной трансфузии не потребовалось. В послеоперационном периоде возникли 16 ранних осложнений, поздних осложнений не зарегистрировано. По результатам гистологического исследования у 25 (35,7 %) пациентов выявлен некроз, у 3 (4,3 %) — фиброз, у 4 (5,7 %) — зрелая тератома, у 4 (5,7 %) — жизнеспособная опухоль. Медиана времени послеоперационного наблюдения составила 14,8 мес. Антеградная эякуляция достигнута у 32,9 % пациентов после РА-ЗЛАЭ. У 1 пациента эякуляторный статус не удалось оценить из-за эректильной дисфункции. Ретроградная эякуляция наблюдалась у 47 (67,1 %) пациентов.

Заключение. РА-ЗЛАЭ обладает значительными преимуществами в сравнении с традиционными подходами, включая меньшую инвазивность, сокращение времени восстановления и снижение риска осложнений. Требуется изучение долгосрочных результатов РА-ЗЛАЭ в виде показателей выживаемости и качества жизни пациентов, а также разработка новых технологий, направленных на повышение эффективности и доступности данного метода.

Ключевые слова: робот-ассистированная хирургия, герминогенная опухоль, забрюшинная лимфаденэктомия, эякуляторная функция

Для цитирования: Мамижев Э.М., Орлова Р.В., Румянцева Д.И. и др. Робот-ассистированная забрюшинная лимфаденэктомия при герминогенной опухоли яичка IIA–IIB стадий. MD-Онко 2026;6(2):24–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-24-32>

Robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection for stage IIA–IIB testicular germ cell tumor

E.M. Mamizhev¹, R.V. Orlova¹, D.I. Rumyantseva², R.A. Melikov¹, N.F. Krotov³, P.M. Gorlin³, A.K. Nosov³¹City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;²Saint Petersburg State University Hospital; 154 Naberezhnaya Reki Fontanki, Saint Petersburg 190103, Russia;³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Eldar Mukhamedovich Mamizhev mamijev@mail.ru

Background. For a long time, open retroperitoneal lymph node dissection remained the gold standard for the treatment of testicular germ cell tumors. A minimally invasive approach using endoscopic technologies made it possible to solve a number of problems reducing surgical risks for the patient and the perioperative burden for the operating team. Due to the widespread use of robotic surgery in urology, robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection (RA-RPLND) has been gaining popularity since its introduction. However, in Russian practice, there are still no published data regarding the discussed technique.

Materials and methods. At the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, a total of 70 RA-RPLND were performed between June 2022 and May 2025. The requirements for RA-RPLND were: testicular germ cell tumors IA–IIA; residual tumor of the retroperitoneal space before the start of systemic chemotherapy <4 cm in diameter or visualized retroperitoneal lymph nodes up to 2 cm in patients who did not undergo polychemotherapy; normal levels of serum tumor markers (α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, lactate dehydrogenase). The operations were performed using the da Vinci Xi robot-assisted surgical system. All patients were treated according to the early rehabilitation program using the ERAS system (Enhanced Recovery After Surgery). Lymph nodes, testicular germ cell tumors risk factors, intra- and postoperative parameters were evaluated. Functional results were also assessed.

Results. Mean number of lymph nodes was 30 ± 12 . Mean operative time was 209 ± 62 minutes, median intraoperative blood loss was 100 mL, and mean hospital stay was 9 ± 3 days. No perioperative transfusion was required. There were 16 early and no late complications in the postoperative period. Histological examination revealed the following: necrosis in 25 (35.7 %) patients, fibrosis in 3 (4.3 %) patients, mature teratoma in 4 (5.7 %) patients, and viable tumor in 4 (5.7 %) patients. The median postoperative follow-up was 14.8 months. Antegrade ejaculation was achieved in 32.9 % of patients after RA-RPLND. In one patient, ejaculatory status could not be assessed due to erectile dysfunction. Retrograde ejaculation was observed in 47 (67.1 %) patients.

Conclusion. RA-RPLND has significant advantages over traditional approaches, including being less invasive, shorter recovery time, and reduced risk of complications. It is necessary to study the long-term results of RA-RPLND in terms of patient survival and quality of life, as well as to develop new technologies aimed at increasing the efficacy and availability of this method.

Keywords: robotic surgical procedure, testicular germ cell tumor, retroperitoneal lymph node dissection, ejaculatory function

For citation: Mamizhev E.M., Orlova R.V., Rumyantseva D.I. et al. Robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection for stage IIA–IIB testicular germ cell tumor. MD-Onco 2026;6(2):24–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-24-32>

Введение

Лечение герминогенных опухолей яичка (ГОЯ) — комплекс мероприятий, включающий такие этапы, как орхифуникулэктомия, платиносодержащая полихимиотерапия (ПХТ), а также удаление резидуальных опухолевых масс забрюшинного пространства, что наиболее актуально при несеминомном варианте заболевания. Выполнение забрюшинной лимфаденэктомии (ЗЛАЭ) сопряжено со значительным повышением общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования и, как следствие, позволяет добиться показателей излечения пациентов с ГОЯ до 97 % случаев. На протяжении долгого времени открытая ЗЛАЭ (О-ЗЛАЭ) оставалась «золотым стандартом» и сопровождалась высокой периоперационной заболеваемостью и пролонгированием сроков госпитализации пациентов независимо от стадии и распространенности опухолевого процесса [1, 2]. Малоинвазивный подход с использованием эндовидеотехнологий в современной хирургии позволил решить ряд задач, связанных со снижением операционных рисков для пациента и периоперационной нагрузки для операционной бригады. В частности, лапароскопическая ЗЛАЭ (ЛС-ЗЛАЭ) у пациентов с ГОЯ, проведенная в крупных специализированных стационарах, характеризуется лучшей переносимостью и более коротким сроком госпитализации без потери в онкологических результатах [3].

Тем не менее при лапароскопической технике зачастую не удается избежать таких осложнений, как ретроградная эякуляция вследствие разделения симпатического сплетения или развитие лимфостаза вплоть до напряженного асцита в ходе разобщения лимфатических протоков. Благодаря широкому распространению роботизированной хирургии в урологии робот-ассистированная ЗЛАЭ (РА-ЗЛАЭ) стала набирать популярность с момента внедрения в 2006 г. P. Davol и соавт. [4]. Роботическая техника, помимо минимизации рисков со стороны характерных для открытых вмешательств осложнений, способствует осуществлению нервосберегающих и модифицированных методик ЗЛАЭ за счет более деликатной работы с тканями. Однако в отечественной практике до сих пор отсутствуют опубликованные данные касательно обсуждаемой техники.

Цель исследования — изучить результаты РА-ЗЛАЭ у пациентов с ГОЯ IIA–IIB стадий.

Материалы и методы

Нами проведен проспективный анализ баз данных пациентов с ГОЯ IIA–IIB стадий, получивших оперативное лечение на базе онкоурологического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. В период с июня 2022 г. по май 2025 г. выполнено 70 РА-ЗЛАЭ: 20 (28,6 %) — с семиномой, 50 (71,4 %) — с несеминомной опухолью. После орхифуникулэктомии 39 (55,7 %) пациентов

получили системное ПХТ-лечение: 3 цикла по схеме ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин), из них 6 (15,4 %) – с семиномой и 33 (84,6 %) – с несеминомой; 31 (44,3 %) пациентам выполнена РА-ЗЛАЭ без системной химиотерапии, из них 14 (45,2 %) – с семиномой и 17 (54,8 %) – с несеминомой.

Наличие резидуальных опухолевых масс после химиотерапии оценивали с помощью компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и малого таза с выполнением 3D-реконструкции брюшной полости и картированием зон лимфодиссекции для оценки наличия сосудистых аномалий и объема распространения опухолевых масс.

В настоящее исследование включены только пациенты, подходящие для выполнения РА-ЗЛАЭ и соответствующие следующим критериям:

- ГОЯ IIА–IIВ стадий;
- резидуальная опухоль забрюшинного пространства до начала системной химиотерапии <4 см в диаметре;
- визуализируемые забрюшинные (паракавадные, аортокавадные, парааортальные) лимфатические узлы до 2 см у пациентов, которым не проводили ПХТ;
- нормальные уровни сывороточных опухолевых маркеров (α -фетопrotein <7 МЕ/мл; β -хорионический гонадотропин человека <5 МЕ/л; лактатдегидрогеназа 125,0–220,0 Ед/л).

Предоперационная подготовка

Подготовка пациента к забрюшинной лимфаденэктомии играет важную роль не только в успешном проведении операции, но и в послеоперационной реабилитации, а также онкологических результатах. На этом этапе проводят тщательное обследование, которое включает лабораторные анализы и визуализационные исследования, такие как 3D-визуализация снимков, сделанных с помощью компьютерной томографии, которые необходимы для оценки размеров и локализации лимфатических узлов. Кроме того, осуществляют предоперационную консультацию, в ходе которой пациенту разъясняют детали процедуры, возможные риски и ожидаемые результаты. Подробно обсуждают раннее восстановление по системе ERAS (Enhanced Recovery After Surgery, ускоренное восстановление после операции), а также соблюдение высокобелковой диеты до и после хирургического лечения. Этот процесс является, на наш взгляд, наиболее важным для минимизации осложнений и оптимизации исходов лечения.

По мере накопления опыта отмечено, что пациенты, страдающие ГОЯ, чаще имеют сосудистые аномалии (дополнительная артерия/вена, аномальное расположение артерии/вены) по сравнению с пациентами, страдающими другими заболеваниями. Данный опыт позволил минимизировать риски интраоперационных кровотечений.

Хирургическая техника

Все операции выполнены хирургом с большим опытом лапароскопической и роботизированной хирургии. Во всех случаях использовали трансперитонеальный доступ. Операции проводили с использованием хирургической робот-ассистированной системы da Vinci Xi.

Пациентов размещали на операционном столе в положении лежа на спине с разведенными в стороны прямыми ногами. Порты располагали линейно под небольшим углом, чтобы освободить место для ассистента в левом нижнем квадранте. Порт для камеры и правый порт для робота-манипулятора располагали по обе стороны от медиальных пупочных связок. Порты устанавливали на расстоянии примерно 6–7 см друг от друга, чтобы обеспечить свободу передвижения и избежать конфликтов (рис. 1). Рабочую консоль пристыковывали с правой стороны и после создания экспозиции использовали объектив 0°. Для полноценного билатерального доступа с помощью системы da Vinci Xi конфигурация линейного порта не наклонена, а расположена под прямым углом к средней линии, чтобы обеспечить доступ как к правому, так и к левому дистальным отделам мочеточников. Далее пациентов переводили в положение Тренделенбурга. Расположение операционной бригады указано на схеме (рис. 2).

Мы считаем, что роботическая техника не предполагает принципиальных различий в этапах лимфодиссекции, но позволяет в более короткие сроки осуществить доступ к ретрокавадной узловой ткани, также входящей в объем лимфодиссекции. Таким образом, объем оперативного вмешательства при РА-ЗЛАЭ совпадает с лимфодиссекцией при ЛС-ЗЛАЭ. Анатоми-



Рис. 1. Расположение портов при робот-ассистированной забрюшинной лимфаденэктомии

Fig. 1. Port locations for robot-assisted retroperitoneal lymphadenectomy

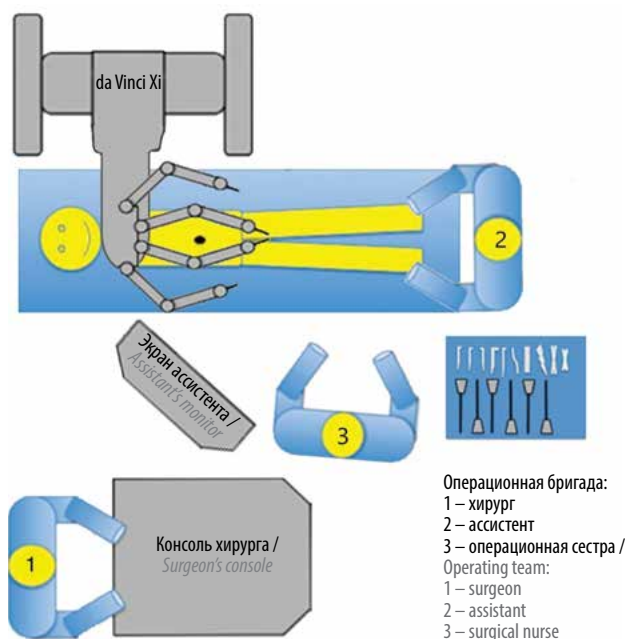


Рис. 2. Расположение операционной бригады при робот-ассистированной забрюшинной лимфаденэктомии

Fig. 2. Location of the operating team for robot-assisted retroperitoneal lymphadenectomy

ческими границами зоны операции выступают мочеточники, почечные сосуды и область бифуркации общих подвздошных сосудов.

Правосторонний и левосторонний модифицированный шаблон РА-ЗЛАЭ выполняли у пациентов с соответствующей стороной поражения яичка, которым не проводили системную химиотерапию. Пациентам с проведенной ПХТ выполняли тотальную ЗЛАЭ.

Правосторонний модифицированный этап диссекции начинают с полной мобилизации правых отделов толстой и двенадцатиперстной кишки, обнажая забрюшинное пространство и магистральные сосуды. Как упоминалось ранее, почечная ножка устанавливает верхнюю границу диссекции, тогда как нижняя брыжеечная артерия является нижней границей медиально. Граница в нижнелатеральном направлении – пересечение мочеточника с правой общей подвздошной артерией. Технику последовательного разделения и вращения нижней полой вены используют для удаления ретрокавальной узловой ткани, которая включает лимфатические узлы кзади от поясничных сосудов.

При левостороннем модифицированном этапе мобилизуют нисходящую кишку от селезеночного изгиба к подвздошным сосудам и медиально, чтобы окончательно обнажить всю поверхность аорты. Диссекцию парааортальных лимфатических узлов начинают у ворот почки и продолжают до места пересечения левого мочеточника с общей подвздошной артерией. Преаортальные и интераортакавальные узлы иссекают от во-

рот почки до нижней брыжеечной артерии, которую сохраняют.

Расширенную двустороннюю лимфаденэктомию выполняли у пациентов после индукционной ПХТ аналогично общему объему стандартных шаблонов, включая межаортакавальную, прекавальную, паракавальную и ретрокавальную диссекцию, а также преаортальную, парааортальную и ретроаортальную диссекцию лимфатической ткани с границами от уровня подвздошных сосудов дистально, правый и левые мочеточники латерально и почечные сосуды проксимально.

Послеоперационное ведение пациентов

Все пациенты пролечены согласно программе ранней реабилитации по системе ERAS.

Для минимизации лимфореи интраоперационные дренажи не устанавливали ни одному пациенту. Как до, так и после операции все пациенты придерживались высокобелковой диеты. Наличие хилезного асцита после операции устанавливали по данным 1 метода визуализации или их сочетания: клиническая картина, ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Дренаж в брюшную полость устанавливали при появлении напряженного хилезного асцита под ультразвуковым контролем. При неэффективности консервативной терапии и сохранении стойкой лимфореи >900 мл/сут пациентам выполнена интранодальная паховая лимфангиография под контролем плоскодетекторной компьютерной томографии.

Оценку ретроградной эякуляции проводили при контрольном осмотре пациента.

Анализ данных

Собранные данные проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS v.26.0. Описательная статистика была предоставлена для демографических данных, клинических характеристик, интраоперационных и послеоперационных параметров. Количественные переменные описывали с использованием медианы и межквартильного размаха или среднего и стандартного отклонения, тогда как дискретные или качественные переменные – с использованием частоты и пропорции.

Результаты

Характеристика пациентов и первичной опухоли

Исходные характеристики 70 включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 34 (19–44) года (семинома – 33 (25–35) года, несеминома – 35 (19–44) лет) со средним индексом массы тела 26 (19,3–41,7) кг/м² (семинома – 24,5 кг/м²; несеминома – 26,3 кг/м²). Распределение по стадиям до начала лечения: ПА – 44 (62,9 %) пациента (семинома – 17 (38,6 %); несеминома – 27 (61,4 %));

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Показатель Parameter	РА-ЗЛАЭ с семиномой (n = 20) RA-RPLND with seminoma (n = 20)	РА-ЗЛАЭ с несемино- мой (n = 50) RA-RPLND with non- seminoma (n = 50)	Всего (n = 70) Total (n = 70)
Медиана возраста (межквартильный размах), лет Median age (interquartile range), years	33 (25–35)	35 (19–44)	34 (19–44)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	24,5	26,3	26 (19,3–41,7)
Стадия, n: Stage, n:			
IIA	17	27	44
IIIB	3	23	26
Размер лимфатических узлов до лечения, n (%): Lymph node size prior to treatment, n (%):			
<1 см <1 cm	6 (30,0)	10 (20,0)	16 (22,8)
>1 и <2 см >1 and <2 cm	6 (30,0)	21 (42,0)	27 (38,6)
>2 и <4 см >2 and <4 cm	8 (40,0)	15 (30,0)	23 (32,9)
>4 см >4 cm	—	4 (8,0)	4 (5,7)
Размер лимфатических узлов после полихимио- терапии, n (%): Lymph node size after polychemotherapy, n (%):			
без изменений no change	4 (66,7)	9 (27,3)	13 (33,3)
уменьшение на 30 % decreased by 30 %	—	18 (54,6)	18 (46,2)
увеличение на 30 % increased by 30 %	2 (33,3)	6 (18,1)	8 (20,5)
Сторона поражения, n (%): Affected side, n (%):			
слева (парааортально) left (para-aortic)	7 (35,0)	4 (8,0)	11 (15,7)
справа (паракавально) right (paracaval)	9 (45,0)	5 (10,0)	14 (20,0)
билатерально bilateral	4 (20,0)	41 (82,0)	45 (64,3)
Лимфоваскулярная инвазия, n (%) Lymphovascular invasion, n (%)	11 (55,0)	21 (42,0)	32 (45,7)

Примечание. Здесь и в табл. 2: РА-ЗЛАЭ — робот-ассистированная забрюшинная лимфаденэктомия.
Note. Here and in table 2: RA-RPLND — robot-assisted retroperitoneal lymphadenectomy.

IIIB — 26 (37,1 %) пациентов (семинома — 3 (11,5 %); несеминома — 23 (88,5 %)).

Средний размер опухоли на момент первичной диагностики составил 15 (7–23) мм. По результатам гистологии первичной опухоли выявлена лимфоваскулярная инвазия у 32 (45,7 %) пациентов (семинома — 11 (34,4 %); несеминома — 21 (65,6 %)).

Хирургические результаты

Среднее время операции составило 209 ± 62 мин; медиана объема интраоперационной предполагаемой кровопотери — 100 (50–200) мл; средняя продолжительность пребывания в стационаре — 9 ± 3 сут.

При оценке интраоперационных осложнений объемом кровопотери >500 мл выявлен у 2 (2,86 %) пациентов. Ни в одном случае не потребовалось выполнение конверсии. Ни в одном случае периоперационной трансфузии не потребовалось. В послеоперационном периоде возникли 16 ранних осложнений (в течение 30 дней после операции); поздних 90-дневных осложнений не зарегистрировано. Оба ранних осложнения классифицированы по Clavien–Dindo (табл. 2).

Онкологические и функциональные результаты

Среднее количество лимфатических узлов, выявленное в ходе РА-ЗЛАЭ, — 30 ± 12. По результатам

Таблица 2. Интра- и послеоперационные исходы

Table 2. Intra- and postoperative outcomes

Показатель Parameter	РА-ЗЛАЭ с семиномой (n = 20) RA-RPLND with seminoma (n = 20)	РА-ЗЛАЭ с несеминомой (n = 50) RA-RPLND with non-seminoma (n = 50)	Всего (n = 70) Total (n = 70)
Средняя продолжительность операции, мин Mean operative time, min	195 ± 64	214 ± 61	209 ± 62
Медиана объема кровопотери, мл Median blood loss volume, mL	100 (50–175)	100 (50–200)	100 (50–200)
Средний срок госпитализации, сут Mean hospital stay, days	9 ± 2	9 ± 4	9 ± 3
Послеоперационные показатели Postoperative parameters			
Дренаживание плевральной полости, n (%) Pleural drain, n (%)	1 (5,0)	—	1 (1,4)
Хилезный напряженный асцит, n (%) Chylous ascites, n (%)	—	4 (8,0)	4 (5,7)
Жидкость в животе до 300 мл, n (%) Abdominal fluid up to 300 mL, n (%)	—	6 (12,0)	6 (8,6)
Кровотечение на 10-е сутки, n (%) Bleeding at day 10, n (%)	—	1 (2,0)	1 (1,4)
Количество лимфатических узлов Number of lymph nodes	25 ± 10	31 ± 13	30 ± 12
Гистологическое заключение, n (%) Histological findings, n (%)			
Некроз Necrosis	7 (35,0)	18 (36,0)	25 (35,7)
Фиброз Fibrosis	1 (5,0)	2 (4,0)	3 (4,3)
Зрелая тератома Mature teratoma	—	4 (8,0)	4 (5,7)
Жизнеспособная опухоль Viable tumor	3 (15,0)	1 (2,0)	4 (5,7)
Жировая клетчатка с лимфатическими узлами Fatty tissue with lymph nodes	9 (45,0)	25 (50,0)	34 (48,6)
Функциональные результаты, n (%) Functional outcomes, n (%)			
Антеградная эякуляция Antegrade ejaculation	15 (75,0)	8 (16,0)	23 (32,9)
Ретроградная эякуляция Retrograde ejaculation	5 (25,0)	42 (84,0)	47 (67,1)

окончательного гистологического исследования у 25 (35,7 %) пациентов выявлен некроз, у 3 (4,3 %) — фиброз, у 4 (5,7 %) — зрелая тератома, у 4 (5,7 %) — жизнеспособная опухоль.

Медиана времени послеоперационного наблюдения составила 14,80 (0,55–26,30) мес. На момент контрольного осмотра признаков рецидива, прогрессирующего не выявлено ни у одного пациента.

У 31 (44,3 %) пациента РА-ЗЛАЭ выполнена без проведения индукционной химиотерапии: 14 (45,2 %) — с семиномой, 17 (54,8 %) — с несеминозной герминогенной опухолью (эмбриональный рак выявлен в 5 (16 %) случаях).

Антеградная эякуляция достигнута у 23 (32,9 %) пациентов исследуемой группы. У 1 пациента эякуляторный статус не удалось оценить из-за эректильной

дисфункции. Ретроградная эякуляция наблюдалась у 47 (67,1 %) пациентов.

Обсуждение

ЗЛАЭ играет решающую роль в лечении пациентов с ГОЯ при наличии резидуальных опухолевых масс забрюшинного пространства. Однако использование малоинвазивных хирургических технологий остается поводом для дискуссий. Лапаротомный доступ при ЗЛАЭ связан с явными косметическими и функциональными недостатками, а также с весомыми периоперационными рисками. Роботическая техника зарекомендовала себя как безопасная и эффективная альтернатива открытому доступу в лечении желудочно-кишечных, эндокринных, урологических и злокачественных образований мягких тканей [5–7]. Тем не менее в современных клинических рекомендациях использование роботического и лапароскопического доступов в отношении ЗЛАЭ считается спорным [8].

A.C. Calaway и соавт. описали серию из 5 случаев лечения рецидивов после РА-ЗЛАЭ у пациентов с ГОЯ. Авторы отметили низкую степень последующего лечебного контроля, которую связали с низким качеством проведенных роботических операций, а также высокой лечебной нагрузкой на пациентов: 5 мужчин подверглись 12 различным режимам химиотерапии, а 3 перенесли дополнительные оперативные вмешательства. У 3 пациентов развилась значительная токсичность, вызванная цисплатином. Один пациент умер из-за прогрессирования рака яичка после того, как химиотерапия и хирургические методы оказались неэффективными. На основании изложенного выполнение РА-ЗЛАЭ даже при удовлетворительных предоперационных характеристиках пациентов в виде нормализации уровня онкомаркеров после системной терапии и $cN < 2$ требует большого опыта хирурга в подобных операциях в комплексе с компетентной операционной бригадой и должным техническим оснащением стационара [8].

S. Ge и соавт. опубликовали результаты системного метаанализа, отражающего сравнительную характеристику роботической и нероботической ЗЛАЭ. Всего в анализ вошли 862 пациента из 7 исследований крупных специализированных центров. Исследователи заключили, что РА-ЗЛАЭ характеризуется статистически значимо меньшим объемом интраоперационной кровопотери, меньшим числом осложнений и более коротким сроком госпитализации по сравнению с О-ЗЛАЭ ($p < 0,05$), а также отличается большим количеством забранных лимфатических узлов по сравнению с лапароскопическим доступом ($p < 0,05$). Тем не менее РА-ЗЛАЭ, О-ЗЛАЭ и ЛС-ЗЛАЭ имели сходные показатели по времени операции, частоте положительных результатов в лимфатических узлах, рецидивам во время наблюдения и послеоперационным нарушениям эякуляции [7].

Отдельного обсуждения требуют объем выполнения ЗЛАЭ и его влияние на онкологическую радикальность операции. При ГОЯ большее количество взятых в ходе ЗЛАЭ лимфатических узлов связано с увеличением вероятности pN^+ и прогнозированием рецидива заболевания [9–11]. Таким образом, количество удаленных лимфатических узлов выступает суррогатным маркером качества ЗЛАЭ [12]. На этот маркер влияют анатомические границы диссекции, конституция пациента, хирургическая маркировка операционного материала и патоморфологическая обработка [13, 14]. S.M.V. Schermerhorn и соавт. проанализировали результаты 121 РА-ЗЛАЭ, выполненной 4 хирургами, и заключили, что при роботическом доступе количество лимфатических узлов, выявляемых в ходе патоморфологического исследования, главным образом зависит от индивидуальной работы хирурга [15]. J. Lin и соавт. опубликовали результаты исследования с участием 47 пациентов, подвергнутых О-ЗЛАЭ ($n = 7$), ЛС-ЗЛАЭ ($n = 26$) и РА-ЗЛАЭ ($n = 14$) [16]. Не получено статистически значимой разницы в группах при определении общего количества выявленных лимфатических узлов, однако установлена статистически значимая разница по выявлению pN^+ между ЛС-ЗЛАЭ и О-ЗЛАЭ ($p < 0,05$) в пользу последней.

Средний возраст пациентов, страдающих ГОЯ, как правило, не превышает и 40 лет, и, поскольку с каждым годом все больше внимания уделяется качеству жизни пациентов с онкологическими заболеваниями, крайне важно определить и предупредить неудовлетворенные функциональные потребности пациентов [17–19]. Эякуляторная дисфункция является признанным осложнением ЗЛАЭ и развивается из-за прерывания во время операции симпатических нервных волокон, покрывающих забрюшинные лимфатические узлы [20, 21]. В результате интраоперационной травмы возникают ретроградный поток эякулята в мочевой пузырь, полное отсутствие выброса или продвижения из семявыбрасывающих протоков, известное как анэякуляция, которое проявляется у пациентов в виде уменьшения объема эякулята. Из 58 человек, включенных в исследование C. Conduit и соавт., 33 (57 %) сообщили о дисфункции эякуляции [22].

Таким образом, все больше результатов исследований подтверждают эффективность робот-ассистированного подхода в проведении ЗЛАЭ пациентам с резидуальной опухолью < 4 см до начала системной химиотерапии.

Заключение

Наше исследование результатов лечения пациентов с ГОЯ ПА–ПВ стадий является единственным в отечественной клинической практике и включает одну из наиболее крупных серий РА-ЗЛАЭ в мире. Полученные сведения не противоречат опубликованным данным о РА-ЗЛАЭ из открытых источников и могут

быть сопоставлены со стандартными подходами к хирургическому лечению пациентов с ГОЯ ПА–ПВ стадий.

