Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2025, том 13, № 3

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2025, volume 13, number 3

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

Каминные часы.
Позолоченная бронза.
Франция, первая половина 19 века.

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

9 772309 748006

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International scientific journal

Eurasian Journal of Oncology

onco.recipe.by

2025, том 13, № 3

2025 Volume 13 Number 3

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Беларусь

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

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция:
Директор Евтушенко Л.А.
Выпускающий редактор Глушук В.А.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

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

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать: 18.09.2025.
Тираж (Беларусь) 500 экз.
Заказ №

Формат 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 мм). Печать офсетная

Отпечатано в типографии
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск.
ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© УП «Профессиональные издания», 2025
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1659 August 30, 2013

Founder:
UE "Professional Editions"

Editorial office:
Director Evtushenko L.
Commissioning editor Glushuk V.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

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

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

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 18.09.2025.
Circulation is 500 copies (Belarus).
Order №

Format 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 mm). Litho

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

Printed in printing house

© "Eurasian Journal of Oncology"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

БЕЛАРУСЬ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

РОССИЯ

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемое издание

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

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

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

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

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

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

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

International scientific journal

Eurasian Journal of Oncology

onco.recipe.ru

2025, том 13, № 3

2025 Volume 13 Number 3

Основан в 2013 г.

Founded in 2013

Россия

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Реестровая запись: ПИ № ФС77-89274 от 24.03.2025 г.

Учредитель и издатель
ООО «Вилин – Профессиональные издания»

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

Редакция:
Директор А.В. Сакмаров
Главный редактор А.Д. Каприн

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца
Цена свободная
Подписано в печать: 18.09.2025
Дата выхода в свет: 30.09.2025
Тираж 3000 экз.
Заказ №
Формат 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 мм). Печать офсетная
16+

Отпечатано в типографии
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-94, г. Минск.
ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.
© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

Russia

The journal is registered
by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor) on March 24, 2025.
Registry entry ПИ No. ФС77-89274

Founder and Publisher
LLC "Vilin – Professional Editions"

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

Editorial office:
Director A. Sakmarov
Editor-in-Chief Andrei D. Kaprin

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

The frequency of the journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed Printed in printing house
Sent for the press: 18.09.2025
Release date: 30.09.2025
Litho Circulation is 3000 copies
Order No.
Format 70×100 $^{1}/_{16}$ (165×240 mm)
16+

Printed in printing house

© " Eurasian Journal of Oncology"
Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.
© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

BELARUS

Editor-in-chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

RUSSIA

Chief Editor

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

Deputy Editors-in-Chief

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

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Peer-reviewed edition

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

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

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing zthe point of view of the author.

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

Оригинальные исследования
Матылевич О.П., Шелкович С.Е., Большакова Е.Г., Евмененко А.А.
Тренды заболеваемости, диагностики и лечения злокачественных новообразований тела матки у женщин репродуктивного возраста: 30-летний анализ данных Республики Беларусь (1993–2022) 211

Мустафа Яссер Аль-Тамер, Шайбан Абдулсалам Альмухтар, Захраа Джихад Хамиди, Манвар Аль-Наккаш, Наврас Али, Сура Йосиф, Ахмед Альшевед
Оценка статистики гистограммы объема дозы при использовании метода трехмерной конформной радиотерапии при раке головы и шеи 228

Мустафа Худайр Джассим, Манвар Абдулелах Аль-Наккаш
Сравнительное обсервационное исследование между одновременной интегрированной буст-объемной модулированной дуговой терапией и последовательной объемной модулированной дуговой терапией при раке головы и шеи 237

Захраа Джихад Хамиди Абд Оун, Али Мохаммед Джавад, Манвар Абдулела Аль-Наккаш
Молекулярные характеристики немелкоклеточного рака легкого и их влияние на лечение прогрессирующего заболевания 246

Азимова З.С., Асадова Н.Х., Алимова Н.П.
Комплексная морфологическая оценка легких при воздействии красителей и эффективность фитокоррекции 255

Насретдинова М.Т., Абдиев К.М., Рахимов Ж.Х., Шаханова Ш.Ш.
Особенности тактики лечения пациентов с раком гортани с бронхолегочными осложнениями 262

Нардин Аль-Сухайль, Ула Нур Аль-Мусави
Изолирование пирролизидиновых алкалоидов из недавно зарегистрированного вида Heliotropium в южной Басре и оценка его противоракового потенциала 269

Обзоры. Лекции
Курченков А.Н., Курчин В.П., Демидчик Е.Ю., Стефанович Ж.А.
Низкодозная компьютерная томография в скрининге рака легкого 281