Наше исследование имеет ряд ограничений в виде короткого срока наблюдения пациентов и одноцентрового характера работы, обусловленных редкостью обсуждаемой патологии и новизной внедряемого роботического доступа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams S.B., McDermott D.W., Winston D. et al. Morbidity of open retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer: contemporary perioperative data. *BJU Int* 2010;105(7):918–21. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08888.x
- Subramanian V.S., Nguyen C.T., Stephenson A.J., Klein E.A. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Oncol* 2010;28(5):504–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.10.026
- Busch J., Magheli A., Erber B. et al. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer – a single center analysis. *BMC Urol* 2012;12:15. DOI: 10.1186/1471-2490-12-15
- Davol P., Sumfest J., Rukstalis D. Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 2006;67(1):199. DOI: 10.1016/j.urology.2005.07.022
- Hays S.B., Corvino G., Lorié B.D. et al. Prince and princesses: the current status of robotic surgery in surgical oncology. *J Surg Oncol* 2024;129(1):164–82. DOI: 10.1002/jso.27536
- Clark C.N., Smith J., Fuchs M.E. et al. Robotic retroperitoneal lymph node dissection for paratesticular rhabdomyosarcoma in adolescents: a case series. *J Robot Surg* 2023;17(6):3045–8. DOI: 10.1007/s11701-023-01735-3
- Ge S., Zeng Z., Li Y. et al. The role of robotic retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2023;109(9):2808–18. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000520
- Calaway A.C., Einhorn L.H., Masterson T.A. et al. Adverse surgical outcomes associated with robotic retroperitoneal lymph node dissection among patients with testicular cancer. *Eur Urol* 2019;76(5):607–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.05.031
- Thompson R.H., Carver B.S., Bosl G.J. et al. Evaluation of lymph node counts in primary retroperitoneal lymph node dissection. *Cancer* 2010;116(22):5243–50. DOI: 10.1002/cncr.25266
- Carver B.S., Cronin A.M., Eggen S. et al. The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Urology* 2010;75(6):1431–35. DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.076
- Nayan M., Jewett M.A., Sweet J. et al. Lymph node yield in primary retroperitoneal lymph node dissection for nonseminoma germ cell tumors. *J Urol* 2015;194(2):386–91. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.100
- Morgan T.M., Barocas D.A., Penson D.F. et al. Lymph node yield at radical cystectomy predicts mortality in node-negative and not node-positive patients. *Urology* 2012;80(3):632–40. DOI: 10.1016/j.urology.2012.03.070
- Bochner B.H., Cho D., Herr H.W. et al. Prospectively packaged lymph node dissections with radical cystectomy: evaluation of node count variability and node mapping. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1286–90. DOI: 10.1097/01.ju.0000137817.56888.d1
- Stein J.P., Penson D.F., Cai J. et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package *versus* en bloc submission for node positive bladder cancer. *J Urol* 2007;177(3):876–82. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.043
- Schermerhorn S.M.V., Christman M.S., Rocco N.R. et al. Learning curve for robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *J Endourol* 2021;35(10):1483–9. DOI: 10.1089/end.2020.0549
- Lin J., Hu Z., Huang S. et al. Comparison of laparoscopic, robotic, and open retroperitoneal lymph node dissection for non-seminomatous germ cell tumor: a single-center retrospective cohort study. *World J Urol* 2023;41(7):1877–83. DOI: 10.1007/s00345-023-04459-z
- Daneshmand S., Cary C., Masterson T. et al. Surgery in early metastatic seminoma: a phase II trial of retroperitoneal lymph node dissection for testicular seminoma with limited retroperitoneal lymphadenopathy. *J Clin Oncol* 2023;41(16):3009–18. DOI: 10.1200/JCO.22.00624
- Nazareth I., Lewin J., King M. Sexual dysfunction after treatment for testicular cancer: a systematic review. *J Psychosom Res* 2001;51(6):735–43. DOI: 10.1016/S0022-3999(01)00282-3
- Revenig L., Leung A., Hsiao W. Ejaculatory physiology and pathophysiology: assessment and treatment in male infertility. *Transl Androl Urol* 2014;3(1):41–9. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.02.02
- sBeyer J., Collette L., Sauvé N. et al. Survival and new prognosticators in metastatic seminoma: results from the IGCCCG-update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1553–62. DOI: 10.1200/JCO.20.03292
- Gillesen S., Sauvé N., Collette L. et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1563–74. DOI: 10.1200/JCO.20.03296
- Conduit C., Hutchinson A.D., Leonard M. et al. An exploration of testicular cancer survivors' experience of ejaculatory dysfunction following retroperitoneal lymph node dissection—a sub-study of the PREPARE clinical trial. *J Cancer Surviv* 2025;19(2):558–67. DOI: 10.1007/s11764-023-01489-9

Вклад авторов

Э.М. Мамижев, Р.В. Орлова, Д.И. Румянцева, Р.А. Меликов, Н.Ф. Кротов, П.М. Горлин, А.К. Носов: разработка концепции исследования, получение и анализ данных, написание, редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

E.M. Mamizhev, R.V. Orlova, D.I. Rumyantseva, R.A. Melikov, N.F. Krotov, P.M. Gorlin, A.K. Nosov: concept development, data collection and analysis, article writing and editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Э.М. Мамижев / E.M. Mamizhev: <https://orcid.org/0000-0001-6883-777X>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Д.И. Румянцева / D.I. Rumyantseva: <https://orcid.org/0000-0002-8067-9150>

А.К. Носов / A.K. Nosov: <https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка № 17/20 из протокола заседания № 3 от 22 марта 2022 г.). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, Всемирной медицинской ассоциации в последней редакции.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the local ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (extract No. 17/20 from the protocol No. 3 dated March 22, 2022). The study was performed in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki, latest edition.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-33-40>

Отказ от биопсии сторожевого лимфатического узла при раннем раке молочной железы: текущее исследование МНИОИ им. П.А. Герцена

Д.Ш. Джабраилова¹, Д.Б. Кодзоева¹, А.Д. Зикирходжаев^{1–3}, К.В. Максимов¹, Ф.Н. Усов⁴,
Э.А. Лисицина¹, Ф.С. Хугаева¹, Н.Н. Волченко¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³Институт профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Джамиля Шпринбековна Джабраилова dr_dzhabrailova@mail.ru

Введение. Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) — стандарт регионарного стадирования при раннем раке молочной железы (РМЖ). Однако результаты современных рандомизированных исследований (SOUND, INSEMA, NAUTILUS) демонстрируют возможность безопасной деэскалации аксиллярной хирургии у определенной группы пациенток с клиническим отсутствием поражения лимфатических узлов (сN0). С учетом низкой частоты метастатического поражения аксиллярных лимфатических узлов и ограниченной чувствительности БСЛУ данная процедура может быть чрезмерной у части пациенток.

Цель исследования — оценить онкологическую безопасность и клиническое влияние отказа от выполнения БСЛУ у пациенток с ранними стадиями РМЖ и клинически интактными аксиллярными лимфатическими узлами, а также определить подходы к оптимизации адъювантной терапии в данной когорте.

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное pop-inferiority исследование на базе МНИОИ им. П.А. Герцена. Пациентки с ранним РМЖ (сTis–сT2, сN0) рандомизированы в соотношении 1:1 в группы с БСЛУ и без нее. У пациенток с сTis–2 стадиями дополнительно выполняли интраоперационную тонкоигольную аспирационную биопсию сторожевого лимфатического узла по веерной методике. Первичная конечная точка — безрецидивная выживаемость. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, выживаемость без отдаленного метастазирования, частоту локорегионарных и аксиллярных рецидивов, а также показатели качества жизни.

Результаты. В предварительный анализ включена 151 пациентка. В группе сT1a–b без БСЛУ метастатического поражения лимфатических узлов не выявлено. В контрольной группе с БСЛУ метастазы обнаружены у 12,5 % пациенток, при этом во всех случаях поражение ограничивалось не более чем 1 лимфатическим узлом. В когорте сTis–2 частота метастатического поражения составила 16,5 %. Результаты интраоперационной тонкоигольной аспирационной биопсии сторожевого лимфатического узла продемонстрировали чувствительность 57,1 %, специфичность 100 %, положительную прогностическую ценность 100 % и отрицательную прогностическую ценность 92,8 %. В исследуемой популяции преобладали благоприятные биологические подтипы опухоли (люминальные формы) и низкая/умеренная степень злокачественности.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют о потенциальной онкологической безопасности отказа от БСЛУ у строго отобранных пациенток с ранним РМЖ и клиническим статусом сN0. Ключевым условием является тщательная предоперационная оценка регионарных лимфатических узлов с использованием методов визуализации. Необходимы дальнейший набор пациенток и длительное наблюдение для окончательной оценки отдаленных онкологических исходов и уточнения критериев деэскалации аксиллярной хирургии.

Ключевые слова: рак молочной железы, отказ от биопсии сторожевого лимфатического узла, деэскалация, интраоперационная тонкоигольная биопсия сторожевого лимфатического узла

Для цитирования: Джабраилова Д.Ш., Кодзоева Д.Б., Зикирходжаев А.Д. и др. Отказ от биопсии сторожевого лимфатического узла при раннем раке молочной железы: текущее исследование МНИОИ им. П.А. Герцена. MD-ONCO 2026;6(2):33–40.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-33-40>

Omission of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ongoing trial at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

D.Sh. Dzhabrailova¹, D.B. Kodzoeva¹, A.D. Zikiryakhodzhaev^{1–3}, K.V. Maksimov¹, F.N. Usov⁴, E.A. Lisitsina¹, F.S. Khugaeva¹, N.N. Volchenko¹

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Djamilya Shrinbekovna Dzhabrailova dr_dzhabrailova@mail.ru

Background. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the standard of regional staging in early-stage breast cancer (BC). However, contemporary randomized trials (SOUND, INSEMA, NAUTILUS) demonstrate the feasibility of safe axillary surgical de-escalation in a defined subset of patients with clinically node-negative (cN0) disease. Given the low rate of axillary lymph node metastases and the limited sensitivity of SLNB, this procedure may represent overtreatment in a proportion of patients.

Aim. To evaluate the oncological safety and clinical impact of SLNB omission in patients with early-stage breast cancer and clinically intact axillary lymph nodes, and to define approaches to adjuvant therapy optimization in this cohort.

Materials and methods. A prospective randomized non-inferiority trial is being conducted at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. Patients with early-stage BC (cTis–cT2, cN0) were randomized 1:1 to SLNB or SLNB omission. In patients with cT1c–T2 disease, intraoperative fine-needle aspiration biopsy of the sentinel lymph node was additionally performed using a fan-shaped technique. The primary endpoint is disease-free survival. Secondary endpoints include overall survival, distant metastasis-free survival, locoregional and axillary recurrence rates, and quality-of-life characteristics.

Results. The preliminary analysis included 151 patients. In the cT1a–b cohort assigned to SLNB omission, no lymph node metastases were identified. In the SLNB control group, metastases were detected in 12.5 % of patients, with involvement limited to no more than one lymph node in all cases. In the cT1c–T2 cohort, the metastatic involvement rate was 16.5 %. Intraoperative fine-needle aspiration biopsy of the sentinel lymph node demonstrated a sensitivity of 57.1 %, specificity of 100 %, positive predictive value of 100 %, and negative predictive value of 92.8 %. Favorable biological subtypes (luminal tumors) and low-to-intermediate histological grades predominated in the study population.

Conclusion. Preliminary findings suggest potential oncological safety of SLNB omission in carefully selected patients with early-stage breast cancer and cN0 status. Rigorous preoperative axillary assessment using imaging modalities is a prerequisite. Further patient recruitment and extended follow-up are required to enable definitive evaluation of long-term oncological outcomes and to refine criteria for axillary surgical de-escalation.

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node biopsy omission, de-escalation, intraoperative fine-needle aspiration of the sentinel lymph node

For citation: Dzhabrailova D.Sh., Kodzoeva D.B., Zikiryakhodzhaev A.D. et al. Omission of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ongoing trial at the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. MD-Onco 2026;6(2):33–40. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-33-40>

Введение

Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) — стандартная процедура для регионарного стадирования при раннем раке молочной железы (РМЖ), играющая важную роль в определении прогноза у пациенток и выборе адъювантной терапии [1]. Тем не менее растущее количество научных данных указывает на то, что у отдельно отобранной группы пациенток от этой процедуры можно отказаться [2].

Результаты недавних исследований (SOUND, INSEMA, NAUTILUS) поставили вопрос о необходимости выполнения БСЛУ у пациенток с ранним РМЖ и благоприятными прогностическими признаками. У таких пациенток метастазы в сторожевом лимфатическом узле (СЛУ) выявляют примерно в 13–14 % случаев (в исследовании SOUND — 13,7 %) [3]. При этом методика БСЛУ не обладает 100 % чувствительностью:

согласно данным метаанализа S. Pesek и соавт., у 9306 пациенток частота ложноотрицательных результатов составила около 7–9 % [4]. Таким образом, примерно у каждой 10–20-й пациентки метастазы в лимфатических узлах могут быть пропущены даже при выполнении БСЛУ. С учетом низкой частоты поражения аксиллярных лимфатических узлов у пациенток с ранними стадиями РМЖ и минимальной клинической значимости отрицательного аксиллярного статуса данная процедура может быть чрезмерной и приводить к ранним и поздним послеоперационным осложнениям, которых можно избежать [5, 6].

Результаты исследований по отказу от аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) у пациенток с метастазами в СЛУ (ACOSOG Z0011) показали отличные результаты локального и системного контроля, несмотря на высокий риск поражения несторожевых лимфатических узлов [7].

Впоследствии инициирован ряд исследований для определения влияния отказа от БСЛУ на отдаленные результаты терапии пациенток с ранними стадиями РМЖ. Результаты исследований SOUND и INSEMA показали превосходный контроль при 5-летнем наблюдении пациенток без клинически и инструментально подтвержденного поражения аксиллярных лимфатических узлов при отказе от БСЛУ [3, 8]. I. Varco и соавт. оценили эффективность цитологического исследования после интраоперационной тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) СЛУ по сравнению с его удалением с последующим гистологическим исследованием; в отношении выявления пациенток, которые получают преимущество от выполнения АЛД, авторы достигли 100 % чувствительности и 100 % отрицательной прогностической ценности [9].

Цель исследования — оценка безопасности и клинического влияния отказа от БСЛУ у пациенток с ранними стадиями РМЖ и клиническим отсутствием поражения аксиллярных лимфатических узлов в российской популяции, а также оптимизация отказа от БСЛУ в контексте выбора адъювантной терапии.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное non-inferiority исследование. Рандомизацию осуществляли в соотношении 1:1 методом компьютерной генерации случайных чисел с применением блочной рандомизации (размер блока 4). Стратификационные факторы: клиническая стадия опухоли (cTis/cT1a–b/cT1c–T2), молекулярный биологический подтип (люминальный

HER2[−]/HER2⁺/тройной негативный) и планируемый объем хирургического вмешательства (органосохраняющая операция/мастэктомия). Методология стратификации соответствует подходам, применявшимся в ключевых исследованиях по аксиллярной деэскалации [3, 8]. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Конечные точки:

- первичная конечная точка — безрецидивная выживаемость;
- вторичные конечные точки: общая выживаемость, выживаемость без отдаленного метастазирования, частота локорегионарных и аксиллярных рецидивов, оценка качества жизни.

Набор пациентов осуществляли на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена. В группе пациенток с cT1c–2 выполняли интраоперационную ТАБ СЛУ, определяемого стандартными методами (радиоизотопный, флуоресцентное картирование). Интраоперационная ТАБ представляет собой верную пункцию лимфатического узла *in vivo* с последующим удалением или без него.

Критерии включения:

- возраст ≥18 лет;
- ранний РМЖ (cTis (протоковая карцинома *in situ* (DCIS)), cT1–2, cN0) вне зависимости от молекулярного подтипа;
- степени злокачественности G1–G2;
- на 1-м этапе показано хирургическое лечение;
- размер опухоли <3 см по данным клинко-инструментального обследования;

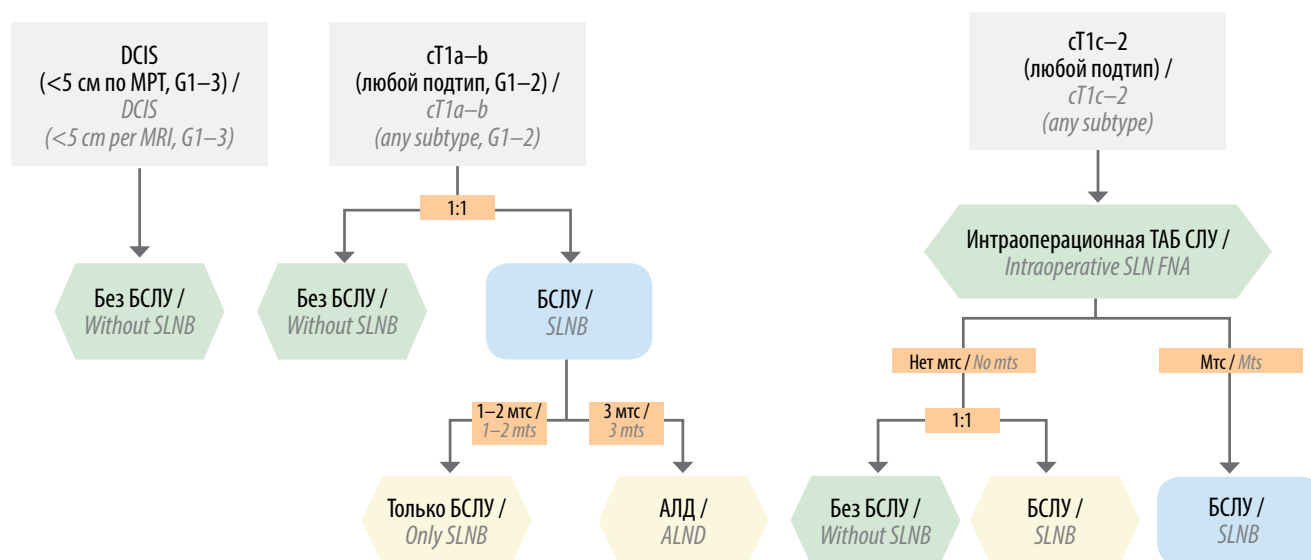


Рис. 1. Алгоритм включения пациенток в исследование при разных исходных cT-стадиях. DCIS — протоковая карцинома *in situ*; МРТ — магнитно-резонансная томография; БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла; мтс — метастаз; АЛД — аксиллярная лимфодиссекция; ТАБ — тонкоигльная аспирационная биопсия; СЛУ — сторожевой лимфатический узел

Fig. 1. Algorithm of inclusion of patients with varying initial cT stages in the study. DCIS — ductal carcinoma *in situ*; MRI — magnetic resonance imaging; SLNB — sentinel lymph node biopsy; mts — metastasis; ALND — axillary lymph node dissection; FNA — fine needle aspiration; SLN — sentinel lymph node

- площадь поражения при DCIS ≤ 5 см по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочной железы с внутривенным контрастированием;
- ультразвуковое исследование регионарных зон с обязательным выполнением предоперационной ТАБ аксиллярного лимфатического узла;
- интраоперационная ТАБ СЛУ при cT1c–2;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, препятствующих повторному хирургическому вмешательству и/или лучевой терапии;
- радикальный характер проведенного оперативного вмешательства (R0).

Таблица 1. Характеристики пациенток

Table 1. Characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Без БСЛУ (cT1a–b; n = 22) Without SLNB (cT1a–b; n = 22)	БСЛУ (cT1a–b; n = 24) With SLNB (cT1a–b; n = 24)	ТАБ СЛУ (cT1c–2; n = 91) With SLN FNA (cT1c–2; n = 91)	Без БСЛУ (DCIS; n = 14) Without SLNB (DCIS; n = 14)
Средний возраст, лет Mean age, years	63,1	58	51,8	50,6
Подтип, n (%): Subtype, n (%):				
люминальный А luminal A	12 (54,5)	11 (45,83)	31 (34,1)	ER ⁺ : 11 (78,6); ER [–] : 3 (21,4)
люминальный В HER2 [–] luminal B HER2 [–]	10 (45,5)	7 (29,17)	52 (57,1)	
люминальный В HER2 ⁺ luminal B HER2 ⁺	0	1 (4,17)	4 (4,4)	
нелюминальный HER2 ⁺ non-luminal HER2 ⁺	0	2 (8,33)	0	
тройной негативный triple negative	0	3 (12,50)	4 (4,4)	
Степень, n (%): Grade, n (%):				
G1	7 (33,3)	6 (25,0)	10 (11,0)	2 (14,3)
G2	14 (66,7)	14 (58,3)	67 (73,6)	7 (50,0)
G3	0	4 (16,7)	14 (15,4)	5 (35,7)
Гистологический подтип, n (%): Histological subtype, n (%):				
протоковый ductal	20 (91)	20 (83,4)	70 (76,9)	14 (100)
дольковый lobular	1 (4,5)	2 (8,3)	7 (7,7)	0
другой other	1 (4,5)	2 (8,3)	14 (15,4)	—
pT, n (%):				
1a	1 (4,5)	2 (8,34)	3 (3,3)	—
1b	19 (86,4)	11 (45,83)	16 (17,6)	
1c	2 (9,1)	11 (45,83)	53 (58,2)	
2	0	0	19 (20,9)	
pN, n (%):				
0	—	21 (87,5)	76 (83,5)	—
1		2 (8,3)	14 (15,4)	
микрометастазы micrometastases		1 (4,2)	1 (1,1)	
Ki-67, n (%):				
≤ 20 %	12 (54,5)	13 (54,17)	31 (34,1)	—
> 20 %	10 (45,5)	11 (45,83)	60 (65,9)	
Вид хирургического вмешательства, n (%): Type of surgical intervention, n (%):				
органосохраняющая операция organ-sparing surgery	22 (100)	20 (83,3)	64 (70,3)	12 (85,7)
мастэктомия mastectomy	0	4 (16,7)	27 (29,7)	2 (14,3)

Примечание. БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла; ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия; СЛУ — сторожевой лимфатический узел; DCIS — протоковая карцинома in situ.

Note. SLNB — sentinel lymph node biopsy; FNA — fine needle aspiration; SLN — sentinel lymph node; DCIS — ductal carcinoma in situ.

Критерии исключения:

- отказ пациентки от участия в исследовании/отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;
- группа высокого риска (большая площадь поражения при DCIS (>5 см по данным МРТ), размер опухоли >3 см при инвазивной карциноме, и/или G3 по данным морфологического исследования);
- мультицентричная/мультифокальная форма РМЖ;
- злокачественные новообразования контралатеральной молочной железы, органов другой локализации;
- признаки поражения аксиллярных лимфатических узлов по данным предоперационного клинорентгено-сонографического обследования.

Результаты

Проведен первичный анализ характеристик пациенток ($n = 151$) (табл. 1). В группу отказа от БСЛУ при DCIS включены 14 пациенток, при T1a–b – 22, в контрольной группе БСЛУ при cT1a–b – 24.

Средний возраст пациенток составил $54,4 \pm 13,6$ года. Пациенток в пременопаузе было больше в группе БСЛУ, однако эта разница статистически незначима (средний возраст 58,0 года vs. 63,1 года; $p = 0,21$).

В группе DCIS без БСЛУ при предоперационной клинорентгено-сонографической оценке средний размер опухоли по данным МРТ составил 23,0 мм, при маммографии – 14,5 мм. При патоморфологической оценке средний размер поражения составил 15,4 мм. Ни в одном случае не произошло послеоперационной конверсии в инвазивный рак. Большинство опухолей представлены гормоночувствительными подтипами (78,6 %).

В группе cT1a–b без БСЛУ у 100 % пациенток установлена клиническая cT1b стадия, при этом средний размер опухоли по клинорентгено-сонографическим данным составил 8,2 мм, а при плановом патоморфоло-

гическом исследовании – 8,0 мм. В данную группу вошли только пациентки с люминальным A (54,5 %) и люминальным B HER2⁺ (45,5 %) подтипами. При предоперационной ТАБ аксиллярного лимфатического узла ни у одной пациентки не выявлено поражения регионарных лимфатических узлов.

В группе cT1a–b с БСЛУ средний размер опухоли при клинорентгено-сонографической оценке составил 8,7 мм, при патоморфологической оценке – 10,0 мм. При срочном интраоперационном исследовании метастаз в СЛУ выявлен у 1 пациентки, она исключена из группы. При плановом патоморфологическом исследовании апгрейд в pT1c стадию произошел у 11 (47,8 %) пациенток. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 2,6, при этом у 2 пациенток обнаружены макromетастазы в СЛУ и у 1 – микromетастаз, не выявленные интраоперационно. Число пораженных лимфатических узлов у каждой пациентки составило не более 1.

В группе интраоперационной ТАБ СЛУ набрана группа пациенток с последующим удалением СЛУ ($n = 91$). Среди них у 65 (71,4 %) пациенток отмечена cT1c стадия, у 26 (28,6 %) – cT2. Средний размер опухоли по данным клинорентгено-сонографического исследования составил 17 мм, по данным патоморфологического исследования – 16,3 мм. Среднее число удаленных СЛУ составило 2,33. При плановом патоморфологическом исследовании метастазы в удаленных лимфатических узлах выявлены у 15 (16,5 %) пациенток, представленные преимущественно макromетастазами (14/15). Среднее число пораженных лимфатических узлов у 1 пациентки составило 1,14.

При оценке диагностической ценности метода интраоперационной ТАБ чувствительность составила 57,1 % (8/14), специфичность – 100 % (77/77), положительная прогностическая ценность – 100 %, отрицательная прогностическая ценность – 92,7 % (табл. 2).

Таблица 2. Результаты сравнения чувствительности, специфичности, положительной (PPV) и отрицательной (NPV) прогностической ценности при сравнении стандартной интраоперационной БСЛУ и ТАБ СЛУ с плановым гистологическим исследованием СЛУ, %

Table 2. Results of comparison of sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values for standard intraoperative SLNB and SLN FNA with elective histological SLN examination, %

Процедура Procedure	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	PPV	NPV
Интраоперационная БСЛУ Intraoperative SLNB	63,2	98,6	92,3	91,0
ТАБ СЛУ SLN FNA	57,1	100	100	92,8

Примечание. БСЛУ – биопсия сторожевого лимфатического узла; ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия; СЛУ – сторожевой лимфатический узел.

Note. SLNB – sentinel lymph node biopsy; FNA – fine needle aspiration; SLN – sentinel lymph node.

Обсуждение

Наши данные дополняют современную тенденцию деэскалации аксиллярной хирургии при раннем РМЖ. В рандомизированном исследовании SOUND у пациентов с размером опухоли ≤ 2 см и отсутствием поражения аксиллярных лимфатических узлов при ультразвуковом исследовании отказ от любого вида оперативного вмешательства в регионарной области не привел к ухудшению онкологических результатов (5-летняя выживаемость без отдаленного метастазирования составила 98,0 % vs. 97,7 %; non-inferiority достигнуто); при этом в контрольной группе с БСЛУ частота обнаружения метастазов в лимфатических узлах достигла 13,7 %. Тем не менее кумулятивная частота аксиллярных рецидивов в группе без БСЛУ составила всего 0,4 % за 5 лет [3].

Параллельно опубликованы результаты исследования INSEMA, в котором 5-летняя выживаемость без инвазивного заболевания в группах с БСЛУ и без нее составила 91,7 и 91,9 %, а общая выживаемость — 96,9 и 98,2 % соответственно [8]. При сопоставимой онкологической безопасности отказа от БСЛУ хирургические осложнения, такие как лимфедема и дисфункция плечевого сустава, встречались значительно реже: лимфедема — приблизительно у 5–7 % пациенток после БСЛУ по сравнению с 20–25 % после АЛД; в исследовании AMAROS частота лимфедемы при 5-летнем наблюдении составила 23 % в группе лимфодиссекции против 11 % в группе лучевой терапии в регионарных зонах [8, 10, 11].

В обоих исследованиях чаще встречались пациентки с благоприятными признаками опухоли: средний возраст в исследовании INSEMA составил 62 года, а в SOUND — 60 лет. Пациентки были преимущественно с гормоночувствительным HER2⁻-заболеванием (95,2 и 93,7 % соответственно), G1 и G2 степеней злокачественности (96,1 и 82,1 % соответственно); всем пациенткам выполняли органосохраняющее лечение [3, 8].

В нашей работе при плановом исследовании метастазы в СЛУ обнаружены у 3 пациенток, что составило 12,5 % (5/24). Эти показатели совпадают с данными исследования SOUND, несмотря на малый объем выборки. Вопрос клинического значения оставленных метастатически пораженных лимфатических узлов в регионарной области остается открытым, однако в некоторых исторических исследованиях частично дан на него ответ. В исследовании ACOSOG Z0011 при выявлении 1–2 метастазов в СЛУ отказ от дальнейшей АЛД не привел к ухудшению 10-летних показателей отдаленной выживаемости [7]. В исследовании AMAROS показана сопоставимость результатов лучевой терапии регионарной области без АЛД с полной лимфодиссекцией; также выявлено, что выполнение только лучевой терапии приводило к меньшей частоте осложнений [10].

Что касается DCIS, в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети v.5.2025 указано на необходимость отказаться от БСЛУ при органосохраняющей операции и выполнять ее только при мастэктомии [12]. Однако риск апгрейда после патоморфологического исследования операционного материала в инвазивный рак остается высоким (10–50 % согласно данным мировой литературы), коррелируя с протяженностью зоны поражения по результатам МРТ [13, 14]. Степень злокачественности влияет на частоту конверсии в инвазивный рак, которая реже всего встречается при низкой степени DCIS, однако при средней и высокой степенях — примерно одинаково. Частота поражения лимфатических узлов при этом достигала около 17 % всех инвазивных конверсий, и также чаще встречалась в группе высокой степени DCIS (63 %) [15]. Таким образом, мы сформулировали 2 критерия безопасного отказа от БСЛУ при DCIS: площадь поражения по данным МРТ < 50 мм и DCIS низкой или средней степени злокачественности.

Только в 1 исследовании оценивали эффективность использования интраоперационной ТАБ СЛУ. I. Varco и соавт. проводили трехуровневый анализ с участием 125 пациенток. При сравнении с патоморфологической картиной чувствительность метода составила 36,4 %, специфичность — 99,0 %, положительная прогностическая ценность — 100 %, отрицательная прогностическая ценность — 87,9 %, что немного ниже, чем в нашем исследовании [9].

Роль лучевой терапии при отказе от БСЛУ остается центральной: в исследованиях SOUND и INSEMA включены пациентки, которым выполнили органосохраняющую операцию, и стандартная практика предполагает выполнение лучевой терапии на резецированную молочную железу после органосохраняющих вмешательств. Обновленные рекомендации ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии) допускают отказ от рутинной БСЛУ в строго отобранных случаях (≥ 50 лет, HR⁺/HER2⁻, G1–2, ≤ 2 см, отсутствие подозрительных лимфатических узлов по данным ультразвукового исследования, выполнение органосохраняющей операции) [16]. Наши данные укрепляют доказательную базу для такого подхода в российской популяции. Для мастэктомии доказательств безопасности отказа от БСЛУ пока недостаточно — руководства не рекомендуют рутинно отказываться от БСЛУ при первичной мастэктомии [12].

Отдельного рассмотрения заслуживают подходы к назначению адъювантной системной терапии у пациенток, которым не выполняли хирургическое стадирование аксиллярной области, — один из ключевых предметов дискуссии после публикации данных SOUND и INSEMA. В исследовании SOUND подходы к системному лечению в обеих группах были сопоставимы: у подавляющего большинства пациенток

(>96 %) с HR⁺-заболеванием основной адъювантного лечения являлась эндокринотерапия, а отказ от аксиллярного стадирования не повлек изменений в тактике системной терапии [3]. Для современного принятия решений об адъювантной химиотерапии у пациенток с люминальным HER2-РМЖ ключевым инструментом служат тесты геномного профилирования. В исследовании TAILORx у пациенток с люминальным HER2⁻-РМЖ, отсутствием поражения лимфатических узлов и значением риска рецидива по Oncotype DX 0–25 баллов эндокринная монотерапия оказалась эквивалентна комбинации химио- и эндокринотерапии [17]. В исследовании RxPONDER установлено, что у постменопаузальных пациенток с люминальным HER2⁻-РМЖ, наличием 1–3 метастазов в лимфатических узлах и риском рецидива ≤25 баллов добавление химиотерапии к эндокринотерапии не увеличивало выживаемость без инвазивного заболевания [18].

Данные результаты подтверждают, что у пациенток с биологическим профилем, характерным для когорт нашего исследования (преимущественно люминальный HER2⁻-подтип, G1–2, cT1), аксиллярный статус не является определяющим фактором при выборе адъювантного системного лечения. В нашем исследовании пациентки без хирургического стадирования аксиллярной области получали адъювантную терапию в соответствии

с клинико-биологическим профилем опухоли — подходом, согласующимся с концепцией исследований SOUND и INSEMA и поддерживаемым обновленными рекомендациями ASCO 2025 [16].

Заключение

Результаты предварительного анализа данных нашего рандомизированного исследования показывают, что у тщательно отобранных пациенток с ранним РМЖ и клиническим отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов отказ от БСЛУ выполним и потенциально онкологически безопасен. В контрольной группе с БСЛУ выявлено 5/24 (20,8 %) поражений СЛУ, при этом у каждой пациентки — не более 1 пораженного лимфатического узла. Ключевыми условиями являются строгое предоперационное исследование регионарных областей (ультразвуковое исследование регионарных зон с обязательной ТАБ подозрительных лимфатических узлов) и принятие решений об адъювантной терапии на основании клинико-диагностического статуса лимфатических узлов и в тех случаях, когда это клинически оправданно. Продолжающийся набор пациенток и наблюдение показателей безрецидивной, общей выживаемости, частоты аксиллярных рецидивов и качества жизни позволят уточнить критерии отказа от БСЛУ и адаптировать их для российской практики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rovera F, Frattini F, Marelli M. et al. Axillary sentinel lymph node biopsy: an overview. *Int J Surg* 2008;6(Suppl 1):S109–12. DOI: 10.1016/j.ijsu.2008.12.008
2. Lucocq J., Baig H., Elder K. et al. Feasibility of the omission of axillary surgery in node-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2025;83:104559. DOI: 10.1016/j.breast.2025.104559
3. Gentilini O.D., Botteri E., Sangalli C. et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes. *JAMA Oncol* 2023;9(11):1557–64. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
4. Pesek S., Ashikaga T., Krag L.E., Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2012;36(9):2239–51. DOI: 10.1007/s00268-012-1623-z
5. Wanis K.N., Mitchell M.P., Giordano S.H. et al. Implications of omitting sentinel lymph node biopsy on adjuvant decision making for patients with small breast cancers. *Cancer* 2025;131(11):e35910. DOI: 10.1002/cncr.35910.
6. Verbelen H., Tjalma W., Meirte J., Gebruers N. Long-term morbidity after a negative sentinel node in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019;28(5). DOI: 10.1111/ecc.13077
7. Giuliano A.E., Ballman K.V., McCall L. et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(10):918–26. DOI: 10.1001/jama.2017.11470
8. Reimer T., Stachs A., Veselinovic K. et al. Axillary surgery in breast cancer — primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med* 2025;392(11):1051–64. DOI: 10.1056/NEJMoa2412063
9. Barco I., Garcia A., Vallejo E. et al. Can intraoperative sentinel node fine-needle aspiration biopsy replace sentinel node biopsy in early-stage breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery? *Clin Transl Oncol* 2025;27(12):4426–9. DOI: 10.1007/s12094-025-03961-7
10. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981–22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303–10. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7
11. DiSipio T., Rye S., Newman B., Hayes S.C. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(6):500–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7
12. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer (version 5.2025). 2025. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (accessed November 10, 2025)
13. Duan C., Du J., Zhu L. et al. The DCIS-IBC guide board on predicting postoperative upgrading in breast ductal carcinoma *in situ*: clinical insights from a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2025;213(1):101–14. DOI: 10.1007/s10549-025-07763-x
14. Miceli R., Gao Y., Qian K., Heller S.L. Predicting upgrade of ductal carcinoma *in situ* to invasive breast cancer at surgery with ultrafast imaging. *Am J Roentgenol* 2023;221(1):34–43. DOI: 10.2214/AJR.22.28698
15. Podoll M.B., Reisenbichler E.S., Roland L. et al. Feasibility of the less is more approach in treating low-risk ductal carcinoma *in situ* diagnosed on core needle biopsy: ten-year review of ductal carcinoma *in situ* upgraded to invasion at surgery. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(9):1120–6. DOI: 10.5858/arpa.2017-0268-OA
16. Park K.U., Somerfield M.R., Anne N. et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2025;43(14):1720–41. DOI: 10.1200/JCO-25-00099

17. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111–21.
DOI: 10.1056/NEJMoa1804710

18. Kalinsky K., Barlow W.E., Gralow J.R. et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336–47.
DOI: 10.1056/NEJMoa2108873

Вклад авторов

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом:

Д.Ш. Джабраилова: разработка концепции исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
Д.Б. Кодзоева: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;
А.Д. Зикиряходжаев: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;
К.В. Максимов: обзор публикаций по теме статьи, техническое редактирование, оформление списка литературы;
Ф.Н. Усов, Н.Н. Волченко: научное редактирование;
Э.А. Лисицина, Ф.С. Хугаева: статистический анализ, научное редактирование.

Authors' contributions

All authors confirm their authorship according to the ICMJE international criteria. The largest contribution is distributed as follows:

D.Sh. Dzhabrailova: concept development, data analysis and interpretation, article writing;
D.B. Kodzoeva: data analysis and interpretation, article writing;
A.D. Zikiryakhodzhaev: concept and design development, scientific editing;
K.V. Maksimov: review of publications on the article topic, technical editing, reference design;
F.N. Usov, N.N. Volchenko: scientific editing;
E.A. Lisitsina, F.S. Khugaeva: statistical analysis, scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ш. Джабраилова / D.Sh. Dzhabrailova: <https://orcid.org/0000-0002-7283-2530>
Д.Б. Кодзоева / D.B. Kodzoeva: <https://orcid.org/0009-0005-4257-3530>
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzhaev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
К.В. Максимов / K.V. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0001-8783-9738>
Ф.Н. Усов / F.N. Usov: <https://orcid.org/0000-0001-9510-1434>
Э.А. Лисицина / E.A. Lisitsina: <https://orcid.org/0000-0003-0870-4857>
Ф.С. Хугаева / F.S. Khugaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9749-0445>
Н.Н. Волченко / N.N. Volchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4873-4455>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 11.05.2026. Принята к публикации: 22.06.2026. Опубликовано онлайн: 20.08.2026.

Article submitted: 11.05.2026. Accepted for publication: 22.06.2026. Published online: 20.08.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-66-89>

Клинические, патоморфологические, молекулярные аспекты менингиом и варианты лечения

А.Ю. Рында^{1, 2}, В.Е. Олюшин¹, Д.М. Ростовцев¹, Ю.М. Забродская^{1, 3}, О.А. Павлов^{2, 4}

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12;

²СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, Литейный пр., 56;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁴ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж

Контакты: Артемий Юрьевич Рында artemii.rynda@mail.ru

Менингиомы — наиболее распространенные первичные внутричерепные опухоли среди взрослого населения: на их долю приходится более 35 % всех опухолей внутричерепной локализации. При этом менингиомы, возникающие у детей, составляют только 0,64 % всех менингиом, а среди внутричерепных опухолей у детей — 1,42–5,00 % случаев. Поскольку риск развития менингиомы резко повышается с возрастом, доля затрат на их лечение для здравоохранения в развитых странах будет продолжать расти по мере старения населения. По сравнению со злокачественными глиальными опухолями менингиомы относительно мало изучены с точки зрения этиологических факторов риска. Менингиомы также могут быть частью наследственных заболеваний. В основном это доброкачественные опухоли, которые можно наблюдать, но предпочтительным методом лечения является полное удаление опухоли, что обеспечивает хорошие результаты. В целом 5-летняя выживаемость для менингиомы grade I, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет более 80 %. Менингиомы, имеющие неоднородную морфологическую картину или расположенные в труднодоступных анатомических областях, представляют собой непростую задачу в лечении и прогнозировании исхода заболевания.

Лучевая терапия часто используется при атипичных, анапластических, рецидивирующих и хирургически недоступных доброкачественных менингиомах. При этом метод, режим, дозы и сроки облучения неокончательны и являются областью активных исследований и клинических испытаний. Не существует универсальных адъювантных химиотерапевтических препаратов, поэтому для потенциальной таргетной терапии изучаются последние достижения в области геномных и эпигеномных исследований менингиом. Достижения в области геномики и молекулярных характеристик менингиом открыли возможности для более подробной классификации, определения течения заболевания, прогноза, а также вероятности возникновения рецидивов.

Настоящий обзор посвящен анализу и обобщению современных данных о менингиомах, их этиологии, молекулярных характеристиках, диагностике, и методах лечения, а также включает данные текущих клинических испытаний.

Ключевые слова: менингиома, молекулярная диагностика, клиничко-патологический аспект, нейроонкология

Для цитирования: Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Клинические, патоморфологические, молекулярные аспекты менингиом и варианты лечения. MD-ONCO 2026;6(2):66–89.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-66-89>

Clinical, pathological and molecular aspects of meningiomas and treatment options

A. Yu. Rynda^{1, 2}, V.E. Olyushin¹, D.M. Rostovtsev¹, Yu.M. Zabrodskaya^{1, 3}, O.A. Pavlov^{2, 4}

¹Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the V.A. Almazov National Medical Research Centre; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia;

²City Mariinsky Hospital; 56 Liteyny Prospekt, Saint Petersburg 191014, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁴Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; lit. Zh, 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia

Contacts: Artemiy Yurevich Rynda artemii.rynda@mail.ru

Meningiomas are the most common primary intracranial tumors in adults, accounting for over 35 % of all intracranial tumors. Moreover, meningiomas occurring in children account for only 0.64 % of all meningiomas, and among intracranial tumors in children, meningiomas account for 1.42–5.00 % of cases. Because the risk of developing meningioma increases significantly with age, the proportion of healthcare costs associated with meningiomas in developed countries will continue to increase as the demographics shift toward an aging population. Compared to malignant glial tumors, meningiomas have been relatively poorly studied in terms of etiologic risk factors. Meningiomas can also be part of hereditary diseases. These tumors are primarily benign and can be observed, but the preferred treatment method is complete tumor resection, which provides good results.

According to the World Health Organization, 5-year survival rate for grade I meningioma is over 80 %. Meningiomas with a heterogeneous morphological picture or located in difficult-to-reach anatomical locations represent a difficult task in terms of treatment and prediction of the outcome. Radiation therapy is often used for atypical, anaplastic, recurrent, and surgically inaccessible benign meningiomas. However, the method, regimen, dose, and timing of radiation therapy remain uncertain and are areas of active research, with clinical trials ongoing. Currently, there are no universal adjuvant chemotherapy agents, so the latest advances in genomic and epigenomic research of meningiomas are being explored for potential targeted therapy. Advances in genomics and molecular characterization of meningiomas have revealed potential for more detailed classification, description of disease progression, prognosis, and estimation of recurrence rates.

This review aims to analyze and summarize current data on meningiomas, their etiology, molecular characteristics, diagnostics, and treatment methods, and lists currently ongoing clinical trials.

Keywords: meningioma, molecular diagnostics, clinical and pathological aspect, neuro-oncology

For citation: Rynda A. Yu., Olyushin V. E., Rostovtsev D. M. et al. Clinical, pathological and molecular aspects of meningiomas and treatment options. MD-Onco 2026;6(2):66–89. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-66-89>

Введение

Менингиомы возникают из клеток паутинной оболочки головного мозга и составляют 37,6 % всех первичных опухолей головного мозга у взрослых, что делает их наиболее распространенным типом внутричерепных опухолей с частотой 8,83 случая на 100 тыс. населения. При этом менингиомы редко встречаются в детском возрасте у обоих полов (0,4–4,7 % случаев) [1–23]. Чаще всего менингиомы диагностируют у лиц старшего возраста (медиана — около 65 лет), как правило вследствие увеличения заболеваемости у данной категории. Также среди взрослого населения менингиомы значительно чаще встречаются у женщин: соотношение 3:1 с увеличением до 9:1 при спинальной локализации [5, 7, 9, 12, 15, 19, 24–37]. Частота диагностического обнаружения менингиом повысилась из-за улучшения возможностей визуализации и старения населения, при этом в одном исследовании показано практически 4-кратное увеличение числа диагностируемых менингиом со 2-й половины XX века. Расчетный пожизненный риск развития менингиомы составляет около 1 % без учета дополнительных факторов [13, 23, 27, 32, 38–47].

Как и у взрослых, у детей менингиомы могут обнаруживаться по всей центральной нервной системе, при этом наиболее распространенными местами локализации являются конвексимальная поверхность (46 % зарегистрированных случаев) и основание черепа (27 %) [2, 7, 9, 15, 18, 28, 48, 49]. У детей чаще встречаются внутрижелудочковые и спинальные менингиомы (10 и 7 % зарегистрированных случаев соответственно). Другие места локализации включают заднюю черепную ямку (7 %), а также в исключительных случаях глазницу, зрительный нерв и обонятельные борозды (<4 %) [7, 11, 28, 34, 35, 50]. Менингиоматоз описан в 15 % за-

регистрированных случаев у детей. Симптомы зависят от локализации опухоли. Вследствие супратенториальной предрасположенности менингиомы у детей проявляются судорожным синдромом и синдромом внутричерепной гипертензии [8, 11, 19, 28, 43].

Тем не менее у детей менингиомы имеют тенденцию к более агрессивному течению. Как правило, такие менингиомы характеризуются вторичным проявлением и чаще встречаются при некоторых ассоциированных наследственных синдромах, таких как нейрофиброматоз 2-го типа (НФ2), а также при более редких заболеваниях (синдром Коуден или синдром Горлина) [6–18, 29–61].

Как и при многих внутричерепных образованиях, симптомы соответствуют местоположению опухоли [24–28, 33, 48–55]. Менингиомы растут медленно и часто не инфильтративны по своей природе, в отличие от глиальных и метастатических опухолей, поэтому симптомы, как правило, коварны в начале. Обычная клиническая симптоматика включает головные боли, вторичные по отношению к повышенному внутричерепному давлению; очаговый неврологический дефицит и судорожный синдром, вызванные масс-эффектом и/или прямым вовлечением опухоли в ткань мозга [34–77]. Менингиомы больших размеров, локализующиеся преимущественно в передней черепной ямке, часто сопровождаются изменениями личности или психического статуса, что, в свою очередь, может приводить к трудностям в дифференциальной диагностике с другими неврологическими заболеваниями. Данные опухоли встречаются и при редких клинических синдромах, таких как синдром Фостера Кеннеди, описанный доктором Робертом Фостером Кеннеди в 1911 г. и вторично проявляющийся при гигантских

ольфакторных менингиомах. Данный синдром клинически проявляется отеком диска зрительного нерва в контралатеральном глазу, ипсилатеральной атрофией зрительного нерва, центральной скотомой в ипсилатеральном глазу и аносмией [26, 28, 39, 42, 53, 56, 58, 78–85].

Понимание патогенеза менингиом обязательно для врачей, поскольку все большее число случайных менингиом обнаруживается вторично по отношению к причине выполнения визуализации [2, 6, 8, 14, 22, 28]. Как упоминалось ранее, менингиомы, как правило, представляют собой медленно растущие опухоли с линейной скоростью роста 2–4 мм/год (для бессимптомных менингиом) [3–8, 11, 13, 22, 28]. В ретроспективном исследовании, в котором случайные менингиомы сопровождалась визуализацией, примерно треть опухолей вообще не росли [2, 7, 9, 15, 18, 28, 49]. Однако из тех, которые росли, почти 25 % увеличивались экспоненциально, что еще больше подчеркивает важность контрольной визуализации у нелеченых пациентов [2–8, 34, 38, 42, 51]. Естественное течение симптоматических, более крупных опухолей, как полагают, представляет собой более агрессивную модель роста, но эти опухоли встречаются не так часто и редко остаются без внимания, поэтому их истинное естественное возникновение плохо изучено [2, 7, 19, 23, 55, 63, 66, 71].

В отличие от других внутричерепных опухолей, расчетная 10-летняя выживаемость (в целом 61,7 %) при злокачественных менингиомах сильно зависит от возраста; 10-летняя относительная выживаемость оценивается примерно в 76,8 % для людей в возрасте 20–44 лет, в то время как для пациентов в возрасте 75 лет и старше — всего 39,5 % [1, 3, 8, 15, 19, 39]. Пациенты со злокачественной менингиомой в области позвоночника имеют более высокую 10-летнюю относительную выживаемость 73,4 % по сравнению с 55,7 % при внутричерепной локализации опухоли [4, 7, 13, 25, 41, 55]. Рецидив менингиом, как и других внутричерепных опухолей, зависит от радикальности оперативного вмешательства и/или объема лучевой (ЛТ) и адъювантной терапии, местоположения и степени злокачественности менингиомы, хотя расположение опухоли и хирургическая резекция могут быть взаимосвязаны [21–59, 65–98]. Что касается различий в частоте рецидивов в зависимости от степени злокачественности опухоли, то 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) при опухолях grade I по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) составляет около 90 % после тотальной резекции, при grade II — в районе 60–90 %, при grade III после тотального удаления опухоли — около 28 %. При этом, несмотря на новые схемы и методы лечения, из-за таких рецидивов у пациентов формируется характерная для менингиом смертность. Так, 10-летняя общая выживаемость (ОВ) находится в районе 53 % у пациентов

с менингиомами grade II и 0–5 % — grade III [2, 7, 9, 30, 36, 52, 73, 96, 99].

Настоящий обзор посвящен анализу и обобщению современных данных о менингиомах, их этиологии, молекулярным характеристикам, диагностике и методам лечения, в том числе новым возможностям терапии, а также включает результаты текущих клинических испытаний.

Этиология менингиом

Клетки менингиомы демонстрируют поразительное сходство с клетками паутинной оболочки, которые являются источниками опухоли. Несмотря на то что менингиома в 95 % случаев имеет доброкачественную патофизиологию, подобно злокачественной опухоли она всегда является результатом клонального разрастания, происходящего из одной клетки, что подтверждается результатами цитогенетических исследований и исследований сравнительной геномной гибридизации [2, 8, 13, 22, 45, 58, 67, 68, 71]. Спорадические менингиомы обычно связаны с одной или несколькими очаговыми хромосомными делециями, а атипичные и злокачественные менингиомы, как правило, имеют множественные изменения числа копий хромосом, соответствующие приобретению мутаций, которые способствуют геномной нестабильности [8, 15, 28, 39, 67].

Потеря гетерозиготности и инактивирующие мутации в гене *NF2* наблюдаются в 60 % спорадических случаев. Мутации зародышевой линии в том же гене приводят к НФ2, аутосомному заболеванию, характеризующемуся возникновением шванном, менингиом и глиом. Мутация часто проявляется как цитогенетически видимая делеция длинного плеча хромосомы 22 (22q12), тормозя функцию гена — супрессора опухолей мерлин. Менингиома в течение жизни возникает более чем у половины пациентов с НФ2, а средний возраст постановки диагноза составляет 30 лет. Риск возникновения менингиомы определяется типом имеющейся мутации. Так, пациенты с укороченной мутацией со сдвигом рамки считывания генома имеют риск раннего начала роста опухоли и высокую опухолевую нагрузку. Подавляющее число опухолей, ассоциированных с НФ2, имеют фиброзный или переходный фенотип, которые являются наиболее распространенными гистопатологическими подтипами менингиом и, как правило, более агрессивны, чем спорадические опухоли [20, 23, 25, 27, 28, 72].

Синдром Горлина, или синдром невоидной базальноклеточной карциномы, — редкое аутосомно-доминантное заболевание с предполагаемой распространенностью от 1/57 000 до 1/256 000, которое поражает мужчин и женщин в равной степени. Синдром имеет характерную особенность в виде инактивации гена *PTCH1* в хромосоме 9q22.3–q31. Также появлению множественных опухолей способствует наличие 2-й мутации

Таблица 1. Семейные синдромы, связанные с менингиомами

Table 1. Familial syndromes associated with meningiomas

Семейный синдром Familial syndrome	Гены Genes	Хромосомный локус Chromosomal locus
Нейрофиброматоз 2-го типа Neurofibromatosis type 2	<i>NF2</i>	22q12
Семейный шванноматоз Familial schwannomatosis	<i>SMARCB1</i>	22q11.23
Множественные спинальные менингиомы Multiple spinal meningiomas	<i>SMARCE1</i>	17q21.2
Синдром предрасположенности к опухолям BAP1 BAP1 tumor predisposition syndrome	<i>BAP1</i>	3p21.1
Синдром Горлина (синдром невоидной базальноклеточной карциномы) Gorlin syndrome (nevroid basal cell carcinoma syndrome)	<i>PTCH1/SUFU</i>	9q22.3/10q24.32
Семейные множественные менингиомы Familial multiple meningiomas	<i>SUFU</i>	10q24.32
Синдром Рубинштейна–Тайби Rubinstein–Taybi syndrome	<i>CREBBP</i>	16p13.3
Болезнь Коуден Cowden disease	<i>PTEN</i>	10q23.31
Синдром Ли–Фраумени Li–Fraumeni syndrome	<i>TP53/CHEK2</i>	17p13.1/22q12.1
Синдром Гарднера Gardner syndrome	<i>APC</i>	5q21–22
Множественная эндокринная неоплазия 1-го типа Multiple endocrine neoplasia type 1	<i>MEN</i>	11q13
Синдром Вернера Werner syndrome	<i>LMNA</i>	1q21.1

гена белка p53. Мутации гена *PTCH1* приводят к гиперчувствительности к радиационно-индуцированному опухолевому образованию. Среди пациентов с наследственными множественными менингиомами также редко встречается миссенс-мутация *SUFU*. Кроме того, у 5 % пациентов с синдромом Горлина при томографии можно обнаружить менингиому [42, 43, 67, 69].

Другой аутосомно-доминантный синдром – синдром Коуден с предрасположенностью к развитию опухолей различных органов и систем, как доброкачественных, так и злокачественных. Для него характерно появление множественных гамартом (эктодермального, мезодермального и энтодермального происхождения). Цитогенетически синдром Коуден связан с делециями в гене хромосомы 10 (*PTEN*) на участке 10q23.31. Намного чаще он встречается у женщин с общей распространенностью 1 случай на 200 тыс. населения. Частота менингиомы у пациентов с синдромом Коуден в систематическом метаанализе составила 8,25 % [23, 37, 44, 91].

Несколько наследственных заболеваний связаны с мутацией зародышевой линии гена *SMARCB1* на участ-

ке 22q11.23, включая шванноматоз, синдром предрасположенности к рабдоидным опухолям (атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль) и синдром Коффи-на–Сирикс.

У 5 % пациентов со шванноматозом появляется менингиома из-за неукороченной мутации в начале концевой части гена *SMARCB1*. *SMARCB1* очень тесно связан с *NF2* на хромосоме 22, а комутация обоих генов замечена при опухолевом образовании менингиом. Также у пациентов с множественными спинальными менингиомами обнаружены мутации гена *SMARCE1* на участке 17q21.2a. Изменения в гене *SMARCE1* выявляются и у пациентов с внутричерепными и спинальными светлоклеточными менингиомами; как правило, такие мутации являются укороченными с потерей функции [46–48].

Синдром, предрасполагающий к формированию опухолей и связанный с *BRCA1*-ассоциированным белком 1, возникает вследствие мутации зародышевой линии гена *BAP1* на 3p21.1. Эти лица предрасположены к развитию различных опухолей, включая увеальные и кожную меланомы, плевральную и перитонеальную

мезотелиому, почечно-клеточную карциному и мезотелиому. У таких пациентов к 50 годам развиваются менингиомы. Агрессивное клиническое течение менингиом и морфологическую картину рабдоидной опухоли можно наблюдать при *BAP1-TPDS*. *BAP1* кодирует убиквитиновую карбоксилю-концевую гидролазу 1, которая участвует в регуляции трансформации хроматина, являясь составляющей поликомбного комплекса репрессии и ответа на повреждение ДНК путем координации с супрессором опухоли *BRCA1* [38, 51, 68, 73].

К другим семейным синдромам, при которых могут появляться менингиомы, относят множественную эндокринную неоплазию 1-го типа, синдром Вернера, синдром Ли–Фраумени, синдром Рубинштейна–Тейби, синдром Гарднера (табл. 1) [16–18, 23, 27, 29, 40, 43, 59, 64, 66, 68, 72, 81, 84, 85, 93].