Короткевич П.Е., Пивоварчик С.Н., Малькевич В.Т., Красный С.А.
Место хирургии в лечении пациентов с синхронным олигометастатическим немелкоклеточным раком легкого 291

Врачебная практика
Макаревич О.О., Пролесковская И.В., Конопля Н.Е.
Кавитарная ретинобластома: дифференциальная диагностика и особенности ответа на лечение 307

IN THE ISSUE

Original Research

Matylevich O., Shelkovich S., Balshakova A., Yaumenenka A.
Trends in Incidence, Diagnosis and Treatment of Uterine Corpus Malignancies in Reproductive-Age Women: A 30-Year Analysis of Belarus National Data (1993–2022) 212

Mustafa Yasser Al-tamer, Shaiban Abdulsalam Almukhtar, Zahraa Jihad Hameedi, Manwar Al-Naqqash, Nawras Ali, Sura Yosif, Ahmed Alshewered
Assessment of Dose Volume Histogram Statistics Using Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Technique in Head and Neck Cancers 227

Mustafa Khudair Jassim, Manwar Abdulelah Al-Naqqash
Comparative Observational Study Between Simultaneous Integrated Boost-Volumetric Modulated Arc Therapy and Sequential-Volumetric Modulated Arc Therapy in Head and Neck Cancers 236

Zahraa Jihad Hameedi Abd Oun, Ali Mohammed Jawad, Manwar Abdulelah Al-Naqqash
Molecular Characterization of Non-Small Cell Lung Cancer and Their Effect on Management of Advanced Disease 245

Azimova Z., Asadova N., Alimova N.
Comprehensive Morphological Assessment of the Lungs under the Influence of Dyes and the Effectiveness of Phytocorrection 254

Nasretdinova M., Abdiev K., Rakhimov J., Shakhanova Sh.
Features of Treatment Tactics for Patients with Laryngeal Cancer with Bronchopulmonary Complications 263

Nardeen Al-Suhail, Ula Noor Al-Mousawi
Isolation of Pyrrolizidine Alkaloids from a Newly Recorded Heliotropium Species in Southern Basrah and Evaluation of its Anticancer Potential 268

Reviews. Lectures

Kurchankou A., Kurchin V., Dziamidchyk E., Stefanovich Zh.
Low Dose Computed Tomography in Lung Cancer Screening Review 282

Korotkevich P., Pivovarchik S., Malkevich V., Krasny S.
The Place of Surgery in the Management of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer 292

Practice

Makarevich O., Proleskovskaya I., Konoplya N.
Cavitary Retinoblastoma: Differential Diagnosis and Characteristics of Response to Treatment 308

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.005

Матылевич О.П.[1, 2]✉, Шелкович С.Е.[2], Большакова Е.Г.[1], Евмененко А.А.[1]
[1] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
[2] Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Тренды заболеваемости, диагностики и лечения злокачественных новообразований тела матки у женщин репродуктивного возраста: 30-летний анализ данных Республики Беларусь (1993–2022)

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обработка, написание текста, редактирование – Матылевич О.П.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Шелкович С.Е.; сбор материала, обработка, редактирование – Большакова Е.Г.; сбор материала, обработка, статистический анализ, написание текста – Евмененко А.А.

Подана: 25.04.2025
Принята: 24.06.2025
Контакты: omatylevich@tut.by

Резюме

Цель. Оценить динамику заболеваемости, клинико-эпидемиологические характеристики и результаты лечения злокачественных новообразований тела матки (ЗНО ТМ) у женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) в Республике Беларусь за 30-летний период (1993–2022 гг.).

Материалы и методы. Использованы данные Белорусского канцер-регистра (47 822 случая ЗНО ТМ), на основании которых рассчитаны стандартизованные показатели заболеваемости, смертности, одногодичной летальности и 5-летней скорректированной выживаемости.

Результаты. За изучаемый период в Беларуси зафиксирован рост заболеваемости ЗНО ТМ в 2,7 раза – с 928 случаев в 1993 г. до 2 539 в 2022 г. В структуре онкологической патологии у женщин доля ЗНО ТМ увеличилась с 6,8% (5-е место) до 9,5% (4-е место), при этом стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 12,2 до 27,1 на 100 000 женского населения (+122,1%). Особенно значительный прирост (+128,8%) отмечен в репродуктивной возрастной группе (с 5,9 до 13,5 на 100 000), где ЗНО ТМ переместились с 6-го на 5-е место (7,1% в 2022 г.). Рост заболеваемости происходил на фоне снижения численности женского населения, что указывает на влияние не только демографических, но и других факторов (экологических, гормональных и др.). Совершенствование диагностики привело к увеличению доли выявляемых случаев на I–II стадиях до 80,4%, причем в последнее десятилетие 80% диагнозов устанавливаются уже на I стадии. Это способствовало снижению одногодичной летальности с 7,3% до 3,0% и отношения смертности к заболеваемости с 12,2% до 5,6%. Анализ выживаемости продемонстрировал улучшение 5-летней скорректированной выживаемости с 82,5% до 90,8% в целом по группе, достигая 97,4% при I стадии. Высокие результаты отмечены у пациенток раннего репродуктивного возраста (15–34 года) – 100% выживаемость, тогда как в постменопаузальной группе