Считается, что ионизирующее излучение — один из предикторов повышенного риска возникновения менингиом (примерно в 6–10 раз). Пациенты, получавшие ЛТ при заболеваниях кожи головы, имели риск возникновения менингиомы (одной или нескольких) 2,5 % в течение 35 лет [45, 49, 84, 88]. Так, в исследовании среди пациентов, для которых ионизирующее излучение было независимым фактором, риск малигнизации менингиомы составил около 3 %, с относительным риском 2,7. Результаты метаанализа показали, что среднее время между первичной диагностикой опухоли и последующим выявлением менингиомы составляет 10–23 года (в 90 % случаев это острый лимфобластный лейкоз или первичные опухоли центральной нервной системы) [19, 30, 55]. Менингиомы, индуцированные ионизирующим излучением, имеют склонность к атипическим морфологическим изменениям в тканях с высоким уровнем пролиферации и, как следствие, возникновению более злокачественных вариантов опухоли. При этом 5-летняя ОВ у таких пациентов была сравнима с выживаемостью при первичных менингиомах. Частота обнаружения менингиом в популяции выживших после атомной бомбардировки Хиросимы после проведения визуализации возрастала каждые 5 лет и составляла 5,3; 7,3; 10,1 и 14,9 случая на 10 тыс. населения. Также вероятность возникновения менингиомы зависела от расстояния от источника радиации: в пределах 1 км от источника излучения вероятность была в 3 раза выше, чем на расстоянии в 2 км [26–28, 49, 58, 96, 100, 101].

Считается, что у женщин выше частота возникновения менингиом из-за связи с гормональными рецепторами, которые экспрессируют опухоли. Так, в исследовании, в котором анализировали данные свыше 400 пациентов с менингиомами, повышенную экспрессию рецепторов эстрогена имели около 40 %, прогестерона — около 88 %, андрогенов — около 39 %. При этом в более доброкачественных опухолях экспрессия эстрогеновых и андрогеновых рецепторов была выше, чем в более злокачественных. Индекс пролиферации был выше у менингиом с высоким уровнем экспрессии эстрогена, в отличие от менингиом с низким уровнем экспрессии. Кроме того, в популяционном исследовании, в котором анализировали риск формирования менингиомы и использования гормональных препаратов пациентами, не выявлено корреляции [16–18, 96, 100–110].

Менингиома зачастую развивается в тех регионах, где концентрация клеток арахноидальной оболочки (менинготелиальных клеток) наибольшая, а именно в области арахноидальных грануляций. Так, чаще всего менингиомы формируются вдоль дуральных венозных синусов, где сгруппированы ворсинки арахноидальных грануляций. Дополнительные места возникновения менингиом включают паутинную оболочку, связанную с черепными нервами, поскольку они выходят из свода черепа, и даже сосудистое сплетение (поскольку паутинная оболочка участвует в ее формировании — *tela choroidea*). Поражения в спинномозговых локализациях составляют приблизительно 12 % всех менингиом [35, 36, 39, 58, 60, 96]. Среди интракраниальных и экстракраниальных расположений менингиом наиболее и наименее распространены следующие: конвексимальные (20–34 %); парасагитальные (18–22 %), включая фалькс-менингиомы (около 5 %) — опухоли, прилегающие к фальксу, с вовлечением или без вовлечения верхнего сагитального синуса либо в некоторых случаях с распространением по обе стороны синуса; в области клиновидной кости и средней черепной ямки (17–25 %); лобно-базальные (около 10 %); в области задней черепной ямки (9–15 %), включая намет мозжечка (2–4 %), конвексимально у мозжечка (около 5 %), мостомозжечковый угол (2–4 %) и скат (<1 %); внутрижелудочковые (2–4 %) и в области орбит (<1–2 %) (табл. 2) [35, 36, 39, 54, 57, 59, 61–63, 65, 79, 82]. Распознавание потенциальных атипичных мест располо-

Таблица 2. Частота менингиом в зависимости от локализации

Table 2. Frequency of meningiomas depending on localization

Локализация Localization	Частота, % Frequency, %
Конвексимально Convexital	20–34
Парасагитально Parasagittal	18–22

Окончание табл. 2
End of table 2

Локализация Localization	Частота, % Frequency, %
Фалькс Falx	5
Сфеноидально и средняя черепная ямка Sphenoidal and middle cranial fossa	17–25
Фронтобазально Frontobasal	10
Задняя черепная ямка Posterior cranial fossa	9–15
Намет мозжечка Tentorium cerebelli	2–4
Конвексимально у мозжечка Convexital at the cerebellum	5
Мостомозжечковый угол Cerebellopontine angle	2–4
Скат Clivus	<1
Интравентрикулярно Intraventricular	2–5
Орбита Orbit	<1–2
Эктопическое расположение Ectopic location	<1

жения этих новообразований имеет решающее значение для обеспечения правильной диагностики и лечения.

Характеристики при визуализации менингиом

Стандартный метод лучевой диагностики менингиом — магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако если пациенту не может быть выполнена МРТ (например, при наличии кардиостимулятора или другого несовместимого с МРТ устройства), используется контрастная компьютерная томография (КТ). Менингиомы иногда содержат области внутриочаговых кальцификаций, а также костные изменения, включая гиперостоз, приводящий к появлению симптома «кованой латуни» на реконструированном черепе; особенно это касается поражений вдоль крыльев клиновидной кости и конвексимальных поверхностей черепа, которые можно лучше увидеть на КТ-снимках [56, 68, 73, 84]. На МРТ-изображениях менингиомы могут иметь характерный дуральный хвост и в целом опухоль характеризуется однородным усилением сигнала и хорошо очерчена (рис. 1). Как правило, на неконтрастных последовательностях МРТ-изображений доброкачественные менингиомы имеют изоденсный сигнал относительно нормального мозга. Большинство менин-

гиом характеризуются экстрааксиальным ростом, при этом некоторые имеют прилегающую ликворную прослойку. Как правило, у большинства пациентов выявляются единичные менингиомы, но могут встречаться и множественные, особенно при НФ2; однако множественные экстрааксиальные опухоли также могут быть результатом метастатического процесса [20, 23, 25, 27, 54, 57, 59, 61, 62, 65, 79].

Симптом дурального хвоста, который встречается часто, используют для дифференциальной диагностики со шванномой и другими опухолями. Однако он может встречаться и при солитарной фиброзной опухоли/гемангиоперицитоме и метастазах, поэтому не является патогномоничным. Также иногда может быть виден перитуморальный отек вокруг опухоли на T2- или FLAIR-изображениях, в более агрессивных менингиомах и в сочетании с секреторными и ангиоматозными гистологическими фенотипами. Зона центрального некроза (гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях, неконтрастирующий, кистозный) не является специфичной для злокачественных менингиом; эти изменения можно увидеть и при визуализации более доброкачественных опухолей. При высокоvascularизированных менингиомах перед операцией могут проводить внутрисосудистую эмболизацию для предот-

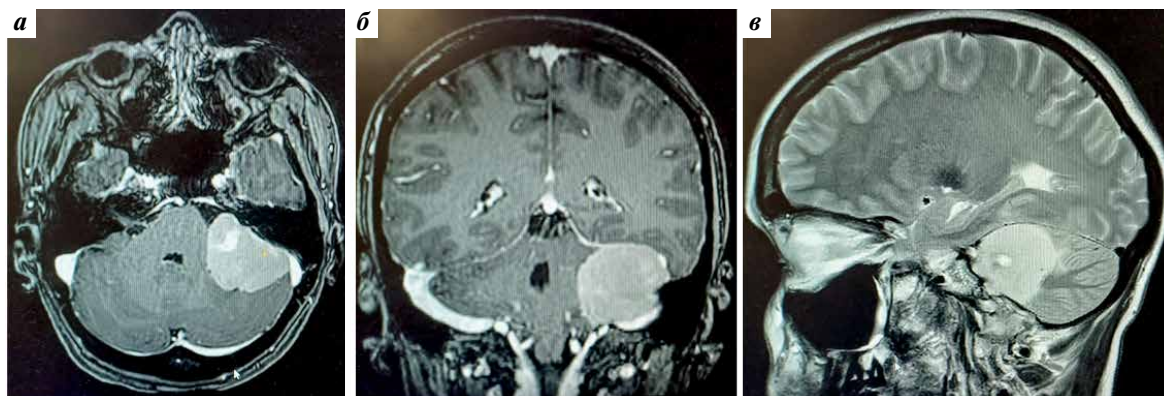


Рис. 1. Результаты T1-постконтрастной магнитно-резонансной томографии, демонстрирующие менингиому мостомозжечкового угла: а – аксиальное изображение; б – фронтальное изображение; в – сагиттальное изображение

Fig. 1. T1-postcontrast magnetic resonance imaging demonstrating a cerebellopontine angle meningioma: a – axial image; б – coronal image; в – sagittal image

вращения большой кровопотери, поэтому при МРТ можно увидеть признаки некроза опухоли [26, 53, 58, 59, 61–66, 69, 77, 88].

Также по данным магнитно-резонансных (МР) ангиограмм можно увидеть распространение опухоли на крупные сосуды, такие как сонные или базилярные артерии и их ветви, особенно при менингиомах основания черепа. Аналогично МР-венограммы используют при менингиомах, расположенных в области фалькса и находящихся вблизи верхнего сагиттального синуса или вовлекающихся в него. МР-венография необходима, чтобы определить, имеет ли опухоль прямую инвазию в синус, есть ли вторичный стеноз синуса вследствие компрессии опухолью и приводит ли это к тромбозу синуса [36, 54, 57, 59, 61–65, 67, 79, 82].

Несмотря на достижения в области МРТ-диагностики, помогающие при менингиомах, она пока не позволяет прогнозировать степень злокачественности или агрессивности опухоли. В некоторых исследованиях показано, что при менингиомах существует обратная корреляция между значениями кажущегося коэффициента диффузии, выявляемых при МРТ, и такого патоморфологического признака, как индекс пролиферации Ki-67, что, в свою очередь, объединяет показатель кажущегося коэффициента диффузии менингиом низкой и высокой степени анаплазии [57, 59, 61–63].

В частности, для диагностики раннего рецидива менингиомы метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением аналога рецептора соматостатина и меченного изотопом ^{68}Ga может иметь значимую диагностическую информацию, в отличие от МРТ. А применение метаболизма триптофана при ПЭТ с α - ^{11}C -метил-L-триптофаном позволяет косвенно установить степень злокачественности менингиомы. Однако ^{11}C , используемый для данной визуализации, имеет период полураспада всего 20 мин.

По данным МР-спектроскопии, как правило, имеются признаки повышенного пика уровня холина в сочетании с пониженными пиками уровня N-ацетиласпартата и креатинина в сопоставлении с нормальным мозгом. Так, отличительным признаком менингиом является отчетливый пик уровня аланина, но чувствительность этого признака непостоянна. Наличие аланина в опухолях, вероятнее всего, вызвано частичным окислением глутамина или трансформацией из увеличенного пула пирувата, вторичного по отношению к ингибированию фермента пируваткиназы L-аланином. По данным МР-спектроскопии невозможно достоверно установить степень злокачественности опухоли, но в некоторых исследованиях выявлено, что при более злокачественных вариантах менингиомы повышается уровень лактата, но понижаются абсолютные концентрации общего аланина и креатина, как и соотношение глицина и аланина [54, 57, 59, 61–63, 65, 82, 87].

Патоморфологическая характеристика менингиом

Первое описание менингиомы относится к 1774 г., когда французский хирург Антуан Луи назвал ее *fungus durae matris*. Но термин «менингиома» первым применил американский нейрохирург Харви Кушинг в 1922 г. В дальнейшем результаты исследования доктора Кепеса в области биологии, патологии менингиом позволили расширить знания о них. Формирование завитковых структур менинготелиальными клетками, которые могут минерализоваться и окружают псаммомные тельца (концентрические дистрофические кальцификаты) – патогномоничный морфологический признак менингиомы. Кроме того, часто наблюдаются внутриядерные цитоплазматические псевдовключения, которые представляют собой цитоплазматические инвагинации в ядрах, ядерное просветление и ядерные бороздки. Тем не менее эти особенности могут отсут-

ствовать или часто быть неприметными в подгруппе менингиом. Для верификации в данной ситуации необходимо проведение иммуногистохимического исследования. При этом более встречаемый маркер — эпителиальный мембранный антиген. В последних исследованиях установлено, что рецептор соматостатина 2А имеет более высокую чувствительность и хорошо визуализируется при иммуногистохимическом исследовании [3, 6, 9, 14, 26, 28, 30, 37].

Патоморфологическая неоднородность структуры менингиом привела к разделению их 15 вариантов на 3 группы в зависимости от степени злокачественности опухоли. Так, доброкачественные менингиомы (9 вариантов) относят по классификации к grade I (рис. 2). Чаще встречаются менинготелиальный, фибробластический и смешанный варианты, реже — псаммоматозный, ангиоматозный, микрокистозный, секретор-

ный, богатый лимфоплазмитами и метапластический варианты. К grade II относят атипичные, хордоидные и светлоклеточные менингиомы; к grade III — анапластический, папиллярный и рабдоидный варианты (табл. 3) [6, 14, 16, 17, 26, 82].

Менингиомы классифицируются как атипичные опухоли grade II, если имеют 4 митоза или более на 10 последовательных полях зрения с высоким увеличением (с использованием объектива $\times 40$) или инвазию в мозг, которая определяется как инфильтрация менингиомы в лежащую под ней паренхиму мозга без промежуточного слоя соединительной ткани. В предыдущих классификациях ВОЗ инвазия считалась признаком стадии, а не градации; однако в новой классификации признается, что наличие инвазии в мозг при менингиоме grade I по ВОЗ вызывает рецидив и риск летального исхода гораздо чаще — как при grade II.

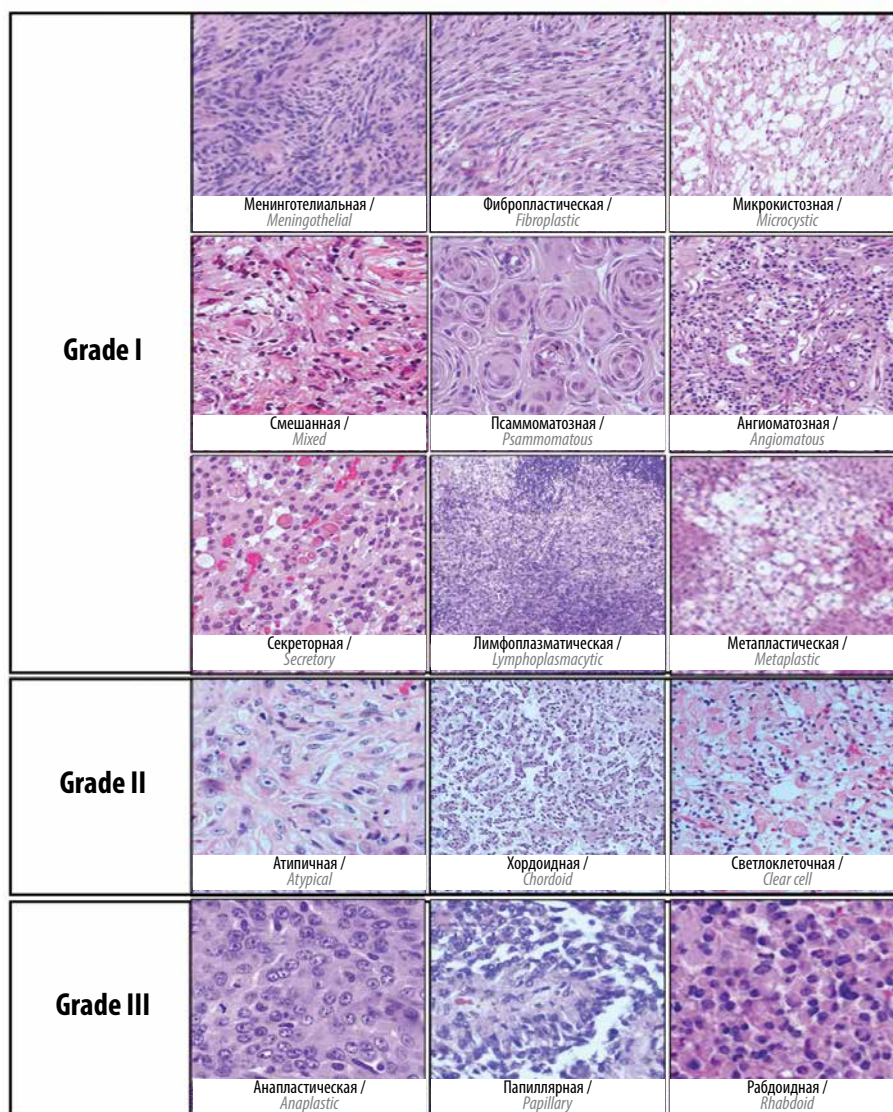


Рис. 2. Морфологическая картина менингиомы в соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2021 (окраска гематоксилином и эозином) [3]

Fig. 2. Morphological picture of meningioma according to the World Health Organization classification of the tumors of the central nervous system 2021 (hematoxylin and eosin staining) [3]

Таблица 3. Классификация менингиом по данным Всемирной организации здравоохранения (2021) и соответствующие гистопатологические подтипы [3]**Table 3.** The World Health Organization classification (2021) of meningiomas and corresponding histopathological subtypes [3]

Степень Grade	Морфологические особенности Morphological features	Диагностические критерии Diagnostic criteria
I	Менинготелиальная Meningothelial	Митозы <4/10 hpf Mitoses <4/10 hpf
	Фибропластическая Fibroplastic	
	Микрокистозная Microcystic	
	Смешанная Mixed	
	Псаммоматозная Psammomatous	
	Ангиоматозная Angiomatous	
	Секреторная Secretory	
	Лимфоплазматическая Lymphoplasmacytic	
	Метапластическая Metaplastic	
II	Атипичная Atypical	Четыре митоза 10/19 hpf или 3/5 из следующих: некрозы, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, выступающие ядрышки, архитектурные изменения, гиперклеточность, или светлоклеточная/хордоидная гистология, или инвазия в мозг Four mitoses 10/19 hpf or 3/5 of the following: necrosis, high nuclear-cytoplasmic ratio, prominent nucleoli, architectural changes, hypercellularity or clear cell/chordoid histology or brain invasion
	Хордоидная Chordoid	
	Светлоклеточная Clear cell	
III	Анапластическая Anaplastic	Митозы ≥20/10 hpf, или выраженная анаплазия, или папиллярная/рабдоидная гистология Mitoses ≥20/10 hpf or severe anaplasia or papillary/rhabdoid histology
	Папиллярная Papillary	
	Рабдоидная Rhabdoid	

Примечание. hpf – поле высокой мощности.**Note.** hpf – high power field.

При отсутствии всех признаков диагноз менингиомы grade II можно установить при не менее 3 из 5 следующих морфологических критериев: спонтанный интра-туморальный некроз; бесструктурный рисунок или слоистая архитектура; выраженные ядрышки; высокая клеточность; мелкоклеточное изменение (опухолевые клетки со скудной цитоплазмой относительно размера ядра) [8, 10, 11, 16, 17, 24, 25, 28, 56].

Доказано, что высокий риск рецидива менингиомы связан с индексом пролиферации Ki-67 >5 %, который иногда используется в качестве дополнительного фактора к классификации ВОЗ, но не является независимым маркером степени злокачественности опухоли.

Как сказано выше, число митозов и инвазия опухоли в мозг являются достаточным основанием для постановки диагноза менингиомы grade II, но даже в рамках одной и той же атипичной менингиомы могут встречаться несколько признаков grade II, т. е. инвазия плюс повышенное число митозов; пластообразный характер роста и области высокой клеточности с небольшими изменениями клеток [3, 24, 33, 40, 43, 56].

Светлоклеточные и хордоидные менингиомы могут не иметь признаков некроза и инвазии в мозг, а также повышенной митотической активности, поэтому необходимы дополнительные сведения для уточнения диагноза и прогноза заболевания. Менингиомы больших

размеров требуют морфологического анализа нескольких блоков с опухолью для верификации отсутствия атипичных признаков, а также в отсутствие других вариантов менингиом. Оценка инвазии мозга также может быть очевидна только при гистологической оценке, чаще всего после тщательного сканирования периферии менингиомы под малым увеличением. Так, иммуноокрашивание на глиальный фибриллярный кислый белок может дополнительно использоваться для подтверждения небольших очагов инвазии в мозг [7, 9, 11, 28, 32, 37, 63].

Менингиомы grade III, или анапластические менингиомы, могут напоминать саркомы, карциномы или меланомы высокой степени. Хотя они часто демонстрируют атипичные черты поражений менингиом grade II, митотический порог отличается: >20 митозов на 10 последовательных полях зрения при высоком увеличении. Таким образом, все менингиомы с 4–19 митозами по-прежнему находятся в диапазоне grade II. Рабдоидные и папиллярные морфологические варианты также считаются менингиомами grade III.

Как правило, менингиомы grade I по ВОЗ встречаются в среднем в 81 % случаев, в 18 % – grade II, в 1,5 % – grade III [4, 8, 14, 16, 17, 26, 81, 82].

Молекулярно-генетический анализ менингиом

Считается, что делеция хромосомы 22q была одним из первых изменений в геноме, выявленных методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, характерным для менингиомы, и в дальнейшем маркирована как ген *NF2* на локусе 22q12. Так, белок мерлин, являющийся опухолевым супрессором из хромосомы 22q12 и членом суперсемейства цитоскелетных линкерных белков и включающий эрзин, радиксин и моэзин, при менингиомах отключается почти в 60 % случаев [27, 29, 31, 42, 46–48, 59, 84, 93]. Этот белок включен в множество сигнальных путей, отвечающих за рост и устойчивость опухолевых клеток, и его потеря нарушает регуляцию пролиферативной активности, развитие и активность движения клеток. Также он регулирует *hippo*-связанную деструкцию *YAP/TAZ*; кроме того, управляет активацией сигнализации трансформирующего фактора роста β и отвечает за торможение активности ядерного β -катенина в пути *WNT*; тормозит включение *PGFR* и *EGFR*; входит в состав супрессорного пути мишени рапамицина (*mTOR*) и обеспечивает степень доступности рецептора Notch. Так, мутантные менингиомы *NF2*, скорее всего, обладают большим числом патоморфологических черт, характерных для фиброзных или переходных менингиом, а не менинготелиальных типов, ввиду утраты линкера цитоскелета, тем самым стремясь к мезенхимальному фенотипу опухоли. Поэтому неудивительно, что менингиомы с мутацией *NF2* содержат больше генетических изменений, чем с *NF2* дикого типа, несмотря на то что обе менингиомы находятся в пределах одной степени доброкачественности. Поэтому мутация *NF2* вызывает максимальную

хромосомную нестабильность генома в целом [9, 17, 29, 31, 34, 46–49, 53, 58, 94].

Потеря локуса 18q в хромосоме ассоциируется с высокой степенью анаплазии менингиомы и большей частотой рецидивов, о чем свидетельствуют результаты исследований. В частности, ген *DAL-1* (экспрессируемый в аденокарциноме легкого), находящийся в локусе 18q, скорее всего, работает не только как потенциальный ген – супрессор опухолей, но и как важный регулятор апоптоза и пролиферации при менингиомах. Так, уменьшение экспрессии гена *DAL-1* можно увидеть и в 63–75 % случаев менингиом, возникающих спорадически, а утрата мерлина или экспрессии *DAL-1* фиксируется в 93 % случаев. Считается, что потеря мерлина или *DAL-1* – ранний признак в развитии или инициации опухолевого процесса при менингиомах. В небольшом исследовании обнаружена потеря хромосомы 10, в основном у пациентов с менингиомами grade III по классификации ВОЗ, но не у пациентов с grade II, что позволяет предположить, что потеря хромосомы 10 может служить диагностическим и, возможно, прогностическим маркером [8, 29, 41, 42, 53, 59, 64, 73, 84, 85, 93].

Результаты секвенирования следующего поколения при менингиомах без мутаций в гене *NF2* в одном из последних исследований показали серию повторяющихся генетических изменений, связанных с несколькими взаимоисключающими путями, в частности:

- мутациями субъединицы А РНК-полимеразы II (*POLR2A*);
- *TRAF7* (активация пути *PI3K* или мутация *KLF4*);
- повышением сигнала *hedgehog* (через мутации *SMO*, *SUFU* или *PRKAR1A*);
- другими мутациями (например, *AKT1*).

Эти мутации, как правило, выявляются при менингиомах grade I и, скорее всего, исключают наличие мутации в гене *NF2*. При этом мутации в гене *TRAF7* иногда бывают изолированными, но часто сочетаются и с мутациями в генах *AKT1*, *PIK3CA*, *KLF4*, в то время как мутации в гене *POLR2A*, а также *SMO* часто носят взаимоисключающий характер. При этом, как правило, менингиомы, локализующиеся на основании черепа, формируются вследствие aberrаций в генах *AKT1-MTOR* и *SMO*, а расположенные конвексимально чаще обусловлены инактивацией в гене *NF2*. Также есть связь некоторых выявленных мутаций с четкими патоморфологическими характеристиками, в частности *KLF4* и *TRAF7* – при секреторных менингиомах; *NF2* – при фибробластических и переходных менингиомах; *AKT1* – при менинготелиальных менингиомах, зачастую локализующихся в проекции позвоночника и основания черепа (рис. 3). Рецидивирующие и рабдоидные менингиомы grade III чаще имеют мутации V600E в гене *BRAF*. Также показано, что изменение промотора обратной транскриптазы теломеразы (*TERT*) связано с повышенным риском рецидива [16, 17, 23, 27, 29, 35, 36, 38, 41–43, 46–48, 59, 64, 70, 73, 84, 85, 93].

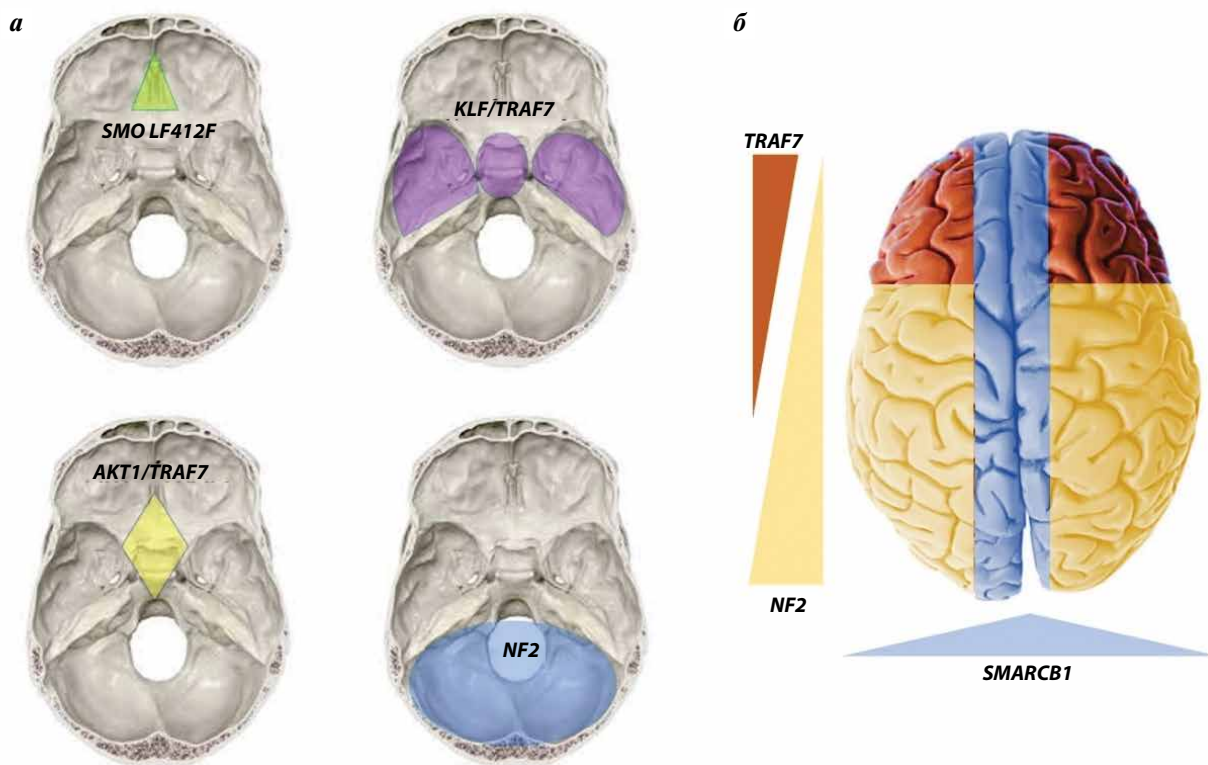


Рис. 3. Карта мутаций менингиом в зависимости от топического положения (основания черепа и конвексимальной поверхности черепа с региональной предрасположенностью к менингиомам в зависимости от мутации): а — менингиомы, возникающие в области крыла клиновидной кости, имеют мутации *KLF4/TRAFF7*, опухоли в хиазмально-селлярной области — *AKT1/TRAFF7*, а опухоли, происходящие из обонятельной зоны, как правило, содержат мутации *SMO*. Менингиомы в области задней черепной ямки обычно характеризуются потерей хромосомы 22 (*NF2*); б — менингиомы вдоль серпа мозга и срединной парасагитальной области, как правило, содержат мутацию *SMARCB1*. Менингиомы задней черепной ямки, как правило, содержат мутацию *NF2*/хромосомы 22, при этом вероятность мутации *TRAF* выше вдоль передней части конвексимальной поверхности мозга

Fig. 3. Mutation map of meningiomas depending on their location (skull base and cranial convexity, with a regional predisposition to meningiomas depending on the specific mutation): а — meningiomas arising in the sphenoid wing have *KLF4/TRAFF7* mutations, tumors in the CSR region have *AKT1/TRAFF7* mutations, and tumors originating in the olfactory zone typically contain *SMO* mutations. Meningiomas in the posterior cranial fossa region are typically characterized by loss of chromosome 22 (*NF2*); б — meningiomas along the falx cerebri and midparasagittal region typically contain *SMARCB1* mutations. Meningiomas in the posterior cranial fossa typically contain *NF2*/chromosome 22 mutations, with a higher probability of *TRAF* mutations along the anterior cranial convexity

Последние данные показали, что эпигенетические изменения имеют решающее значение в формировании и росте менингиомы, ее прогрессировании и рецидиве (табл. 4). Так, в некоторых работах продемонстрировано, что агрессивность менингиомы связана со статусом метилирования ДНК в опухоли и влияла на частоту возникновения рецидивов при сопоставлении данных со степенью анаплазии опухоли по ВОЗ и радикальностью операции. Выявлено несколько генов, включая *TIMP3*, *TP73*, *MEG3*, *GSTP1*, семейство *HOX* (*HOXA6*, *HOXA9*, *HOXA7*, *HOXA9*, *HOXA10*), *WNK*, *CDKN2A*, *MAL2*, *TMEM30B*, которые супрессировались локальным гиперметилированием ДНК в опухоли. Помимо этого, выявлено, что метилирование ингибирует матриксные металлопротеиназы при гиперметилировании в гене *TIMP3* и связано с агрессивным поведением и высокой дифференциацией опухоли. Также в менингиомах с высокой степенью анаплазии найдена инактивация гиперметилированием гена — супрес-

сора опухоли *TP53*, которая, скорее всего, ассоциируется со злокачественной трансформацией. При этом метилирование промоторов *GSTP1*, *MEG3* и *MAL2* обнаруживают в большинстве злокачественных форм менингиом [5, 8, 16, 28, 30, 41, 42, 45, 60, 65, 71, 73, 84, 86–89, 94].

Разные группы исследователей разделяли менингиомы на подгруппы на основе общего профиля метилирования ДНК и давали различные определения, но результаты оставались неизменными: опухоли в пределах конкретных классов метилирования коррелировали с определенными мутациями, гистологическими вариантами, цитогенетическими изменениями. Авторы пришли к выводу, что система классификации на основе метилирования ДНК может обеспечить более точное прогнозирование клинических исходов. Например, в группе работ показано, что менингиомы grade I по ВОЗ со средним уровнем статуса метилирования характеризуются худшим клиническим исходом,

Таблица 4. Гены, ассоциированные с развитием менингиомы, с топическим положением на хромосоме и локусе

Table 4. Genes associated with the development of meningioma, with location on the chromosome and locus

Ген Gene	Полное наименование Full name	Локус Locus	Продукт Product
<i>NF2</i>	Нейрофибромин 2 Neurofibromin 2	22q12.2	Мерлин Merlin
<i>TRAF7</i>	TNF-рецептор-ассоциированный фактор 7 TNF receptor-associated factor 7	16p13.3	TNF-рецептор-ассоциированный фактор 7 TNF receptor-associated factor 7
<i>KLF4</i>	Круппель-подобный фактор 4 Kruppel-like factor 4	9p31	Круппель-подобный фактор 4 Kruppel-like factor 4
<i>AKT1</i>	v-Akt гомолог 1 вирусного онкогена тимомы мыши v-Akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	14q32.33	АКТ1-киназа (киназа белка серин/треонин) AKT1 kinase (serine/threonine protein kinase)
<i>SMO</i>	Сглаженный, взъерошенный рецептор класса Smoothed, ruffled receptor class	7p32.1	Сглаженный G-белковый двойной рецептор Smoothed G-protein-coupled receptor
<i>PIK3CA</i>	Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназа каталитическая субъединица α Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α	3q26.32	Каталитическая субъединица киназы, PI3K PI3K kinase catalytic subunit
<i>POLR2A</i>	РНК-полимераза II субъединица A RNA polymerase II subunit A	17p13.1	РНК-полимераза II субъединица A RNA polymerase II subunit A
<i>BAP1</i>	BRCA-1-ассоциированный белок BRCA-1-associated protein	3p21.1	Убиквитин-карбокситерминальная гидролаза 1 Ubiquitin-carboxyterminal hydrolase 1
<i>SMARCB1</i>	SWI/SNF-связанный матрикс-ассоциированный актинзависимый регулятор хроматина, подсемейство B, член 1 SWI/SNF-associated matrix-associated, actin-dependent chromatin regulator, subfamily B, member 1	22q11.23	Комплекс SWI/SNF-субъединиц SWI/SNF subunit complex
<i>SMARCE1</i>	SWI/SNF-связанный матрикс-ассоциированный актинзависимый регулятор хроматина, подсемейство E, член 1 SWI/SNF-associated matrix-associated, actin-dependent chromatin regulator, subfamily E, member 1	17q21.2	Комплекс SWI/SNF-субъединиц SWI/SNF subunit complex
<i>BRAF V600E</i>	B-Raf протоонкоген B-Raf proto-oncogene	7q34	Серин/треонин киназа Serine/threonine kinase
<i>NOTCH2</i>	Notch-рецептор 2 Notch receptor 2	1p12	Notch 2 (Notch-семейный рецептор) Notch 2 (Notch family receptor)
<i>PTEN</i>	Фосфатаза и тензин гомолог Phosphatase and tensin homolog	10q23.31	Фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатаза Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate 3 phosphatase
<i>CDKN2A</i>	Циклинзависимая киназа ингибитора 2A Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	9p21.3	p16(NK4A), p14(ARF)
<i>CDKN2B</i>	Циклинзависимая киназа ингибитора 2B Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B	9p21.3	p15(NK4B)

Примечание. TNF — фактор некроза опухоли.

Note. TNF — tumor necrosis factor.

чем при других менингиомах grade I по ВОЗ. Аналогично менингиомы grade II по ВОЗ с доброкачественным профилем по классификации метилирования, по-видимому, имеют лучшие прогнозы ОВ, чем в среднем при менингиомах grade II. В одном исследовании для прогнозирования риска раннего (5-летнего) рецидива менингиом разработана модель на основе метилирования ДНК, которая объединяет статус метилирования с объемом резекции и степенью злокачественности по ВОЗ для адаптации методики к периодичности наблюдения за пациентом и вариантам терапии [28, 41, 42, 47, 65, 67, 73, 83, 85–88].

В последних исследованиях сообщается об изменениях в гистонах при различных злокачественных опухолях, что может вызывать трансформацию главных комплексов на хроматине. В частности, при менингиомах потеря триметилирования лизина 27 гистона H3 (*H3K27me3*) вызывала быструю прогрессию опухоли. При рецидивных менингиомах молекулярное профилирование показало сверхэкспрессию генов семейства членов C кластера гистонов H1 (*HIST1H1c*) (6p). Кроме того, показано, что *HIST1H1c* опосредует транскрипцию хроматина, блокируя его ацетилирование, и помогает поддерживать или устанавливать специфические паттерны метилирования ДНК. Кроме того, около 11 % менингиом, не относящихся к *NF2*, содержат мутации потери функции *KDM6A* и *KDM5C*, кодирующие гистонлизинспецифические деметилазы, что приводит к изменениям в функции гистонов и эпигенетической регуляции в менингиомах. Семейные синдромы, при которых есть высокие риски появления менингиом, характеризуются наличием мутаций в 2 основных субъединицах комплекса *SMARCB1*, *SWI/SNF* и *SMARCE1*. Но при анапластических менингиомах агрессивность течения и эпителиально-мезенхимальная трансформация определяются запуском комплекса гистонметилтрансферазы *PRC2*, антагониста комплекса *SWI/SNF* [17, 28, 34, 37, 45–48, 58, 65, 71, 75, 83, 85].

Также нельзя недооценивать значение микроРНК (miRNA), являющейся координатором эпигенетических процессов, инициации, рецидива и прогрессии опухоли. В частности, miR-200a может выступать в качестве супрессора опухоли, и его подавление может вызвать рост менингиомы, при этом обнаруживается, что miR-200a супрессирован в большинстве менингиом. При злокачественных менингиомах супрессия miRNA-145 ассоциирована с большей экспрессией гена *COL5A1* (кодирующего коллаген типа V α), поэтому miRNA-145 ассоциируется с агрессивностью и инвазивностью злокачественной опухоли. Нарушение регуляции miR-21 при менингиомах grade II или III, как показано, было более значимым, чем при опухолях grade I. При высокорецидивных менингиомах обнаружены увеличение контроля miR-190a и уменьшение регуляции miR-219-5p и miR-29c-3p. Показано, что экс-

прессия miRNA-224 коррелирует с поздней стадией патологического процесса, поэтому высказано предположение, что ее можно использовать для прогнозирования ОВ и БРВ у пациентов [28, 41–43, 46–48, 59, 64, 70, 73, 84, 85].

Хирургическое лечение

В эпоху увеличения числа случайно обнаруженных менингиом, когда у пациентов нет симптомов, благодаря расширенным и улучшенным методикам приемлемой стратегией является наблюдение с применением рутинной контрольной визуализации. При прогрессировании менингиомы и наличии симптоматики стандартом 1-го этапа лечения является радикальная хирургическая операция. Степень радикальности зависит от ряда факторов: анатомического расположения опухоли, взаимоотношения опухоли с венозными синусами и наличия в них инвазии, взаимоотношения опухоли с артериями, черепными нервами, прорастания опухоли в окружающий мозг, особенно в функционально значимых областях мозга, и др. [4, 5, 8, 11, 36, 74, 95–109].

Как правило, при конвекситально расположенных менингиомах достигается тотальное удаление опухоли, но эта локализация встречается только в каждом 6-м случае. Менингиомы, расположенные парасагиттально, более сложны в удалении, и достижение тотальной резекции не всегда возможно ввиду близкого расположения венозного синуса либо инвазии в него. В предполагаемых случаях инвазии в верхний сагиттальный синус хирургическая резекция может не распространяться на эту часть опухоли из-за риска воздушной эмболии, возможного тромбоза синуса и объема кровопотери. Менингиомы, находящиеся в проекции основания черепа (клиновидная кость, ольфакторная зона, бугорок турецкого седла, петрокливальная область и мостомозжечковый угол), наиболее трудны для резекции и требуют более высокого уровня навыков хирурга. Достижения в области эндоскопических технологий и методик сделали возможной резекцию менингиом основания черепа с помощью эндоскопического эндоназального доступа, который можно выполнять отдельно или в сочетании с традиционной краниотомией, но риски, связанные с этой локализацией, обычно перевешивают таковые при менингиомах, расположенных на конвекситальной поверхности [7, 8, 25, 33, 36, 74, 100].

Для достижения лучших результатов до или во время операции могут быть использованы несколько тактик. Например, при гиперваскулярных менингиомах могут быть использованы коагуляция и/или предоперационная эмболизация для снижения объема кровопотери и обеспечения хорошей визуализации на протяжении всей операции. Для плотных или кальцинированных менингиом метод удаления опухоли изнутри или пошагово может ограничить необходимость в ретракции окру-

Таблица 5. Степень хирургической резекции менингиом по Симпсону

Table 5. Simpson's grade of meningioma resection

Степень резекции Resection grade	Определение (объем резекции) Definition (extent of resection)
I	Полное удаление, включая резекцию подлежащей кости и связанной с ней твердой мозговой оболочки Complete resection, including resection of underlying bone and associated dura mater
II	Полное удаление и коагуляция мест прикрепления к твердой мозговой оболочке Complete resection and coagulation of affected dural only
III	Полное удаление без резекции твердой мозговой оболочки или ее коагуляции Complete resection without dura resection or coagulation
IV	Субтотальная резекция Subtotal resection
V	Обычная декомпрессия с биопсией или без нее Routine decompression, with or without biopsy

жающего мозга, черепных нервов и сосудистой сети. Если опухоль образует капсулу рядом с паутинной оболочкой, использование диссекции может защитить мягкую оболочку окружающего мозга от повреждения. Аналогично при менингиомах основания черепа, когда черепные нервы и артерии могут быть охвачены опухолью или заключены в нее, но при этом опухоль редко инвазирует в них, для идентификации ее границы и более безопасного отделения от нормальных структур может использоваться аккуратная диссекция. Этот метод дебалкинга, коагуляции и диссекции по периферии повторяется до тех пор, пока не будет достигнуто тотальное удаление опухоли [5, 36, 74, 100].

Иногда при инвазии в мозговую ткань или венозные синусы используется хирургия под флуоресцентным контролем для оценки границы опухоли, которая активно применяется в лечении глиальных образований [5, 8, 11, 29, 34, 49, 62, 71, 79]. Поскольку прилегающая твердая мозговая оболочка часто вовлечена в менингиому, при реконструкции используется искусственная оболочка.

Кроме того, менингиома может проникать в прилегающие кости черепа. Если инвазия в кость ограничена, можно сформировать отверстие до места нормального костного матрикса; если инвазия более обширная, что делает костный лоскут не подлежащим восстановлению, следует рассмотреть возможность использования титановой сетки или системы специальных пластин для устранения дефекта костей черепа.

Как уже упоминалось, существует несколько факторов, которые могут препятствовать тотальному удалению опухоли, особенно при менингиомах основания черепа (например, вовлечение венозного синуса, вовлеченность артериальных или черепных нервов и обширное распространение в области основания черепа). Эти обстоятельства могут по крайней мере частично

объяснять лучшие показатели выживаемости у пациентов с конвекситально расположенными менингиомами по сравнению с пациентами с парасагиттальными менингиомами и менингиомами в области основания черепа [47, 85, 109, 111].

Также показано, что радикальность резекции имеет решающее значение для вероятности рецидива менингиом. Радикальность удаления опухоли при менингиомах классифицируют в соответствии с системой градации по Симпсону, которая базируется на данных послеоперационной визуализации, а также оценке нейрохирурга во время операции (табл. 5). Так, биопсия имеет V степень по Симпсону; субтотальное удаление опухоли — IV степень; удаление опухоли без иссечения твердой мозговой оболочки или коагуляции — III степень; тотальное удаление с коагуляцией твердой мозговой оболочки — II степень; а тотальное удаление, включая прилегающую твердую мозговую оболочку и кость, — I степень. Частота рецидивов при резекции I степени по Симпсону при менингиоме grade I низкая; она существенно возрастает с увеличением злокачественности опухоли. В ретроспективном исследовании 5-летняя частота рецидивов после тотальной резекции (I степень по Симпсону) при менингиомах grade I составляет 6–24 %, тогда как та же резекция при grade II приводит к вероятности рецидива 51–56 %, а при grade III — к 73–79 %. По мере уменьшения радикальности резекции частота рецидивов увеличивается. Однако БРВ при резекции I–III степеней по Симпсону по сравнению с IV степенью была выше при локализациях опухоли на конвекситальной поверхности, чем при локализации опухоли в парасагиттальной области, возле фалькса или в области оснований черепа, а также при высоком уровне пролиферации ($Ki-67 > 3 \%$) по данным иммуногистохимического исследования.

После тотального удаления менингиом grade I целесообразно выполнить контрольное МРТ-исследование

с контрастным усилением гадолинием. При субтотальном удалении опухоли grade I и всех менингиом более высокой степени анаплазии необходимо адъювантное лечение для снижения риска рецидива [26, 37, 39, 53, 56, 74, 90, 108].

Интраоперационная фотодинамическая терапия

При инвазии менингиомы в головной мозг или венозные синусы, что делает достижение тотальной резекции невозможным, все чаще используют фотодинамическую терапию на послеоперационное ложе удаленной опухоли для повышения локального контроля и частично — радикальности оперативного вмешательства. Фотодинамическая терапия основана на фотоактивации молекул фотосенсибилизатора, избирательно аккумулировавшихся в клетках опухоли. Так, лазерное излучение активирует фотосенсибилизатор путем передачи ему энергии, что вызывает возбуждение и изменение молекулярного кислорода до синглетного или триплетного состояния. В этом состоянии энергия генерирует активные формы кислорода, что приводит к индукции гибели опухолевых клеток. Это, в свою очередь, вызывает повреждение мембран внутриклеточных органелл, таких как митохондрии, лизосомы и эндоплазматический ретикулум, что приводит к апоптозу, некрозу и формированию локальной ишемии ткани из-за окклюзии неопластических сосудов. Фотодинамическая терапия хорошо зарекомендовала себя при хирургии опухолей различной локализации, в том числе центральной нервной системы. Однако влияние данного вида терапии на БРВ и ОВ, а также ее роль в локальном контроле у пациентов с менингиомами пока изучаются [5, 8, 26, 37, 41, 45, 54, 55, 60, 61, 78, 82, 83, 98, 99].

Лучевая терапия

При хирургически нерезектабельных менингиомах с продолженным ростом (ввиду местоположения или при наличии сопутствующих заболеваний у пациента) ЛТ является основным методом лечения. Кроме того, ЛТ используется в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения, при рецидиве после резекции, и некоторые рассматривают ее как подход к лечению на начальном этапе, если возможна субтотальная резекция. Лечение может проводиться как с использованием однофракционной стереотаксической ЛТ (СЛТ), так и фракционированной внешней ЛТ (ФВЛТ). Существует мало перспективных исследований, в которых различные режимы доставки ЛТ (методы, дозы и т. д.) сравниваются между собой и сопоставляются по эффективности с хирургическим лечением; большая часть результатов представлена ретроспективными данными. Также спорна оценка различных методов облучения в зависимости от размера менингиомы после ЛТ, частоты рецидива вследствие отсутствия учета при лечении разнородности

популяции менингиом, их генетики, а также специфической токсичности [24, 33, 36, 74, 97, 101, 102, 104, 106, 109].

Лечение рецидивирующих менингиом grade I и определенных рентгенологически (предположительно grade I) обычно проводится при общей дозе 50–54 Гр с клиническим целевым объемом 0–5 мм. Для более злокачественных менингиом grade II–III лечение обычно проводится при дозе 59,4–60,0 Гр с более широким общим объемом облучения на 10–20 мм в целях анизотропного расширения целевого объема с учетом анатомических барьеров для роста опухоли. Для меньших опухолей диаметром <3–4 см и на расстоянии ≥ 2 мм от важных неизменных структур (таких как зрительные нервы) приемлемым вариантом является однофракционная СЛТ. При некоторых локализациях опухоли использовалась ФВЛТ, если достижение тотальной резекции может вызвать у пациента значительный неврологический дефицит или осложнения. Например, в серии случаев менингиом оболочки зрительного нерва примерно у 25 % пациентов проводилось лечение только с помощью ФВЛТ, осложнений не отмечено, а зрение пациентов улучшилось или стабилизировалось в 86 % случаев при медианном сроке наблюдения 8,3 года. В другой серии с участием 100 пациентов с предполагаемыми менингиомами grade I основания черепа проведена только ФВЛТ (65 %) или СЛТ (35 %), достигнут локальный контроль у 95 % пациентов при медианном сроке наблюдения 5 лет. Также проводится комбинированное исследование I/II фазы для атипичных и анапластических менингиом после хирургической резекции при проведении СЛТ с изучением возможности протонной терапии с эскалацией дозы [31, 33, 36, 74, 97, 101, 106, 109].

Редко при менингиомах используется брахитерапия как форма имплантируемой ЛТ, проводимая интраоперационно. Для применения при менингиомах исследовались такие препараты, как йод-125 и цезий-131: результаты показали преимущество в выживаемости у пациентов, которые получали такое лечение. Однако внедрение брахитерапии в клиническую практику затруднено побочными эффектами, включая лучевой некроз, инфекционные осложнения, расхождение краев раны и миграцию имплантатов с высокой частотой повторных операций. У цезия-131 меньше период полураспада и ниже риск лучевого некроза по сравнению с йодом-125. Также в качестве одной из форм брахитерапии с цезием-131 используют методику gamma tile: биоразлагаемые коллагеновые пластинки, которые повторяют форму пострезекционной хирургической полости и без прямого контакта с нормальной паренхимой головного мозга обеспечивают равномерное облучение. По результатам исследования о применении gamma tile у пациентов с менингиомой медиана ОВ составила 26 мес, при этом у 10,5 % пациентов наблюдался лучевой некроз [33, 101, 102, 104, 106, 109].

Токсичность облучения зависит от техники и дозировки ЛТ. Так, токсичность ФВЛТ зависит от локализации опухоли и включает алопецию. Для СЛТ основной побочный эффект — усталость, которая снижается при использовании гормонов и, как правило, является преходящей. Поздняя токсичность краниальной ЛТ включает эндокринопатии, когнитивные нарушения, цереброваскулярные расстройства и риски возникновения вторичных новообразований. Поскольку менингиомы часто доброкачественные, перед проведением ЛТ необходимо обсуждение с пациентом, несмотря на низкую частоту осложнений [25, 47, 58, 101, 104, 109].

Если ЛТ рассматривается как основной метод лечения, необходимо брать в расчет некоторые факторы. Так, ЛТ не способствует значимому уменьшению масс-эффекта опухоли, в том числе окружающего перифокального отека; кроме того, она не устраняет имеющуюся симптоматику. Также для локального контроля роста опухоли прибегают к ЛТ при малоэффективности хирургического лечения или в случае расположения опухоли в зоне, не позволяющей провести ее безопасное удаление. Предварительное использование ЛТ исключает хирургическую биопсию, не давая возможности гистологического подтверждения степени злокачественности опухоли и молекулярных характеристик. Это снижает возможность таргетной терапии, а также ограничивает понимание природы менингиомы и прогноза возможного риска рецидива [101, 102, 104, 106, 109].

Спорно также недавнее сообщение о том, что ЛТ относится к первичному виду лечения и не является адъювантной терапией. В систематическом обзоре литературы, проведенном рабочей группой RANO, в отношении терапии менингиом grade I с использованием ФВЛТ в дозе 50–55 Гр в течение 27–30 фракций описано, что в 88–100 % случаев достигнут локальный контроль. Это касается и пациентов с менингиомами grade I, которые имели 10-летние показатели контроля более 90 % при проведении СЛТ в дозе 12–18 Гр, но результат зависел от локализации опухоли. Так, у пациентов с менингиомами, расположенными параселлярно и в области основания черепа, наблюдались более низкие показатели контроля — 70–90 %. При этом БРВ при менингиомах <35 мм была выше при СЛТ (суммарная очаговая доза 18 Гр) в сравнении с менингиомами, удаленными с радикальностью резекции II–V степеней по Симпсону, за исключением тотально удаленных опухолей (I степень) [25, 27, 38, 45, 58, 67, 88]. Как и ожидалось, при больших менингиомах наблюдается снижение показателей локального контроля, особенно при однофракционной СЛТ, а также увеличение (5–23 %) осложнений, связанных с ЛТ. Из-за этого некоторые клиники используют гипофракционированную СЛТ (до 5 фракций) при лечении менингиом размером >10 мм. Это позволяет снизить риски осложнений, таких как перифокальный отек и лучевой некроз, а так-

же токсическую нагрузку на здоровые ткани. Так, локальные показатели контроля достигли 91 и 73 % у пациентов с менингиомами grade I и II, которые получили гипофракционированную СЛТ.

В одном исследовании у пациентов, пролеченных с помощью стереотаксической радиохирургии или ЛТ, некроз являлся отрицательным предиктором ответа на ЛТ вне зависимости от метода облучения и времени его проведения [25, 33, 102, 106, 109, 112].

Для снижения частоты рецидивов в большинстве случаев ЛТ является адъювантной после хирургического лечения. В ретроспективных исследованиях добавление ФВЛТ (до 59,4 Гр) продемонстрировало наличие рецидива только у 20 % пациентов через 6 лет по сравнению с 65 % без ЛТ после операции. При этом для менингиом высокой степени злокачественности с агрессивным течением отсутствуют рекомендации, регламентирующие дозировку и временные рамки при проведении адъювантной ЛТ. В другом групповом исследовании NRG/RTOG пациенты были поделены нерандомно на 3 группы риска в зависимости от патоморфологического исследования опухоли и объема операции. Пациенты с впервые диагностированными менингиомами grade I после тотальной (I–III степени по Симпсону) или субтотальной (IV–V степени) резекции были отнесены к группе низкого риска рецидива. На основе предварительных данных эта группа показала БРВ 86 %. Результаты исследования подтверждают, что нет необходимости в адъювантной ЛТ при радикально прооперированных больших менингиомах grade I [25, 102, 106, 109].

Подавляющая часть рекомендаций по использованию ЛТ при лечении менингиом, которые приведены в Национальной всеобщей онкологической сети, имеют уровень доказательности 2A. ЛТ может быть применима для небольших (<30 мм) менингиом, не имеющих симптоматики, для grade II, прооперированных субтотально, и grade III вне зависимости от радикальности операции, а также субтотально удаленных менингиом grade I, если в дальнейшем они могут проявиться клинической симптоматикой. ЛТ необходима при больших (>30 мм) менингиомах grade III, не имеющих симптоматики, и может рассматриваться при grade II, а также grade I, прооперированной не радикально [25, 34, 47, 56, 101–105]. Для всех бессимптомных менингиом приемлемым вариантом является только наблюдение (с серийной визуализацией). При первично обнаруженных менингиомах и тех, которые проявляются неврологической и общемозговой симптоматикой, после операции рекомендуется проведение ЛТ в случае grade III. Также ЛТ может быть рассмотрена при всех менингиомах grade II, а также при больших, не радикально прооперированных менингиомах grade I. У пациентов с менингиомой, расположенной в хирургически недоступной зоне, и у лиц, имеющих противопоказания к оперативному вмешательству, рекомендуется только ЛТ. Если при рецидиве

менингиомы она доступна для хирургического удаления, рекомендована операция с последующей ЛТ; в противном случае рекомендована только ЛТ. Однако данные рекомендации не учитывают возраст пациента, локализацию опухоли и молекулярно-генетические и патоморфологические маркеры [25, 32, 33, 40, 102, 106, 109].

Системная терапия

Существует мало крупных или рандомизированных исследований, в которых демонстрируется эффективность системной терапии в лечении менингиом. По данным Национальной всеобщей онкологической сети, рекомендуются к использованию 3 класса медикаментозной терапии: агонисты рецепторов соматостатина, интерферон α и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов. Применение системной фармако-терапии, по данным Европейской ассоциации нейро-онкологии, считается экспериментальным (уровень доказательства C), поэтому для лечения менингиом не рекомендуют конкретных препаратов или их классов (табл. 6) [21, 25, 31–33, 37, 39, 41, 53, 99–110, 112].

Результаты лечения рецидива менингиомы grade I, а также более злокачественных менингиом с помощью интерферона α продемонстрировали увеличение БРВ в течение 6 мес у 54 и 17 % пациентов соответственно. Это были исследования небольших групп, при этом интерферон α был умеренно токсичным, что требует дополнительных исследований для определения его эффективности [35, 44, 112].

Более перспективные результаты получены при использовании антиангиогенных препаратов, ориентированных на вазоэндотелиальный ростовой фактор. Так, ингибитор сигнализации фактора роста эндотелия сосудов сунитиниб был использован у 36 пациентов с рефрактерной менингиомой grade II/III в исследовании II фазы: БРВ в течение 6 мес достигнута у 44 % пациентов,

при этом наблюдалась высокая токсичность (около 63 % пациентов имели тяжелые побочные эффекты).

Использование у пациентов с рецидивом менингиом grade I–III бевацизумаба (моноклональное анти-тело против фактора роста эндотелия сосудов) показало БРВ в течение 6 мес в 86, 78 и 45 % случаев соответственно. Также идет исследование II фазы по использованию бевацизумаба у пациентов с рецидивом и прогрессированием менингиом [24, 31–33, 110].

Аналоги соматостатина, обладающие высокой аффинностью к SSTR2, являются привлекательным вариантом лечения менингиом и обеспечивают целенаправленный, но при этом обобщаемый и масштабируемый подход. Октреотид – инъекционный аналог соматостатина, который активирует SHP1 и SHP2 и ингибирует путь PI3K/AKT, что в совокупности опосредует прямые противоопухолевые эффекты. Октреотид показал умеренный успех при применении в менингиомах в ранних исследованиях с БРВ в течение 6 мес 44 %, но эти показатели не были воспроизводимыми и не подтверждены в других исследованиях. Такие результаты могут быть связаны с внутриклеточными механизмами ускользания. Тонкий подход с использованием тераностики, нацеленной на SSTR2, получил распространение для применения при менингиомах [111]. ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera) – β -излучающий радионуклид, аналог соматостатина, который образует активные формы кислорода, вызывающие однопочечные разрывы в ДНК опухоли и в итоге – гибель опухоли. После связывания с рецептором SSTR и эндоцитоза он оказывает цитотоксический эффект на соседние опухолевые клетки. Кроме того, способность ^{177}Lu излучать γ -фотоны может быть использована для фармакокинетической визуализации радиофармацевтического препарата *in vivo*. Предварительные данные демонстрируют эффективность этого метода против менингиом, которая варьирует в зависимости от степени злокаче-

Таблица 6. Рекомендации по лечению менингиом grade I–III по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

Table 6. Guidelines on treatment of grade I–III meningiomas according to the World Health Organization (WHO)

Гистология по ВОЗ, степень резекции WHO histology, degree of resection	Рекомендации по терапевтическому лечению Therapeutic guidelines
Grade I, тотальная резекция Grade I, total resection	Наблюдение Observation
Grade I, субтотальная или частичная резекция Grade I, subtotal or partial resection	Наблюдение и/или стереотаксическая радиохирургия Observation and/or stereotactic radiosurgery
Grade II, тотальная резекция Grade II, total resection	Наблюдение и/или фракционированная радиохирургия Observation and/or fractionated radiosurgery
Grade II, субтотальная или частичная резекция Grade II, subtotal or partial resection	Фракционированная радиохирургия Fractionated radiosurgery
Grade III	Фракционированная радиохирургия, экспериментальная химиотерапия или пептидная рецепторная радионуклидная терапия Fractionated radiosurgery, experimental chemotherapy, or peptide receptor radionuclide therapy

ственности, с показателями БРВ в течение 6 мес 94, 48 и 0 % для опухолей grade I, II, III, положительных по SSTR2, соответственно. Данный препарат находится на стадии исследования при лечении менингиом и предлагается для рассмотрения совместно в рамках практических рекомендаций Европейской ассоциации ядерной медицины, Европейской ассоциации нейроонкологии, Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации, критериев оценки ответа/эффективности лечения в нейроонкологии в случаях рецидива после стандартного лечения с учетом его низкого профиля токсичности и доказанной эффективности при других видах опухолей [31–33, 57, 74, 97, 100–104, 108].

В исследовании II фазы при рецидивирующей менингиоме, при которой не достигнут эффект от хирургического лечения или ЛТ, использовали альтернативный аналог соматостатина пасиреотид. Препарат имел хорошую переносимость, несмотря на то что его использование показало БРВ в течение 6 мес только 17 % у пациентов со злокачественной менингиомой (grade II/III) и 50 % у пациентов с grade I. В другом ретроспективном исследовании продемонстрировано, что для увеличения вероятности БРВ в течение 6 мес эффективно применение сандостатина в эстрогенотрицательных и прогестеронположительных опухолях до 87,8 %; напротив, у пациентов с эстрогенотрицательными и прогестеронотрицательными менингиомами БРВ в течение 6 мес составляла 62,5 %. При этом в исследовании у 9 пациентов со злокачественной менингиомой, получавших октреотид, а также в более крупном исследовании пасиреотида не наблюдалось рентгенологического ответа и не обнаружено значимого увеличения БРВ [32, 39, 40, 111].

Иммунотерапия

Иммунотерапия продемонстрировала успех и значительные преимущества при солидных опухолях, включая меланому и немелкоклеточный рак легкого,

и активно изучается при рецидивирующей менингиоме, глиальных опухолях головного мозга [58, 61, 94, 103, 105, 111, 112]. Подобно глиомам, менингиомы часто демонстрируют иммунное уклонение с истощением Т-клеток, что приводит к снижению уровней PD-1⁺-Т-клеток. Хотя уровень лиганда запрограммированной смерти 1 (PD-L1) повышен в менингиомах, причем уровни экспрессии возрастают с увеличением степени злокачественности, прогностическая роль экспрессии PD-L1 остается условной. Эффективность иммунотерапии может быть ограничена низкой мутационной нагрузкой опухоли и ее иммуносупрессивным микроокружением. Соответственно, иммунотерапия показала переменный успех в лечении менингиом. В исследовании II фазы у пациентов с рецидивирующей менингиомой grade II и III, получавших пембролизумаб, достигнуты частота БРВ 48 % и медиана БРВ 7,6 мес. Аналогично в другом исследовании II фазы длительная выживаемость наблюдалась у 8 % (2/25) пациентов с рецидивирующей менингиомой grade II и III с высокой мутационной нагрузкой, хотя первичная конечная точка не достигнута с частотой БРВ 42,4 % [24, 28, 29, 31, 100, 111, 112].

Также продолжаются испытания ингибирующей терапии на основе антител PD-L1, пембролизумаба и ниволумаба отдельно или ниволумаба с гипофракционированной СЛТ в сочетании с ипилимумабом или без него (ингибитор CTLA4) и авелумаба (в сочетании с протонной радиотерапией). Сообщается о случае очень хорошего ответа на ниволумаб у пациента с рецидивирующей, рефрактерной к лечению менингиомой и гомозиготной делецией гена репарации несоответствий ДНК *MSH2*. Изучается использование препаратов, нацеленных на путь mTOR, в частности с эверолимусом и вистусертибом. Эверолимус также рассматривается в сочетании с аналогом рецептора соматостатина октреотидом при рецидивирующей менингиоме (табл. 7) [24, 28, 29, 31–33, 39, 41, 100, 111].

Таблица 7. Продолжающиеся клинические испытания по лечению менингиом

Table 7. Ongoing clinical trials for the treatment of meningiomas

Идентификатор клинического исследования Clinical trial identifier	Описание исследования Study description	Препарат или метод Drug or method
NCT02648997	Открытое исследование II фазы ниволумаба или комбинации ниволумаба и ипилимумаба у взрослых пациентов с прогрессирующей/рецидивирующей менингиомой An open-label phase II trial of nivolumab or the combination of nivolumab and ipilimumab in adult patients with progressive/recurrent meningioma	Ниволумаб, ипилимумаб, дистанционная ЛТ Nivolumab, ipilimumab, external beam RT
NCT05425004	Кабозантиниб для пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей менингиомой Cabozantinib for patients with recurrent or progressive meningioma	Кабозантиниб Cabozantinib
NCT05940493	Абемациклиб у пациентов с впервые диагностированной менингиомой Abemaciclib in patients with newly diagnosed meningioma	Абемациклиб, плацебо Abemaciclib, placebo

Окончание табл. 7
End of table 7

Идентификатор клинического исследования Clinical trial identifier	Описание исследования Study description	Препарат или метод Drug or method
NCT06830356	ПЭТ-визуализация рецепторов соматостатина для определения оптимальной дозы ЛТ при менигиомах высокого риска PET imaging of somatostatin receptors for determining the optimal RT dose in high-risk meningiomas	Повышение дозы ЛТ Increasing the dose of RT
NCT06126588	Комбинация эверолимуса и ^{177}Lu -DOTATATE в лечении рефрактерной менингиомы grade II–III: клиническое исследование IIb фазы Combination of everolimus and ^{177}Lu -DOTATATE in treatment of refractory grade II–III meningioma: a phase IIb clinical trial	Эверолимус Everolimus
NCT04997317	Лечение рецидивирующих или прогрессирующих менингиом с помощью радиоактивно меченного антагониста соматостатина ^{177}Lu -сатореотида Treatment of recurrent or progressive meningiomas with the radiolabeled somatostatin antagonist ^{177}Lu -satoreotide	^{177}Lu -DOTA-JR11
NCT03631953	Комбинация алпелисиба и траметиниба при прогрессирующих рефрактерных менингиомах Combination of alpelisib and trametinib for progressive refractory meningiomas	Траметиниб, алпелисиб Trametinib, alpelisib
NCT02847559	Применение терапии электрическим полем Optune и бевацизумаба для лечения пациентов с рецидивирующей или прогрессирующей менингиомой grade II–III Optune electrical field therapy and bevacizumab for the treatment of patients with recurrent or progressive grade II–III meningiomas	Бевацизумаб Bevacizumab
NCT04082520	Применение препарата Лутатера для лечения неоперабельной прогрессирующей менингиомы после дистанционной ЛТ Use of Lutathera for the treatment of inoperable progressive meningioma after external beam RT	^{68}Ga -DOTATAT, ^{177}Lu
NCT03604978	Ниволумаб и многофракционная стереотаксическая радиохирurgia с ипилимумабом или без него при лечении пациентов с рецидивирующей менингиомой grade II–III Nivolumab and multifraction stereotactic radiosurgery with or without ipilimumab in the treatment of patients with recurrent grade II–III meningiomas	Ниволумаб Nivolumab
NCT06275919	Регорафениб для лечения рецидивирующей менингиомы grade II–III (исследование MIRAGE) Regorafenib for the treatment of recurrent grade II–III meningiomas (MIRAGE study)	Регорафениб, местный стандарт лечения Regorafenib, the local standard of care
NCT03279692	Исследование II фазы применения пембролизумаба при рецидивирующей или остаточной менингиоме высокой степени злокачественности A phase II study of pembrolizumab in recurrent or residual high-grade meningioma	Пембролизумаб Pembrolizumab
NCT02523014	Висмодегиб, ингибитор FAK GSK2256098, капивасертиб и абемациклиб в лечении пациентов с прогрессирующими менингиомами Vismodegib, the FAK inhibitor GSK2256098, capivasertib and abemaciclib in the treatment of patients with progressive meningiomas	Висмодегиб, ингибитор FAK GSK2256098, капивасертиб, абемациклиб Vismodegib, FAK inhibitor GSK2256098, capivasertib, abemaciclib
NCT04501705	Апатиниб в лечении рецидивирующей атипичной/злокачественной менингиомы у взрослых Apatinib in the treatment of recurrent atypical/malignant meningioma in adults	Апатиниба мезилат Apatinib mesylate

Примечание. ЛТ – лучевая терапия; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

Note. RT – radiation therapy; PET – positron emission tomography.

Перспективы

Использование искусственного интеллекта и радиомикки может помочь в оценке риска рецидива. Дальнейшее развитие радиомикки наряду с биомаркерами экспрессии генов также может улучшить существующие модели стратификации риска. В настоящее время утверждения относительно использования искусственного интеллекта в диагностике и лечении менингиом носят теоретический и спекулятивный характер, но, безусловно, останутся областью активных исследований [37, 53, 97, 101, 108].

Заключение

Менингиомы значимо влияют на жизнь пациентов, несмотря на то, что являются доброкачественными

опухолями, и могут вызывать трудности в процессе наблюдения и терапии. Хирургическое лечение — основной метод, особенно когда возможно тотальное удаление опухоли. При невозможности радикального удаления в связи с анатомическим расположением или если опухоль ведет себя агрессивно либо характеризуется высокой степенью злокачественности, необходимо использовать адъювантные методы лечения. При этом зачастую адъювантная терапия имеет недостатки, и только немногие схемы медикаментозного лечения показали эффективность и одобрены к использованию. Для устранения этих пробелов требуются постоянные исследования и клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol* 2023;25(12 suppl 2): iv1–99. DOI: 10.1093/neuonc/noad149
- Козлов А.В., Ефремов К.В., Галкин М.В. и др. Плоскостные гиперостотические менингиомы свода черепа: анализ 69 наблюдений из одной клиники. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2025;89(1):20–9. DOI: 10.17116/neiro20258901120
Kozlov A.V., Efremov K.V., Galkin M.V. et al. En plaque convexity hyperostotic meningioma: 69 cases from a single center. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2025;89(1):20–9. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro20258901120
- Бекяшев А.Х. Патогенез менингиом (обзор литературы). *Опухоли головы и шеи* 2011;(4):26–40.
Bekyashev A.Kh. Pathogenesis of meningiomas (a review of literature). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumor* 2011;(4):26–40. (In Russ.).
- Абдуллаев А.Н., Джинджихадзе Р.С., Поляков А.В. и др. Доступы в микрохирургии ольфакторных менингиом. Систематический обзор литературы и метаанализ. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2026;90(2):103–11. DOI: 10.17116/neiro202690021103
Abdullaev A.N., Dzhindzhikhadze R.S., Polyakov A.V. et al. Approaches in microsurgery for olfactory meningiomas: a systematic review and meta-analysis. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2026;90(2):103–11. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro202690021103
- Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и др. Интракраниальные менингиомы: клиничко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал* 2022;21(4):110–23. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123
Kukanov K.K., Vorobyeva O.M., Zabrodskaya Yu.M. et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022;21(4):110–23. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123
- Мельченко С.А., Брехунцов М.А., Сенько И.В. и др. Тенториальные менингиомы, распространяющиеся по поперечному и сигмовидному синусам до луковицы яремной вены (обзор литературы и три клинических случая). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2026;90(1):73–82. DOI: 10.17116/neiro20269001173
Melchenko S.A., Brehuncov M.A., Senko I.V. et al. Tentorial meningiomas extending along transverse and sigmoid sinuses to jugular vein bulb. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2026;90(1):73–82. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro20269001173
- Григорян Г.Ю., Усачев Д.Ю., Куличков Д.А., Григорян Ю.А. Менингиомы задней поверхности пирамиды височной кости: клинические проявления, анатомические взаимоотношения и результаты хирургического лечения. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2026;90(1):29–38. DOI: 10.17116/neiro20269001129
Grigoryan G.Yu., Usachev D.Yu., Kulichkov D.A., Grigoryan Yu.A. Posterior petrous meningiomas: clinical manifestations, anatomical relationships and postoperative outcomes. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2026;90(1):29–38. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro20269001129
- Ушанов В.В., Забродская Ю.М., Улитин А.Ю. и др. Патоморфология рецидивирующих менингиом. *Архив патологии* 2025;87(5):28–35. DOI: 10.17116/patol20258705128
Ushanov V.V., Zabrodskaya Yu.M., Ulitin A.Yu. et al. Pathology features of recurrent meningioma. *Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology* 2025;87(5):28–35. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20258705128
- Михайлов Н.И., Зайцев А.М., Кучерявых М.А. и др. Метастатические менингиомы: серия случаев и обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2025;89(3):83–91. DOI: 10.17116/neiro20258903183
Mikhailov N.I., Zaitsev A.M., Kucheryavykh M.A. et al. Metastatic meningiomas: a case series and literature review. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2025;89(3):83–91. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro20258903183
- Степаненко В.В., Шаманин В.А., Трашин А.В. и др. Кранио-вертебральные интрадуральные менингиомы: анализ результатов хирургического лечения (ретроспективное двухцентровое исследование). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2024;88(6):23–30. DOI: 10.17116/neiro20248806123
Stepanenko V.V., Shamanin V.A., Trashin A.V. et al. Craniovertebral intradural meningiomas: analysis of postoperative outcomes (a retrospective two-center study). *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2024;88(6):23–30. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro20248806123
- Данилин В.Е., Рзаев Д.А., Лetyagin Г.В. и др. Внутречерепные менингиомы детского возраста. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2020;84(3):44–51. DOI: 10.17116/neiro20208403144
Danilin V.E., Rzaev D.A., Letyagin G.V. et al. Intracranial meningiomas in children. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2020;84(3):44–51. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.17116/neiro20208403144

12. Opoku I., Yang L., Sun P. et al. Pediatric cerebral meningioma: a single-center study with 10 children not associated with neurofibromatosis type 2 and literature review. *Pediatr Neurosurg* 2022;57(6):422–33. DOI: 10.1159/000526541
13. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
14. Rynda A., Olyushin V., Rostovtsev D., Zaborodskaya Y. Influence of the expression of ABCG2 transporters on the results of photodynamic therapy in malignant gliomas. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S523. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.026
15. Ren L., Deng J., Wakimoto H. et al. Clinical and molecular characteristics and long-term outcomes of pediatric intracranial meningiomas: a comprehensive analysis from a single neurosurgical center. *Acta Neuropathol Commun* 2025;13(1):15. DOI: 10.1186/s40478-025-01925-0
16. Youngblood M.W., Miyagishima D.F., Jin L. et al. Associations of meningioma molecular subgroup and tumor recurrence. *Neuro Oncol* 2021;23:783–94. DOI: 10.1093/neuonc/noaa226
17. Tauziède-Espariat A., Pfister S.M., Mawrin C., Sahm F. Pediatric meningiomas: a literature review and diagnostic update. *Neurooncol Adv* 2023;5(Suppl 1):i105–11. DOI: 10.1093/noonjnl/vdac165
18. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Результаты использования интраоперационного флуоресцентного контроля с хлорином Е6 при резекции глиальных опухолей головного мозга. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко 2021;85(4):20–8. DOI: 10.17116/neiro20218504120
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Intraoperative fluorescence control with chlorin E6 in resection of glial brain tumors. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2021;85(4):20–8. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/neiro20218504120
19. Ren L., Xie Q., Deng J. et al. Association of frequent *NF2* mutations with spinal location predominance and worse outcomes in psammomatous meningiomas. *J Neurosurg* 2024;141(3):593–601. DOI: 10.3171/2024.1.JNS232450
20. Ren L., Hua L., Deng J. et al. Favorable long-term outcomes of chordoid meningioma compared with the other WHO Grade 2 meningioma subtypes. *Neurosurgery* 2023;92(4):745–55. DOI: 10.1227/neu.0000000000002272
21. Ren L., Hua L., Bao Z. et al. Distinct clinical outcome of microcystic meningioma as a WHO grade 1 meningioma subtype. *J Neurooncol* 2023;161(2):193–202. DOI: 10.1007/s11060-022-04034-3
22. Hua L., Alkhatib M., Podlesek D. et al. Two predominant molecular subtypes of spinal meningioma: thoracic *NF2*-mutant tumors strongly associated with female sex, and cervical *AKT1*-mutant tumors originating ventral to the spinal cord. *Acta Neuropathol* 2022;144(5):1053–55. DOI: 10.1007/s00401-022-02474-9
23. Goldbrunner R., Stavrinos P., Jenkinson M.D. et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol* 2021;23(11):1821–34. DOI: 10.1093/neuonc/noab150
24. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Забродская Ю.М. Комплексное лечение пациента с нейрофиброматозом 2-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(8):98–104. DOI: 10.17116/jnevro202012008198
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M., Zaborodskaya Yu.M. Complex treatment of a patient with neurofibromatosis type 2. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020;120(8):98–104. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202012008198
25. Lucas C.G., Mirchia K., Seo K. et al. Spatial genomic, biochemical and cellular mechanisms underlying meningioma heterogeneity and evolution. *Nat Genet* 2024;56(6):1121–33. DOI: 10.1038/s41588-024-01747-1
26. Brastianos P.K., Twohy E.L., Gerstner E.R. et al. Alliance A071401: phase II trial of focal adhesion kinase inhibition in meningiomas with somatic *NF2* mutations. *J Clin Oncol* 2023;41(3):618–28. DOI: 10.1200/JCO.21.02371
27. Brastianos P.K., Dooley K., Geyer S. et al. Abemaciclib in meningiomas with somatic *NF2* or *CDK* pathway alterations: the phase 2 Alliance A071401 trial. *Nat Med* 2026;32(2):717–24. DOI: 10.1038/s41591-025-04141-4
28. Fan W., Wang C., Zhong X. et al. A refractory case of CDKN2A/B loss metastatic intrahepatic cholangiocarcinoma achieving a partial response after first-line treatment with palbociclib. *Onco Targets Ther* 2023;16:23–9. DOI: 10.2147/OTT.S390458
29. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Флуоресцентная диагностика с хлорином е6 в хирургии глиом низкой степени злокачественности. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):35–43. DOI: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Fluorescent diagnostics with chlorin e6 in surgery of low-grade glioma. *Biomedical Photonics* 2021;10(4):35–43. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-35-43
30. Zevenrijn L.J., Looze E.J., Thavaneswaran S. et al. Limited clinical activity of palbociclib and ribociclib monotherapy in advanced cancers with cyclin D-CDK4/6 pathway alterations in the Dutch DRUP and Australian MoST trials. *Int J Cancer* 2023;153(7):1413–22. DOI: 10.1002/ijc.34649
31. Preusser M., Silvani A., Le Rhun E. et al. Trabectedin for recurrent WHO grade 2 or 3 meningioma: a randomized phase 2 study of the EORTC Brain Tumor Group (EORTC-1320-BTG). *Neuro Oncol* 2022;24(5):755–67. DOI: 10.1093/neuonc/noab243
32. Kotecha R., Akdemir E.Y., Kutuk T. et al. Benchmarking the efficacy of salvage systemic therapies for recurrent meningioma: a RANO group systematic review and meta-analysis to guide clinical trial design. *Neuro Oncol* 2025;27(7):1670–85. DOI: 10.1093/neuonc/noaf009
33. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Использование флуоресцентной навигации и эндоскопической ассистенции в хирургии глиобластом головного мозга. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко 2025;89(6):28–37. DOI: 10.17116/neiro20258906128
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Fluorescence navigation and endoscopic assistance in surgery for brain glioblastomas. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2025;89(6):28–37. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/neiro20258906128
34. Magill S.T., Young J.S., Chae R. et al. Relationship between tumor location, size, and WHO grade in meningioma. *Neurosurg Focus* 2018;44(4):E4. DOI: 10.3171/2018.1.FOCUS17752
35. Rogers L., Barani I., Chamberlain M. et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015;122(1):4–23. DOI: 10.3171/2014.7.JNS131644
36. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Возможности интерстициальной фотодинамической терапии в лечении глиобластом головного мозга. *Biomedical Photonics* 2025;14(1):4–19. DOI: 10.24931/2413-9432-2025-14-1-4-19
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Possibilities of interstitial photodynamic therapy in the treatment of brain glioblastoma. *Biomedical Photonics* 2025;14(1):4–19. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.24931/2413-9432-2025-14-1-4-19
37. Hammouche S., Clark S., Wong A.H. et al. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156(8):1475–81. DOI: 10.1007/s00701-014-2156-z
38. Buerki R.A., Horbinski C.M., Kruser T. et al. An overview of meningiomas. *Future Oncol* 2018;14(21):2161–77. DOI: 10.2217/fon-2018-0006
39. Proctor D.T., Ramachandran S., Lama S., Sutherland G.R. Towards molecular classification of meningioma: evolving treatment and diagnostic paradigms. *World Neurosurg* 2018;119:366–73. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.019
40. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение

- о двух клинических случаях). Biomedical Photonics 2020;9(2):45–54. DOI: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54
- Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases). Biomedical Photonics 2020;9(2):45–54. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-45-54
41. Smith M.J. Germline and somatic mutations in meningiomas. Cancer Genet 2015;208(4):107–14. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.02.003
42. Aavikko M., Li S.P., Saarinen S. et al. Loss of SUFU function in familial multiple meningioma. Am J Hum Genet 2012;91(3):520–6. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.07.015
43. Yakubov E., Ghoochani A., Buslei R. et al. Hidden association of Cowden syndrome, PTEN mutation and meningioma frequency. Oncoscience 2016;3(5–6):149–55. DOI: 10.18632/oncoscience.305
44. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных глиом. Российский журнал персонализированной медицины 2025;5(5):380–96. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-5-380-396
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Photodynamic therapy of malignant gliomas. Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsyny = Russian Journal for Personalized Medicine 2025;5(5):380–96. (In Russ.). DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-5-380-396
45. Smith M.J., Wallace A.J., Bowers N.L. et al. *SMARCB1* mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid tumors. Cancer Genet 2014;207(9):373–8. DOI: 10.1016/j.cancergen.2014.04.001
46. Smith M.J., O’Sullivan J., Bhaskar S.S. et al. Loss-of-function mutations in *SMARCB1* cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. Nat Genet 2013;45(3):295–8. DOI: 10.1038/ng.2552
47. Smith M.J., Wallace A.J., Bennett C. et al. Germline *SMARCB1* mutations predispose to both spinal and cranial clear cell meningiomas. J Pathol 2014;234(4):436–40. DOI: 10.1002/path.4427
48. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Оценка влияния флуоресцентной хирургии у пациентов с глиобластомой на отдаленные результаты лечения. Российский журнал персонализированной медицины 2025;5(5):397–411. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-5-397-411
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Evaluation of the influence of fluorescence surgery in patients with glioblastoma on long-term treatment results. Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsyny = Russian Journal for Personalized Medicine 2025;5(5):397–411. (In Russ.). DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-5-397-411
49. Shankar G.M., Abedalthagafi M., Vaubel R.A. et al. Germline and somatic *BAP1* mutations in high-grade rhabdoid meningiomas. Neuro Oncol 2017;19(4):535–45. DOI: 10.1093/neuonc/nox094
50. Haugh A.M., Njauw C.N., Bubley J.A. et al. Genotypic and phenotypic features of *BAP1* cancer syndrome: a report of 8 new families and review of cases in the literature. JAMA Dermatol 2017;153(10):999–1006. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.2330
51. Рында А.Ю., Павлов О.А., Вербицкий О.П. и др. Множественная миелома с интракраниальным распространением. Вестник рентгенологии и радиологии 2023;104(1):56–61. DOI: 10.20862/0042-4676-2023-104-1-56-61
- Rynda A.Yu., Pavlov O.A., Verbitskiy O.P. et al. Multiple Myeloma with Intracranial Distribution. Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2023;104(1):56–61. (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2023-104-1-56-61
52. Bowers D.C., Nathan P.C., Constine L. et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. Lancet Oncol 2013;14(8):e321–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70107-4
53. Watts J., Box G., Galvin A. et al. Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. Insights Imag 2014;5(1):113–22. DOI: 10.1007/s13244-013-0302-4
54. Rynda A., Olyushin V., Rostovtsev D., Zabrodskaya Y. Long-term survival following photodynamic therapy for malignant glioma depending on MGMT status. Ann Oncol 2020;31(Suppl. 4):S402. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.486
55. Baskan O., Silav G., Bolukbasi F.H. et al. Relation of apparent diffusion coefficient with Ki-67 proliferation index in meningiomas. Br J Radiol 2016;89(1057):20140842. DOI: 10.1259/bjr.20140842
56. Afshar-Oromieh A., Wolf M.B., Kratochwil C. et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT and PET/MRI hybrid systems in patients with cranial meningioma: initial results. Neuro Oncol 2015;17(2):312–9. DOI: 10.1093/neuonc/nou131
57. Olyushin V., Rynda A., Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells as part of the complex treatment of patients with malignant gliomas. Ann Oncol 2020;31(Suppl. 4):S405. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.493
58. Bosnyák E., Kamson D.O., Guastella A.R. et al. Molecular imaging correlates of tryptophan metabolism via the kynurenine pathway in human meningiomas. Neuro Oncol 2015;17(9):1284–92. DOI: 10.1093/neuonc/nov098
59. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Малоинвазивное хирургическое лечение глиобластом методом интерстициальной фотодинамической терапии. Злокачественные опухоли 2025;15(1):35–49. DOI: 10.18027/2224-5057-2025-044
- Rynda A.Y., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Minimally invasive surgical treatment of glioblastomas using interstitial photodynamic therapy. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2025;15(1):35–49. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2025-044
60. Verma A., Kumar I., Verma N. et al. Magnetic resonance spectroscopy – revisiting the biochemical and molecular milieu of brain tumors. BBA Clin 2016;5:170–8. DOI: 10.1016/j.bbaci.2016.04.002
61. Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Флуоресцентно-контролируемая резекция глиальных опухолей с «Фотодитазин». Вестник хирургии имени И.И. Грекова 2017;176(5):10–15. DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15
- Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. Fluorescence-guided resection of glioma using “photoditazin”. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova = Grekov’s Bulletin of Surgery 2017;176(5):10–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-10-15
62. Rynda A., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy in the complex treatment of HGG. Neuro Oncol 2021;23(Suppl 2):i47. DOI: 10.1093/neuonc/noab180.164
63. Juhász C., Dwivedi S., Kamson D.O. et al. Comparison of amino acid positron emission tomographic radiotracers for molecular imaging of primary and metastatic brain tumors. Mol Imaging 2014;13:10.2310/7290.2014.00015. DOI: 10.2310/7290.2014.00015
64. Рында А.Ю., Олюшин Д.М., Ростовцев Д.М. и др. Результаты микрохирургической резекции глиобластом под эндоскопическим и флуоресцентным контролем. Biomedical Photonics 2024;13(3):20–30. DOI: 10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30
- Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Results of microsurgical resection of glioblastomas under endoscopic and fluorescent control. Biomedical Photonics 2024;13(3):20–30. (In Russ., In Engl.) DOI: 10.24931/2413-9432-2024-13-3-20-30
65. Toland A., McNulty S.N., Pekmezci M. et al. Pediatric meningioma: a clinicopathologic and molecular study with potential grading implications. Brain Pathol 2020;30(6):1134–43. DOI: 10.1111/bpa.12884
66. Domingues P., González-Tablas M., Otero Á. et al. Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. Oncotarget 2015;6(13):10671–88. DOI: 10.18632/oncotarget.3870
67. McNulty S.N., Schweteye K., Goldstein M. et al. Analysis of point mutations and copy number variation in grade II and III meningioma. Exp Mol Pathol 2018;105(3):328–33. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.10.007

68. Abedalthagafi M., Bi W.L., Aizer A.A. et al. Oncogenic *PI3K* mutations are as common as *AKT1* and *SMO* mutations in meningioma. *Neuro Oncol* 2016;18(5):649–55. DOI: 10.1093/neuonc/nov316
69. Zotti T., Scudiero I., Vito P., Stilo R. The emerging role of *TRAF7* in tumor development. *J Cell Physiol* 2017;232(6):1233–8. DOI: 10.1002/jcp.25676
70. Рында А.Ю., Забродская Ю.М., Олюшин В.Е. и др. Морфологическая оценка эффективности флуоресцентной навигации с хлорином е6 в хирургии злокачественных глиом. *Архив патологии* 2021;83(5):13–20. DOI: 10.17116/patol20218305113
Rynda A.Yu., Zabrodskaya Yu.M., Olyushin V.E. et al. Morphological evaluation of the effectiveness of fluorescence navigation with chlorin e6 in surgery for malignant gliomas. *Arkhiv patologii = Russian Journal of Archive of Pathology* 2021;83(5):13–20. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20218305113
71. Clark V.E., Erson-Omay E.Z., Serin A. et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, and *SMO*. *Science* 2013;339(6123):1077–80. DOI: 10.1126/science.1233009
72. Reuss D.E., Piro R.M., Jones D.T. et al. Secretory meningiomas are defined by combined *KLF4 K409Q* and *TRAF7* mutations. *Acta Neuropathol* 2013;125(3):351–8. DOI: 10.1007/s00401-013-1093-x
73. Aizer A.A., Abedalthagafi M., Bi W.L. et al. A prognostic cytogenetic scoring system to guide the adjuvant management of patients with atypical meningioma. *Neuro Oncol* 2016;18(2):269–74. DOI: 10.1093/neuonc/nov177
74. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Пациенты с длительной выживаемостью при злокачественных глиомах после фотодинамической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2024;124(6):54–61. DOI: 10.17116/jnevro202412406154
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2024;124(6):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202412406154
75. Behling F., Barrantes-Freer A., Skardelly M. et al. Frequency of *BRAF* V600E mutations in 969 central nervous system neoplasms. *Diagn Pathol* 2016;11(1):55. DOI: 10.1186/s13000-016-0506-2
76. Usabalieva A., Pierson C.R., Kavran C.A. et al. Primary meningeal pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features: a report of 2 cases, one with *BRAF*(V600E) mutation and clinical response to the *BRAF* inhibitor dabrafenib. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015;74(10):960–9. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000240
77. Mirian C., Duun-Henriksen A.K., Juratli T. et al. Poor prognosis associated with *TERT* gene alterations in meningioma is independent of the WHO classification: an individual patient data meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(4):378–87. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322257
78. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Сравнительный анализ флуоресцентной навигации в хирургии злокачественных глиом с использованием 5-АЛА и хлорина Е6. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2022;(1):5–14. DOI: 10.17116/hirurgia20220115
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Comparative analysis of 5-ALA and chlorin E6 fluorescence-guided navigation in malignant glioma surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2022;(1):5–14. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20220115
79. Galani V., Lampri E., Varouktsi A. et al. Genetic and epigenetic alterations in meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2017;158:119–25. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.05.002
80. Olar A., Wani K.M., Wilson C.D. et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol* 2017;133(3):431–44. DOI: 10.1007/s00401-017-1678-x
81. Sahn F., Schrimpf D., Stichel D. et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(5):682–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9
82. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Применение интраоперационной фотодинамической терапии в структуре комплексного лечения злокачественных глиом. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко* 2023;87(1):25–34. DOI: 10.17116/neiro20238701125
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Intraoperative photodynamic therapy in complex treatment of malignant gliomas. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2023;87(1):25–34. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/neiro20238701125
83. Nassiri F., Mamatjan Y., Suppiah S. et al. DNA methylation profiling to predict recurrence risk in meningioma: development and validation of a nomogram to optimize clinical management. *Neuro Oncol* 2019;21(7):901–10. DOI: 10.1093/neuonc/noz061
84. Lee Y.S., Lee Y.S. Molecular characteristics of meningiomas. *J Pathol Transl Med* 2020;54(1):45–63. DOI: 10.4132/jptm.2019.11.05
85. Gao F., Shi L., Russin J. et al. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *PloS One* 2013;8(1):e54114. DOI: 10.1371/journal.pone.0054114
86. Katz L.M., Hielscher T., Liechty B. et al. Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence. *Acta Neuropathol* 2018;135(6):955–63. DOI: 10.1007/s00401-018-1844-9
87. Pérez-Magán E., Rodríguez de Lope A., Ribalta T. et al. Differential expression profiling analyses identifies downregulation of 1p, 6q, and 14q genes and overexpression of 6p histone cluster 1 genes as markers of recurrence in meningiomas. *Neuro Oncol* 2010;12(12):1278–90. DOI: 10.1093/neuonc/noq081
88. Lu C., Allis C.D. SWI/SNF complex in cancer. *Nat Genet* 2017;49(2):178–9. DOI: 10.1038/ng.3779
89. Collord G., Tarpey P., Kurbatova N. et al. An integrated genomic analysis of anaplastic meningioma identifies prognostic molecular signatures. *Sci Rep* 2018;8(1):13537. DOI: 10.1038/s41598-018-31659-0
90. Zhi F., Zhou G., Wang S. et al. A microRNA expression signature predicts meningioma recurrence. *Int J Cancer* 2013;132(1):128–36. DOI: 10.1002/ijc.27658
91. Murnyák B., Bognár L., Klekner Á., Hortobágyi T. Epigenetics of meningiomas. *BioMed Res Int* 2015;2015:532451. DOI: 10.1155/2015/532451
92. Pereira B.J.A., Oba-Shinjo S.M., de Almeida A.N., Marie S.K.N. Molecular alterations in meningiomas: literature review. *Clin Neurol Neurosurg* 2019;176:89–96. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.12.004
93. Рында А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. и др. Использование иммунотерапии в комплексном лечении глиобластом: отдаленные результаты одноконтрового проспективного когортного исследования. *Российский журнал персонализированной медицины* 2025;5(2):112–27. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-2-112-127
Rynda A.Yu., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Use of immunotherapy in the complex treatment of glioblastomas: long-term results of a single-center prospective cohort study. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsyny = Russian Journal for Personalized Medicine* 2025;5(2):112–27. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-2-112-127
94. Wang M., Deng X., Ying Q. et al. MicroRNA-224 targets ERG2 and contributes to malignant progressions of meningioma. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;460(2):354–61. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.038
95. Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013. *Neuro Oncol* 2016;18(suppl_5):v1–75. DOI: 10.1093/neuonc/now207
96. Sun S.Q., Hawasli A.H., Huang J. et al. An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO grade II and III meningiomas. *Neurosurg Focus* 2015;38(3):E3. DOI: 10.3171/2015.1.FOCUS14757

97. Rogers C.L., Perry A., Pugh S. et al. Pathology concordance levels for meningioma classification and grading in NRG Oncology RTOG Trial 0539. *Neuro Oncol* 2016;18(4):565–74. DOI: 10.1093/neuonc/nov247
98. Rynda A.Y., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. et al. Patients with long-term survival in malignant gliomas after photodynamic therapy. *Neurosci Behav Physiol* 2024;54:1215–21. DOI: 10.1007/s11055-024-01717-4
99. Brastianos P.K., Galanis E., Butowski N. et al. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro Oncol* 2019;21(Suppl 1):i18–31. DOI: 10.1093/neuonc/noy136
100. Magill S.T., Lau D., Raleigh D.R. et al. Surgical resection and interstitial iodine-125 brachytherapy for high-grade meningiomas: a 25-year series. *Neurosurgery* 2017;80(3):409–16. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001262
101. Kirkpatrick J.P., Soltys S.G., Lo S.S. et al. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro Oncol* 2017;19(suppl_2):ii38–49. DOI: 10.1093/neuonc/now301
102. Rynda A.Y., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas – results. *Neurosurgery* 2025;71(Suppl 1):54. DOI: 10.1227/neu.0000000000003360_209
103. Oh H.J., Cho Y.H., Kim J.H. et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery for large-sized skull base meningiomas. *J Neuro Oncol* 2020;149(1):87–93. DOI: 10.1007/s11060-020-03575-9
104. Sun S.Q., Cai C., Murphy R.K. et al. Radiation therapy for residual or recurrent atypical meningioma: the effects of modality, timing, and tumor pathology on long-term outcomes. *Neurosurgery* 2016;79(1):23–32. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001160
105. Rogers L., Zhang P., Vogelbaum M. et al. Low-risk meningioma: initial outcomes from NRG oncology/RTOG 0539. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2016;96(5):939–40. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.051
106. Rynda A.Y., Olyushin V., Rostovtsev D. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the structure of complex treatment of gliomas. *Neurosurgery* 2024;70(Suppl 1):196. DOI: 10.1227/neu.0000000000002809_1244
107. Karsy M., Guan J., Cohen A. et al. Medical management of meningiomas: current status, failed treatments, and promising horizons. *Neurosurg Clin N Am* 2016;27(2):249–60. DOI: 10.1016/j.nec.2015.11.002
108. Chamberlain M.C. IFN- α for recurrent surgery- and radiation-refractory high-grade meningioma: a retrospective case series. *CNS Oncol* 2013;2(3):227–35. DOI: 10.2217/cns.13.17
109. Kaley T.J., Wen P., Schiff D. et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol* 2015;17(1):116–21. DOI: 10.1093/neuonc/nou148
110. Rynda A.Y., Rostovtsev D.M., Zaborodskaya Y.M., Olyushin V.E. Immunotherapy with autologous dendritic cells in the complex treatment of malignant gliomas – results. *J Neurooncol* 2024;166(2):309–19. DOI: 10.1007/s11060-023-04559-1
111. Al-Rashed M., Foshay K., Abedalthagafi M. Recent advances in meningioma immunogenetics. *Front Oncol* 2019;9:1472. DOI: 10.3389/fonc.2019.01472
112. Hrachova M., Nguyen E.N.T., Fu B.D. et al. A retrospective interventional cohort study to assess the safety and efficacy of sandostatin LAR for treatment of recurrent and/or refractory meningiomas. *Front Neurol* 2020;11:373. DOI: 10.3389/fneur.2020.00373

Вклад авторов

А.Ю. Рында, Д.М. Ростовцев, О.А. Павлов: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование, научное консультирование, окончательное одобрение статьи;

В.Е. Олюшин, Ю.М. Забродская: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, научное консультирование, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

A.Yu. Rynda, D.M. Rostovtsev, O.A. Pavlov: design development, performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analysis of publications on the article topic, article writing; scientific editing, scientific consulting, final article approval;

V.E. Olyushin, Yu.M. Zaborodskaya: design development, data analysis and interpretation, article writing, scientific consulting, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Рында / A.Yu. Rynda: <https://orcid.org/0000-0002-3331-4175>

В.Е. Олюшин / V.E. Olyushin: <https://orcid.org/0000-0002-9960-081X>

Д.М. Ростовцев / D.M. Rostovtsev: <https://orcid.org/0000-0002-8956-7921>

Ю.М. Забродская / Yu.M. Zaborodskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

О.А. Павлов / O.A. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0001-8230-8006>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.04.2026. **Принята к публикации:** 26.05.2026. **Опубликована онлайн:** 20.08.2026.

Article submitted: 13.04.2026. **Accepted for publication:** 26.05.2026. **Published online:** 20.08.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-90-98>

Особенности опухолевых заболеваний системы крови у детей с наследственными генетическими синдромами (обзор литературы)

В.Д. Артемова¹, Т.Т. Валиев^{1–3}¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23;³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1**Контакты:** Валерия Дмитриевна Артемова valeryartemova2011@gmail.com

Наследственные генетические синдромы — значимый фактор риска развития онкогематологических заболеваний в детском возрасте. Так, риск острого мегакариобластного лейкоза у больных синдромом Дауна повышается в 500 раз, а острого лимфобластного лейкоза — в 20 раз по сравнению с общей популяцией. Ключевыми универсальными патогенетическими механизмами лейкозогенеза при различных наследственных синдромах являются нарушение репарации ДНК (синдромы Фанкони, Блума), врожденная геномная нестабильность (атаксия-телеангиэктазия, синдромы Ли—Фраумени, Ниймеген) и конституциональная активация пролиферативных сигнальных путей (RAS/MAPK при синдроме Нунан и нейрофиброматозе 1-го типа).

Особенности патогенеза объясняют ответ на терапию и рекомендованные терапевтические опции в данной группе пациентов. Для пациентов с синдромами геномной нестабильности и костномозговой недостаточности важны снижение доз химиопрепаратов на 50 %, полное исключение алкилирующих агентов и лучевой терапии из программ лечения. Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток остается единственным радикальным методом лечения, однако требует использования модифицированных режимов кондиционирования. При анемии Фанкони современные протоколы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с флударабином обеспечивают 5-летнюю выживаемость на уровне 83 %. Перспективным направлением является использование инновационных препаратов (ингибиторы PARP, JAK-киназ, блинатумаб, тисагенлеклейсел), позволяющих улучшить результаты и снизить токсичность лечения.

Ключевые слова: наследственный генетический синдром, лейкоз у детей, синдром Дауна, нестабильность генома, нарушение репарации ДНК

Для цитирования: Артемова В.Д., Валиев Т.Т. Особенности опухолевых заболеваний системы крови у детей с наследственными генетическими синдромами (обзор литературы). MD-Onco 2026;6(2):90–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-90-98>

Specific features of hematologic tumors in children with hereditary genetic syndromes

V.D. Artemova¹, T.T. Valiev^{1–3}¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia**Contacts:** Valeriya Dmitrievna Artemova valeryartemova2011@gmail.com

Hereditary genetic syndromes are a significant risk factor for development of oncohematological diseases in childhood. Specifically, Down syndrome is associated with a 500-fold increased risk of acute megakaryoblastic leukemia and a 20-fold increased risk of acute lymphoblastic leukemia compared to the general population. The pathogenesis of leukemia in various hereditary syndromes involves three key mechanisms: impaired DNA repair (as seen in Fanconi anemia, Bloom syndrome), congenital genomic instability (characteristic of ataxia-telangiectasia, Li—Fraumeni, Nijmegen breakage syndrome), and constitutive activation of proliferative signaling pathways (RAS/MAPK pathway in Noonan syndrome and neurofibromatosis type 1).

Specificities of pathogenesis explain therapeutic responses and recommended options in this group of patients. For patients with genomic instability syndromes and bone marrow failure syndromes a 50 % dose reduction of chemotherapeutic agents, complete avoidance of alkylating agents, and exclusion of radiotherapy are recommended. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the only curative treatment option but requires modified conditioning regimens. Contemporary fludarabine-based hematopoietic stem cell transplantation protocols achieve

83 % 5-year survival in Fanconi anemia patients. Emerging innovative therapies (PARP inhibitors, JAK-kinase inhibitors, blinatumomab, tisagenlecleucel) represent promising strategies to enhance treatment efficacy while reducing toxicity.

Keywords: hereditary cancer predisposition syndrome, pediatric leukemia, Down syndrome, genomic instability, DNA repair defect

For citation: Artemova V.D., Valiev T.T. Specific features of hematologic tumors in children with hereditary genetic syndromes. MD-Onco 2026;6(2):90–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-90-98>

Введение

Лейкозы — наиболее распространенные злокачественные новообразования у детей, они составляют до трети всех случаев онкологических заболеваний в педиатрической популяции. Хотя в большинстве случаев острый лейкоз и миелодиспластические синдромы (МДС) возникают спорадически, все больше данных свидетельствуют о важной роли наследственных генетических факторов, определяющих предрасположенность к этим заболеваниям. Результаты современных исследований показывают, что 4–10 % детей и молодых взрослых с МДС или острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) имеют зародышевые мутации (*RUNX1*, *GATA2*, *CEBPA*), повышающие риск развития онкогематологических заболеваний [1]. Предрасположенность к злокачественным новообразованиям системы крови у пациентов с наследственными синдромами формируется за счет разных патобиологических механизмов, включая нарушения репарации ДНК и повышенную геномную нестабильность, как, например, при анемии Фанкони, синдроме Ниймеген и синдроме дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD). К развитию гемобластозов могут также привести нарушения функций сигнального пути RAS, которые отмечаются при синдроме Нунан и мутации в гене *CBL*; недостаточность костного мозга при анемии Даймонда–Блэкфана, синдроме Швахмана–Даймонда; кроме того, развитие лейкозов ассоциировано с некоторыми анеуплоидиями, например трисомией по хромосоме 21 при синдроме Дауна (ДС) [2].

Для ранней диагностики возникающих неоплазий и определения тактики лечения важно помнить, что при наследственных генетических синдромах опухоли системы крови отличаются меньшей чувствительностью к химиотерапии, а в постхимиотерапевтическом периоде отмечаются более выраженная токсичность и нетипичный спектр побочных эффектов, что часто требует модификации стандартных протоколов [3, 4]. Более того, распознавание наследственной предрасположенности имеет значение для генетического консультирования семьи и проспективного наблюдения за родственниками.

В настоящем обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, молекулярных механизмах и особенностях лечения заболеваний системы крови у детей с наследственными синдромами.

Синдром Дауна

Синдром Дауна — наиболее частая хромосомная патология при рождении (1:300–1:1100), обусловленная полной или частичной трисомией хромосомы 21. У детей с ДС резко повышен риск развития миелоидных и лимфоидных новообразований: острый мегакариобластный лейкоз развивается в 500 раз чаще по сравнению с общей популяцией, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — в 20 раз чаще [5, 6]. Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрасте 1–4 лет (медиана 12–18 мес), оставаясь повышенной до 30 лет [6].

Характерной особенностью является развитие транзиторного аномального миелопоэза (transient abnormal myelopoiesis, ТАМ) на этапе пренатального развития, при котором в костном мозге преобладают клетки миелоидного ростка гемопоэза со значительным снижением содержания клеток лимфоидного ряда [6]. Большинство эпизодов ТАМ регрессируют спонтанно в первые 3 мес жизни, однако в 20–30 % случаев прогрессируют в острый мегакариобластный лейкоз и другие варианты ОМЛ [7].

Лейкозогенез при ДС реализуется по многоступенчатой схеме, в основу которой положены:

- трисомия по хромосоме 21, которая вызывает повышение экспрессии генов *RUNX1*, *ERG*, *ETS2*, *DYRK1A*, *HMGNI* и др. [6];
- пренатальные мутации *GATA1*, приводящие к синтезу укороченной изоформы GATA1s и нарушению мегакариоцитарно-эритроидной дифференцировки;
- накопление дополнительных драйверных событий (мутации в генах когезинового комплекса (*RAD21*, *STAG2*, *SMC3*, *SMC1A*), мутации в генах *JAK/STAT* и RAS-пути, эпигенетические изменения и др.), которые завершают трансформацию ТАМ в МДС/ОМЛ [7, 8]. Мутации GATA1s выявляются в 90 % случаев ТАМ и, сочетаясь с избыточной экспрессией генов хромосомы 21, усиливают пролиферацию мегакариоцитарных предшественников [6]. GATA1s вызывает изменение соотношения изоформ RUNX1A: RUNX1C в сторону RUNX1A, что усиливает пролиферацию мегакариобластов. В результате формируется клон незрелых миелоидных бластных клеток с иммунофенотипом CD33⁺CD117⁺ или CD41⁺CD42b⁺CD117⁺ [7].

Трисомия по хромосоме 21, помимо указанных изменений, приводит к глобальным перестройкам хроматина в результате мутаций генов когезинового

комплекса (встречаются примерно в 40 % случаев ОМЛ у детей с ДС) и специфических эпигенетических сдвигов (включая метилирование регионов, регулирующих *RUNX1/FLII*-экспрессию). Кроме того, отмечается повышенная геномная нестабильность, частично обусловленная гиперэкспрессией *DYRK1A* и нарушениями репарации ДНК, что способствует блоку дифференцировки, накоплению мутаций, бесконтрольной пролиферации и, таким образом, лейкозогенезу [7, 9].

Острый лимфобластный лейкоз у детей с ДС (ОЛЛ-ДС) встречается гораздо реже, чем ОМЛ (около 2–3 % всех случаев детского ОЛЛ) и протекает чаще в виде острого В-линейного лейкоза. Для ОЛЛ-ДС характерны перестройки *CRLF2* (50–60 % случаев), мутации *JAK2* (20–30 %) и делеции *IKZF1*, ассоциированные с высоким риском рецидива; при этом типичные благоприятные хромосомные изменения (*ETV6-RUNX1*, гипердиплоидия) встречаются реже по сравнению с общей популяцией больных ОЛЛ [6, 10, 11].

Современные схемы лечения ОЛЛ, ассоциированных с ДС, позволяют достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) 86,8 % против 93,6 % в общей популяции с более высоким риском рецидива – 11,5 % против 9,1 % [6].

Не только риск развития рецидива, но и более выраженная токсичность химиотерапии являются нерешенными проблемами в лечении ОЛЛ у детей с ДС. Отмечается повышенный риск развития мукозитов, инфекционных осложнений (смертность от инфекционных осложнений достигает 15 %), гипергликемии, кардиомиопатии [12]. Для снижения токсичности создаются модифицированные протоколы с редуцированными дозировками препаратов [13]. Однако вопрос редукции доз препаратов остается не до конца решенным: в проспективном рандомизированном исследовании COG (Children's Oncology Group, Детская онкологическая группа) AAML1531 уменьшение суммарной дозы цитарабина с 27,8 до 3,8 г/м² у пациентов группы низкого риска (отсутствие минимальной остаточной болезни после 1-го курса индукционной химиотерапии) было ассоциировано со снижением ОВ до 85,6 % (против 93,5 % при лечении по схемам, включающим высокодозный цитарабин, в проспективном рандомизированном исследовании COG AAML0431) [14].

В протоколе AML-D11 пациенты, достигшие полной морфологической ремиссии после курса индукционной химиотерапии, не получали этопозид во время 2-го и 4-го курсов консолидирующей химиотерапии, что не привело к существенному снижению 3-летней ОВ (92,1 %), тогда как смертность от токсичности терапии снизилась до 1,3 % [15]. Аналогичные результаты продемонстрированы в проспективном исследовании ML-DS 2006, в котором кумулятивная доза этопозиды была сокращена с 950 до 450 мг/м² [13]. Следовательно, возможно уменьшение токсичности

терапии ОМЛ-ДС за счет снижения дозы этопозиды у пациентов группы низкого риска.

Несмотря на хорошие показатели выживаемости при лечении ОМЛ-ДС, рецидивы/рефрактерные формы плохо поддаются существующим режимам терапии: ОВ не превышает 20–25 % [5, 16]. В ретроспективном мультицентровом исследовании N. Raghuram и соавт. в когорте из 62 пациентов с ДС и рецидивным ОМЛ 3-летние ОВ и выживаемость без прогрессирования составили 22,1 и 20,9 % при использовании схемы FLAG (флударабин, цитарабин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) соответственно [17]. Исследуются возможности эпигенетической терапии азацитидином и панобино-статом: описано несколько случаев, в которых продемонстрирован клинический потенциал этой группы препаратов в лечении рецидивов ОМЛ-ДС [18, 19]. В случае достижения полной ремиссии возможна консолидация с помощью алло-ТГСК, при этом ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составляют 39,8 и 36,7 % соответственно. Тем не менее частота рецидивов даже после алло-ТГСК достигает 62–68 % [6, 16, 17].

Лечение ОЛЛ-ДС в большинстве случаев проводится по протоколам ALL IC-BFM 2002, ALL-MB 2015, FRALLE 2000 с редукцией доз метотрексата (до 500 мг/м²) и глюкокортикостероидов (на 50 % по сравнению со стандартной дозой) и интенсивной сопроводительной терапией [6, 20]. У пациентов с ДС во время лечения чаще возникают инфекционные осложнения (частота сепсиса достигает 30 %, смертность от инфекционных осложнений – 35 %) и судороги [21]. В связи с этим рекомендуются профилактическое введение иммуноглобулинов, антимикробная профилактика (например, цiproфлоксацином и итраконазолом), профилактика нейтропении после химиотерапии [22]. Пятилетние БСВ и ОВ при ОЛЛ-ДС составляют 79,2 и 86,8 % против 87,5 и 93,6 % у пациентов без ДС соответственно, причем выживаемость ниже у детей с неблагоприятными цитогенетическими абберациями (делеции *IKZF1*, гиперэкспрессия *CRLF2*) [23]. В некоторых исследованиях благодаря стратификации пациентов на группы высокого/низкого риска и редукции дозы антрациклинов удалось снизить разницу в выживаемости пациентов с ДС и контрольной группой [24]. В проспективном исследовании COG AALL1131 показано снижение смертности от осложнений терапии при редукции дозы метотрексата до 2 г/м², введении антрациклинов только пациентам с медленным ответом на терапию, раннем введении лейковорина и снижении частоты пульс-терапии глюкокортикостероидами до 1 введения в 12 нед [22]. В исследовании группы Children's Cancer Group 1991 эскалация дозы метотрексата без введения лейковорина во время поддерживающей терапии привела к увеличению 10-летней БСВ до 94 % (против 81 % в группе контроля) [25].

Риск рецидива у пациентов с ОЛЛ-ДС выше, чем у больных ОЛЛ без ДС (11,5 % против 9,1 % соответственно), выживаемость при рецидиве заболевания составляет менее 20 % [6, 21]. Варианты терапии в данной группе больных ограничены. Возможно проведение алло-ТГСК, однако 3-летняя ОВ остается низкой (24 %) из-за развития жизнеугрожающих осложнений (пневмония, сепсис и др.) и рецидивов заболевания [6, 26]. Обсуждаются возможности анти-CD19-CAR-T-терапии тисагенлеклейцелом, который в исследовании II фазы ELIANA показал эффективность при лечении 1-го рецидива В-клеточного ОЛЛ, в том числе у пациентов с ДС: ремиссия достигнута в 82 % случаев, медиана БСВ составила 24 мес, медиана ОВ не достигнута, но расчетная 3-летняя ОВ составила 63 % [27].

Уменьшить токсичность терапии позволяет применение блинатумаба: по предварительным результатам исследования ALLTogether1 (NCT043067576), 91 % пациентов с ОЛЛ-ДС достигли отрицательного статуса минимальной остаточной болезни, а частота побочных эффектов, включая судороги, была почти вдвое ниже, чем в контрольной группе. При наблюдении в течение 15 мес не зарегистрировано смертей, рецидивов и появления вторичных новообразований [28]. Использование блинатумаба у пациентов с рецидивом ОЛЛ-ДС находится на стадии исследования, однако в отдельных работах показаны положительные результаты. В протоколе COG AALL1331 в когорте детей с рецидивом ОЛЛ удалось достичь 2-летней ОВ 79 % (против 59 % в контрольной группе) при включении блинатумаба в программу терапии [29].

Продолжаются разработка и изучение препаратов, действующих на новые молекулярные мишени лейкомиической клетки. Среди таковых можно выделить ингибиторы JAK/STAT-киназ (руксолитиниб), препараты, нацеленные на эпигенетические модуляторы (например, производные транилципромина, действие которых направлено на деметилазу LSD1), MYC:MAX (MYCi361) и таргетирование CDK4/6 при наличии CDKN2A-дефицита (палбоциклиб, рибоциклиб) [5, 9]. Также изучаются новые молекулярные мишени. Например, мутации *IRX1* (встречаются примерно в 16 % случаев острых лейкозов и ДС) и снижение активности транскрипционного фактора ZBTB7A — прямой мишени GATA1 — нарушают контроль пролиферации, в том числе по пути MYC. Восстановление нормальной функции *IRX1* и ZBTB7A подавляет MYC-зависимый рост клеток, останавливает клеточный цикл и способствует возобновлению нормальной миелоидной дифференцировки [30].

Важной задачей остается создание четких критериев стратификации риска при ДС-ассоциированных лейкозах, чтобы обоснованно применять интенсивные режимы терапии. Показано, что гиперэкспрессия *CRLF2* связана с неблагоприятным прогнозом при ОЛЛ-ДС по данным COG, а продление поддер-

живающей терапии улучшает исходы у пациентов с делецией *IKZF1* [21, 24].

Синдромы геномной нестабильности

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения выделила в отдельную группу миелоидные неоплазии, возникающие на фоне наследственных синдромов геномной нестабильности, подчеркнув необходимость их своевременной диагностики и мониторинга [31]. С 2017 г. для этих целей в ряде крупных центров, включая специализированные клиники (MD Anderson, Mayo Clinic), применяется алгоритмизированный подход к диагностике и ведению пациентов с синдромом геномной нестабильности [32].

Среди наиболее изученных синдромов — Ли–Фраумени, обусловленный герминальными мутациями *TP53*. Его распространенность составляет около 1:5000, наследование аутосомно-доминантное, при этом 7–20 % мутаций возникают *de novo*. Лейкемии развиваются у 2–4 % пациентов, чаще наблюдаются ОЛЛ и ОМЛ/МДС, индуцированные предшествовавшей терапией [32]. Алкилирующие препараты, ингибиторы топоизомеразы II и лучевая терапия существенно повышают риск развития таких ОМЛ/МДС, поэтому проводится поиск способов отказа от лучевой терапии, редукции доз химиопрепаратов в данной группе пациентов [33].

CMMRD характеризуется мутациями в генах системы репарации (MMR), *PMS2* (58 %), *MSH6* (25 %), *MLH1* и *MSH2* (17 %) [32, 34]. Медиана возраста появления гематологических злокачественных опухолей при CMMRD составляет 6 лет. В обзоре европейского общества Care for CMMRD среди 146 пациентов с CMMRD зарегистрировано 217 опухолей, из которых 2,3 % приходилось на ОМЛ [35]. В более позднем исследовании среди 81 пациента у 47 (58 %) выявлена лимфома, у 1 пациента — В-клеточный ОЛЛ [34].

Другие синдромы геномной нестабильности также ассоциированы с лейкозами. Синдром Блума, вызванный мутациями гена *BLM*, характеризуется высокой частотой гематологических опухолей, включая неходжкинские лимфомы, ОМЛ (12,5 % всех опухолей), ОЛЛ и МДС [36]. При синдроме Вернера (связан с мутациями *WRN*) частота развития гематологических неоплазий составляет 9,3 % [32]. Атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума и синдром ломкости хромосом при мутациях *NBN* (синдром Ниймеген) имеют сходные механизмы канцерогенеза, связанные с дефектами репарации ДНК и повышенной радиочувствительностью клеток [32, 36]. Частота встречаемости атаксии-телеангиэктазии составляет примерно 3:1 000 000. Для синдрома Ниймеген, особенно распространенного среди славян (частота встречаемости около 2:100 000), риск злокачественных новообразований достигает 40 % к 20 годам жизни, чаще всего встречаются лимфомы [37].

Патогенез геномной нестабильности в группе данных наследственных синдромов обеспечивается разными механизмами. Так, синдром Блума вызван биаллельными мутациями в *BLM (RECQL4)* — геликазе RecQ-семейства. RECQL4 совместно с топоизомеразой III α и RMI1/2 обеспечивает разрешение структуры Холлидея во время рекомбинации ДНК [36]. BLM-дефицит приводит к высокой геномной нестабильности и ROS-индуцированному стрессу (Reactive Oxygen Species, активные формы кислорода), а митохондриальные аномалии и хроматидные обмены — к апоптозу и подавлению пролиферации клеток [38]. Кроме того, BLM участвует в репарации ДНК и поддержании нормального состояния теломер [36]. BLM способствует инициации рекомбинации через взаимодействие с DNA2-нуклеазой, которая формирует одноцепочечную ДНК, доступную для репликации; этот процесс также нарушен у пациентов с синдромом Блума [37].

Синдром атаксии-телеангиэктазии обусловлен мутациями в гене *ATM*, кодирующем PIKK-киназу, которая активирует DDR-сигналинг (через фосфорилирование белков p53, Chk2, BRCA1, Nbs1), важный для репарации ДНК, в ответ на ионизирующее излучение и двуцепочечные разрывы [37, 38]. Помимо дефектов репарации и радиочувствительности, у пациентов выявляют митохондриальные нарушения и повышенный ROS-стресс, связанный с изменением активности антиоксидантных систем [36]. Характерны транслокации хромосом 7 и 14 в Т-клетках, что нарушает функцию p53 и повышает риск развития лимфом [39].

Синдром Ниймеген обусловлен мутациями *NBN* — компонента MRN-комплекса, отвечающего за распознавание и репарацию двуцепочечных разрывов. Для пациентов характерны радиочувствительность, иммунодефицит и высокий риск лимфоидных опухолей [32, 37]. В недавних исследованиях показано, что у пациентов с синдромом Ниймеген клетки находятся в состоянии хронического окислительного стресса с активацией ядерного фактора κ B, фактора некроза опухоли, NOX4 и PARP-1, что усиливает повреждение ДНК за счет истощения резервов NAD⁺ и накопления ROS [39].

CMMRD возникает при биаллельных мутациях генов *MMR (PMS2, MSH6, MLH1, MSH2)*. Это приводит к микросателлитной нестабильности, высокой частоте мутаций и раннему развитию лейкозов и лимфом [32, 34]. Синдром Ли–Фраумени ассоциирован с повышенным риском развития различных неоплазий: гемобластозы встречаются в 3–5 % случаев, часто диагностируется ОЛЛ с гиподиплоидией [40]. Потеря контроля клеточного цикла при *TP53*-мутациях ведет к быстрому накоплению мутаций и росту риска вторичных неоплазий, особенно после химио- или радиотерапии [32].

Пациенты с CMMRD обычно удовлетворительно переносят химиотерапию, однако отмечена высокая

частота рецидивов и вторичных опухолей [35]. Уменьшение дозировок химиопрепаратов при лечении было ассоциировано со сниженной частотой возникновения вторичных опухолей, но не приводило к стабильному достижению ремиссии [32]. В исследовании С. Rigaud и соавт. у 74 пациентов с CMMRD и неходжкинскими лимфомами 5-летние ОВ и БСВ составили 61,5 и 23,5 %, а 5-летний кумулятивный риск прогрессирования/рецидива, развития вторичных неоплазий или смерти — 20,8; 52,9 и 2,7 % соответственно [34].

При выполнении алло-ТГСК у таких пациентов важно избегать доноров с *MMR*-мутациями из-за риска развития посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний. Кроме того, темозоломид и дакарбазин в режимах предтрансплантационного кондиционирования могут оказаться неэффективными или даже мутагенными, повышая риск вторичных опухолей, — их использование требует осторожности [35]. Пациенты с атаксией-телеангиэктазией, синдромом Блума и синдромом Ниймеген характеризуются выраженной чувствительностью к химио- и радиотерапии. Таким детям рекомендуется сокращать дозы химиопрепаратов (особенно антрациклинов и метотрексата) до 50 %, избегать радиотерапии и применения алкилирующих агентов. Редукция дозировок препаратов позволяет снизить токсичность терапии, однако не предотвращает развитие вторичных опухолей [37].

При синдроме Ли–Фраумени рекомендуется минимизировать радиационное воздействие, а при проведении алло-ТГСК — исключать доноров с мутацией *TP53* [32]. Стандартные схемы лечения *TP53*-ассоциированных неоплазий малоэффективны, в связи с чем разработаны специфические терапевтические подходы, такие как использование децитабина в случае ОМЛ/МДС, приводящего к ответу у большинства пациентов с *TP53*-мутацией [41, 42]. Активно исследуется APR-246 — аналог PRIMA-1, вызывающий апоптоз *TP53*-клеток в комбинации с азацитидином. PARP-ингибиторы также являются перспективными препаратами при нарушениях гомологичной репарации ДНК [43].

Для выявления наследственных синдромов и ассоциированных с ними неоплазий создаются программы скрининга. Так, известна программа LEAD в онкологическом центре MD Anderson, которая позволяет обнаруживать опухоли на ранних стадиях у носителей *TP53*-мутаций и членов их семей [33, 44].

Синдромы костномозговой недостаточности и RAS-патии

Наследственные синдромы костномозговой недостаточности (НСКМН) — группа редких заболеваний, при которых дефекты ключевых генов приводят к угнетению кроветворения и высокому риску развития лейкозием и лимфом в позднем детском и подростковом возрасте. К ним относятся анемия Даймонда–Блэкфана, синдром Швахмана–Даймонда, врожденная амегака-

риоцитарная тромбоцитопения, апластические анемии семейного типа (в том числе с мутацией *SRP72*), тромбоцитопения с мутацией *ANKRD26*, синдром Костмана (синдром тяжелой врожденной нейтропении, *HAX1*, *ELANE*), а также синдром Фанкони. Выделяются RAS-патии — наследственные болезни, связанные с гиперфункцией пути RAS/MAPK: синдром Нунан (чаще всего патологически изменены сигнальные пути *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS* и др.), синдром CBL (*CBL*), нейрофиброматоз 1-го типа (*NF1*) и др. Все эти состояния связаны с ростом риска развития МДС, ОМЛ и других опухолей у детей и подростков.

Частота встречаемости НСКМН и RAS-патий велика, но их онкологическое значение высоко. Синдром Нунан диагностируется примерно у 1 из 2500 живорожденных. Считается, что у пациентов с синдромом Нунан риск развития всех видов злокачественных новообразований в детском возрасте примерно в 8 раз выше, чем в общей популяции. В частности, у 10 % таких детей обнаруживаются нарушения миелопоэза, которые впоследствии трансформируются в ювенильный миеломоноцитарный лейкоз [45]. У пациентов с *PTPN11*-мутациями кумулятивный риск развития злокачественного новообразования составляет 23 % к 55 годам (в 3,5 раза выше популяции) [45].

Анемия Фанкони (1:136 000 новорожденных) характеризуется мутациями в 22 *FANC*-генах [46]. Риск ОМЛ при анемии Фанкони достигает 10–37 % к 50 годам, пик заболеваемости приходится на подростковый возраст [36, 37]. Анемия Даймонда–Блэкфана встречается примерно в 5–7 случаях на 1 млн живорожденных, а синдром Костмана — примерно в 1 случае на 200 тыс. новорожденных [47, 48].

У пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда (1:77 000 новорожденных) риск развития МДС/ОМЛ на 20-м году жизни достигает 19 %, на 30-м — 36 % [38]. При синдроме Костмана кумулятивная частота МДС/ОМЛ составляет около 21 % в течение 10 лет наблюдения и 34 % — в течение 15 лет [48]. Для анемии Даймонда–Блэкфана характерна повышенная частота развития не только гематологических (МДС/ОМЛ), но и солидных опухолей (например, остеосаркомы, колоректального рака) [47].

Общими для НСКМН являются дефекты контроля клеточного цикла, функции теломер и биогенеза рибосом в результате мутаций множества генов. Например, при анемии Даймонда–Блэкфана определяются мутации, обуславливающие моногенные дефекты рибосомных белков (*RPS19*, *RPL5*, *RPS26* и др.), при синдроме Швахмана–Даймонда — мутации *SBDS*, связывающего рибосомы, и других белков (*DNAJC21*, *EFL1*, *SRP54*) [38, 47].

Дефекты биогенеза рибосом и укорочение теломер активируют p53, вызывая апоптоз и создавая условия для геномной нестабильности. Снижение уровня функциональных рибосомных белков вызывает апоптоз

эритроидных и миелоидных клеток, одновременно создавая условия для геномной нестабильности [47]. Так, при анемии Фанкони нарушается ключевая функция пути FA — координация ответа на повреждения ДНК через моноубиквитинирование и хроматин-таргетинг комплекса FANCD2-FANCI. Этот механизм играет центральную роль в репарации межцепочечных сшивок ДНК [36, 37]. Репарация межцепочечных сшивок запускается через FA-core (FANCL) комплекс (FANCA, B, C, E, F, G, M и др.), который останавливает клеточный цикл через активацию p53-пути до конца процесса репарации и моноубиквитинирует FANCI/FANCD2 в ответ на повреждение хроматина. Затем нуклеазы (FANCP/SLX4, FAN1, FANCG/ERCC4/XPF) совершают разрыв поврежденной цепи, и BRCA2 и RAD51 (FANCD1/FANCO) запускают гомологичную рекомбинацию, восстанавливая целостность цепи [37]. При FA-недостаточности репарация идет по пути негомологичного соединения концов, который является высокомутатогенным процессом и приводит к геномной нестабильности. Кроме того, недостаточность FA-пути вызывает репликативный стресс, дисфункцию centrosом и неправильное расхождение хромосом [49]. Нарушение функции FA-пути приводит к накоплению мутаций в кроветворных клетках и активации p53/p21-ответа, ведущего к апоптозу и истощению пула гемопоэтических стволовых клеток; в итоге формируется панцитопения. При FA-дефиците нарушается нейтрализация реактивных форм кислорода, что приводит к нестабильности теломер и апоптозу гемопоэтических стволовых клеток [46, 49].

RAS-патии обусловлены гиперактивацией пути RAS/MAPK (из-за мутаций в генах *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, *NF1*), что приводит к избыточной пролиферации и нарушению дифференцировки миелоидных клеток. По некоторым данным, более 90 % ювенильных миеломоноцитарных лейкозов связано с мутациями RAS-пути [50]. Эти дефекты объясняют раннее начало болезни (обычно первые 2–3 года жизни) и ее агрессивное течение [36, 45].

Лечебная тактика при НСКМН основана на подавлении дефекта кроветворения и профилактике малигнизации. Симптоматическая терапия включает трансфузии эритроцитарной массы (например, при анемии Даймонда–Блэкфана), применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов при нейтропении. Однако единственным радикальным методом лечения большинства НСКМН с выраженной цитопенией остается алло-ТГСК [51].

Пациентам с анемией Фанкони рекомендованы проведение Т-клеточной деплеции трансплантата перед алло-ТГСК и выбор схем кондиционирования на основе флударабина [52]. Подобный подход позволяет достичь 5-летней ОВ в 83 % случаев, а БСВ — в 78 %. Вторичные неоплазии встречаются в 2 % наблюдений при проведении стандартных миелоаблативных режимов кондиционирования [49].

В качестве альтернативных стратегий разрабатываются подходы с включением таргетных препаратов к уже известным мишеням: PARP-ингибиторы (олапариб), а также ингибиторы СНК1 (прексасертиб) в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунитета [53].

Результаты лечения пациентов с НСКМН хуже, чем в общей популяции больных МДС/ОМЛ. Например, при синдроме Швахмана–Даймонда и ОМЛ 3-летней ОВ составила 11 %, а при сочетании синдрома Швахмана–Даймонда и МДС – 51 % [54].

В случае синдрома Костманна при развитии ОМЛ используются общепринятые протоколы химиотерапии с последующей алло-ТГСК. Важным аспектом является ограничение дозы гранулоцитарных колониестимулирующих факторов: их длительное применение в высоких дозах ассоциировано с повышенным риском селекции агрессивных клонов (в результате мутаций рецептора CSF3R и моносомии 7) [48].

Заключение

Наследственные синдромы, ассоциированные с повышенным риском развития злокачественных новообразований системы крови, представляют собой особую группу патологических состояний, требующих внимательного наблюдения и индивидуализированного под-

хода к терапии. Это обусловлено течением сопутствующего иммунодефицита, тяжелыми инфекционными осложнениями после химиотерапии, а также высокой частотой рецидива развившегося онкогематологического заболевания. Данные особенности определяют большое значение сопроводительной терапии в лечении таких пациентов, а также необходимость индивидуальных подходов к химио-, лучевой и таргетной терапии.

Не меньшую актуальность представляют вопросы генетического консультирования семей, в которых уже имеется ребенок с наследственным синдромом предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям. А расширение представлений врачей об особенностях наблюдения детей с наследственными генетическими синдромами позволит своевременно диагностировать у таких пациентов опухоли системы крови и вовремя маршрутизировать их в специализированные центры.

Междисциплинарный подход, включающий взаимодействие врачей-генетиков, онкогематологов и специалистов по сопроводительной терапии, в сочетании с развитием персонализированных терапевтических стратегий и внедрением протоколов наблюдения и периодического онкоскрининга открывают перспективы улучшения показателей выживаемости и качества жизни детей, находящихся в группе высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feurstein S., Trotter A.M., Estrada-Merly N. et al. Germ line predisposition variants occur in myelodysplastic syndrome patients of all ages. *Blood* 2022;140(24):2533–48. DOI: 10.1182/blood.2022015790
- Saida S. Predispositions to leukemia in Down syndrome and other hereditary disorders. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(7):41. DOI: 10.1007/s11864-017-0485-x
- Godley L.A., Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood* 2017;130(4):424–32. DOI: 10.1182/blood-2017-02-735290
- Baliakas P., Tesi B., Wartiovaara-Kautto U. et al. Nordic guidelines for germline predisposition to myeloid neoplasms in adults: recommendations for genetic diagnosis, clinical management and follow-up. *HemaSphere* 2019;3(6):e321. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000321
- Baruchel A., Bourquin J.P., Crispino J. et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. *Haematologica* 2023;108(10):2570–81. DOI: 10.3324/haematol.2023.283225
- Mason N.R., Cahill H., Diamond Y. et al. Down syndrome-associated leukaemias: current evidence and challenges. *Ther Adv Hematol* 2024;15:20406207241257901. DOI: 10.1177/20406207241257901
- Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022(1):1–8. DOI: 10.1182/hematology.2022000395
- Chen C.C., Silberman R.E., Ma D. et al. Inherent genome instability underlies trisomy 21-associated myeloid malignancies. *Leukemia* 2024;38(3):521–9. DOI: 10.1038/s41375-024-02151-8
- Gialesaki S., Bräuer-Hartmann D., Issa H. et al. RUNX1 isoform disequilibrium promotes the development of trisomy 21-associated myeloid leukemia. *Blood* 2023;141(10):1105–18. DOI: 10.1182/blood.2022017619
- Michels N., Boer J.M., Enshaei A. et al. Minimal residual disease, long-term outcome, and IKZF1 deletions in children and adolescents with Down syndrome and acute lymphocytic leukaemia: a matched cohort study. *Lancet Haematol* 2021;8(10):e700–10. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00272-6
- Laurent A.P., Kotecha R.S., Malinge S. Gain of chromosome 21 in hematological malignancies: lessons from studying leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia* 2020;34(8):1984–99. DOI: 10.1038/s41375-020-0854-5
- Hassler A., Bochennek K., Gilfert J. et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia and Down syndrome: analysis of the prospective multicenter trial AML-BFM 2004. *Pediatr. Blood Cancer* 2016;63(6):1070–4. DOI: 10.1002/pbc.25917
- Uffmann M., Rasche M., Zimmermann M. et al. Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. *Blood* 2017;129(25):3314–21. DOI: 10.1182/blood-2017-01-765057
- Hitzler J., Alonzo T., Gerbing R. et al. High-dose AraC is essential for the treatment of ML-DS independent of postinduction MRD: results of the COG AAML1531 trial. *Blood* 2021;138(23):2337–46. DOI: 10.1182/blood.2021012206
- Taga T., Tanaka S., Hasegawa D. et al. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. *Leukemia* 2021;35(9):2508–16. DOI: 10.1038/s41375-021-01157-w
- Miladinovic M., Reinhardt D., Hasle H. et al. Guideline for treating relapsed or refractory myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2024;71(9):e31141. DOI: 10.1002/pbc.31141
- Raghuram N., Hasegawa D., Nakashima K. et al. Survival outcomes of children with relapsed or refractory myeloid leukemia

- associated with Down syndrome. *Blood Adv* 2023;7(21):6532–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009381
18. Uemura S., Mori T., Nagano C. et al. Effective response to azacitidine in a child with a second relapse of myeloid leukemia associated with Down syndrome after bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(12):e27414. DOI: 10.1002/pbc.27414
 19. Beckett K., Houser K., Burke M.J. Epigenetic therapy in a patient with Down syndrome and refractory acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019;41(1):e38–40. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001158
 20. Schmidt M.P., Colita A., Ivanov A.V. et al. Outcomes of patients with Down syndrome and acute leukemia: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(40):e27459. DOI: 10.1097/MD.00000000000027459
 21. Rabin K.R., Devidas M., Chen Z. et al. Outcomes in children, adolescents, and young adults with Down syndrome and ALL: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2024;42(2):218–27. DOI: 10.1200/JCO.23.00389
 22. Rodriguez V., Devidas M., Chen Z. et al. Patients with Down syndrome and high-risk B-acute lymphoblastic leukemia demonstrate improved outcomes on a modified chemotherapy regimen: a report from Children's Oncology Group study AALL131. *Blood* 2023;142(Suppl 1):824.
 23. Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И. и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГГО)* 2022;9(3):12–31. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-12-31
Suprun R.N., Rumyantseva Yu.V., Bydanov O.I. et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: comparative analysis of treatment results according to ALL-MB 2008 and ALL-MB 2015 protocols. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2022;9(3):12–31. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-12-31
 24. Pieters R., de Groot-Kruseman H., Fiocco M. et al. Improved outcome for ALL by prolonging therapy for *IKZF1* deletion and decreasing therapy for other risk groups. *J Clin Oncol* 2023;41(25):4130–42. DOI: 10.1200/JCO.22.02705
 25. Matloub Y., Rabin K.R., Ji L. et al. Excellent long-term survival of children with Down syndrome and standard-risk ALL: a report from the Children's Oncology Group. *Blood Adv* 2019;3(11):1647–56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019032094
 26. Hitzler J.K., He W., Doyle J. et al. Outcome of transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children with down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(6):1126–8. DOI: 10.1002/pbc.24918
 27. Laetsch T.W., Maude S.L., Balduzzi A. et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2022;36(6):1508–15. DOI: 10.1038/s41375-022-01550-z
 28. Hodder A., Mishra A.K., Enshaei A. et al. Blinatumomab for first-line treatment of children and young persons with B-ALL. *J Clin Oncol* 2024;42(8):907–14. DOI: 10.1200/JCO.23.01392.
 29. Brown P.A., Ji L., Xu X. et al. A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children's Oncology Group study AALL1331. *Blood* 2019;134(Suppl 2):LBA-1. DOI: 10.1182/blood-2019-132435
 30. Sato T., Yoshida K., Toki T. et al. Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. *Blood* 2024;143(25):2627–43. DOI: 10.1182/blood.2023022247
 31. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
 32. Rafei H., DiNardo C.D. Hereditary myeloid malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2019;32(2):163–76. DOI: 10.1016/j.beha.2019.05.001
 33. Swaminathan M., Bannon S.A., Routbort M. et al. Hematologic malignancies and Li–Fraumeni syndrome. *Mol Case Stud* 2019;5(1):a003210. DOI: 10.1101/mcs.a003210
 34. Rigaud C., Forster V.J., Al-Tarrah H. et al. Comprehensive analysis of constitutional mismatch repair deficiency-associated non-Hodgkin lymphomas in a global cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2024;71(12):e31302. DOI: 10.1002/pbc.31302
 35. Ripperger T., Schlegelberger B. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 2016;59(3):133–42. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.12.014
 36. Liu Y.C., Eldomery M.K., Maciaszek J.L., Klco J.M. Inherited predispositions to myeloid neoplasms: pathogenesis and clinical implications. *Annu Rev Pathol* 2025;20(1):87–114. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-111523-023420
 37. Taylor A.M.R., Rothblum-Oviatt C., Ellis N.A. et al. Chromosome instability syndromes. *Nat Rev Dis Primer* 2019;5(1):64. DOI: 10.1038/s41572-019-0113-0
 38. Burroughs L., Woolfrey A., Shimamura A. Shwachman–Diamond syndrome – a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(2):233–48. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.01.007
 39. Maciejczyk M., Mikoluc B., Pietrucha B. et al. Oxidative stress, mitochondrial abnormalities and antioxidant defense in Ataxia-telangiectasia, Bloom syndrome and Nijmegen breakage syndrome. *Redox Biol* 2016;11:375–83. DOI: 10.1016/j.redox.2016.12.030
 40. Porter C.C., Druley T.E., Erez A. et al. Recommendations for surveillance for children with leukemia-predisposing conditions. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):e14–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0428
 41. Arai H., Minami Y., Chi S. et al. Molecular-targeted therapy for tumor-agnostic mutations in acute myeloid leukemia. *Biomedicine* 2022;10(12):3008. DOI: 10.3390/biomedicine10123008
 42. Welch J.S., Petti A.A., Miller C.A. et al. *TP53* and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2016;375(21):2023–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1605949
 43. Maslah N., Salomao N., Drevon L. et al. Synergistic effects of PRIMA-1^{Met} (APR-246) and 5-azacitidine in *TP53*-mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2020;105(6):1539–51. DOI: 10.3324/haematol.2019.218453
 44. Ross J., Bojadziewa J., Peterson S. et al. The psychosocial effects of the Li–Fraumeni Education and Early Detection (LEAD) program on individuals with Li–Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2017;19(9):1064–70. DOI: 10.1038/gim.2017.8
 45. Jongmans M.C.J., van der Burg I., Hoogerbrugge P.M. et al. Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a *PTPN11* mutation. *Eur J Hum Genet* 2011;19(8):870–4. DOI: 10.1038/ejhg.2011.37
 46. Niraj J., Färkkilä A., D'Andrea A.D. The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annu Rev Cancer Biol* 2019;3(1):457–78. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-030617-050422
 47. Liu Y., Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond–Blackfan anemia. *Leukemia* 2024;38(1):1–9. DOI: 10.1038/s41375-023-02082-w
 48. Vandenbergh P., Beel K. Severe congenital neutropenia, a genetically heterogeneous disease group with an increased risk of AML/MDS. *Pediatr Rep* 2011;3(Suppl 2):e9. DOI: 10.4081/pr.2011.s2.e9

49. Nalepa G., Clapp D.W. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer* 2018;18(3):168–85. DOI: 10.1038/nrc.2017.116
50. Lasho T., Patnaik M.M. Juvenile myelomonocytic leukemia — a *bona fide* RASopathy syndrome. *Best Pract Res Clin Haematol* 2020;33(2):101171. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101171
51. Deng J., McReynolds L.J. Inherited bone marrow failure syndromes: a review of current practices and potential future research directions. *Curr Opin Pediatr* 2023;35(1):75–83. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001196
52. Bierings M., Bonfim C., Peffault De Latour R. et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *Br J Haematol* 2018;180(1):100–9. DOI: 10.1111/bjh.15006
53. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017;355(6330):1152–8. DOI: 10.1126/science.aam7344
54. Myers K.C., Furutani E., Weller E. et al. Clinical features and outcomes of patients with Shwachman–Diamond syndrome and myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(3):e238–46. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30206-6

Вклад авторов

В.Д. Артемова: анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, научное консультирование, критический пересмотр, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

V.D. Artemova: analysis of publications on the article topic, article writing;

T.T. Valiev: concept and design development, scientific consulting, critical review of the article, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Д. Артемова / V.D. Artemova: <https://orcid.org/0009-0008-2603-773X>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.03.2026. Принята к публикации: 19.04.2026. Опубликовано онлайн: 20.08.2026.

Article submitted: 09.03.2026. Accepted for publication: 19.04.2026. Published online: 20.08.2026.