показатели остаются ниже (79,7%), что связано с более агрессивными гистологическими типами опухолей. Морфологическая структура ЗНО ТМ имеет возрастные особенности: у молодых женщин преобладают саркомы (12,5%), а у пациенток старше 50 лет – серозные и светлоклеточные карциномы (6,1%), карциносаркомы (1,7%).
Выводы. Проведенное исследование подтвердило значительный рост заболеваемости ЗНО ТМ в Беларуси, включая репродуктивную возрастную группу. Высокие показатели ранней диагностики и выживаемости свидетельствуют об эффективности существующих методов лечения. Однако увеличение числа случаев у женщин детородного возраста диктует необходимость разработки органосохраняющих подходов для сохранения их репродуктивной функции.
Ключевые слова: злокачественные новообразования тела матки, репродуктивный возраст, заболеваемость, выживаемость, Белорусский канцер-регистр

Matylevich O.[1, 2]✉, Shelkovich S.[2], Balshakova A.[1], Yaumenenka A.[1]
[1] N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus
[2] Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Trends in Incidence, Diagnosis and Treatment of Uterine Corpus Malignancies in Reproductive-Age Women: A 30-Year Analysis of Belarus National Data (1993–2022)

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: conceptualization, study design, data analysis, writing – original draft, editing – Matylevich O.; conceptualization, study design, data collection, data analysis, writing – original draft, editing – Shelkovich S.; data collection, data analysis, editing – Balshakova A.; data collection, data analysis, statistical analysis, writing – original draft – Yaumenenka A.

Submitted: 25.04.2025
Accepted: 24.06.2025
Contacts: omatylevich@tut.by

Abstract

Purpose. To evaluate the trends in incidence, clinical and epidemiological characteristics, and treatment outcomes of malignant uterine corpus neoplasms (MUC) among women of reproductive age (15–49 years) in the Republic of Belarus over a 30-year period (1993–2022).
Materials and methods. Data from the Belarusian Cancer Registry (47,822 MUC cases) were analyzed. Age-standardized incidence and mortality rates, one-year case fatality, and 5-year adjusted survival were calculated.
Results. During the study period, Belarus experienced a 2.7-fold increase in MUC incidence – from 928 cases in 1993 to 2,539 in 2022. Within the structure of female oncological pathology, the proportion of MUC rose from 6.8% (5th rank) to 9.5% (4th rank), while the standardized incidence rate increased from 12.2 to 27.1 per 100,000 female population (+122.1%). The most significant growth (+128.8%) was observed in the reproductive age group (from 5.9 to 13.5 per 100,000), where MUC moved from 6th to 5th

place (7.1% in 2022). The rising incidence occurred against the background of declining female population numbers, indicating the influence of not only demographic but also other factors (environmental, hormonal, etc.). Improved diagnostics led to an increase in early-stage (I–II) detection to 80.4%, with 80% of cases now diagnosed at stage I in the last decade. This contributed to reducing one-year case fatality from 7.3% to 3.0% and the mortality-to-incidence ratio from 12.2% to 5.6%. Survival analysis demonstrated improvement in 5-year adjusted survival rates from 82.5% to 90.8% overall, reaching 97.4% for stage I. Particularly impressive results were noted in early reproductive-age patients (15–34 years) with 100% survival, while postmenopausal women showed lower rates (79.7%) due to more aggressive histological tumor types. The morphological structure of MUC exhibits age-specific patterns: sarcomas predominate in younger women (12.5%), while serous and clear-cell carcinomas (6.1%) and carcinosarcomas (1.7%) are more common in patients over 50.

Conclusion. The study confirmed a significant increase in MUC incidence in Belarus, including among reproductive-age women. High rates of early detection and survival indicate the effectiveness of current treatment methods. However, the growing number of cases in women of childbearing age necessitates the development of organ-preserving approaches to maintain reproductive function.

Keywords: malignant uterine corpus neoplasms, reproductive age, incidence, survival, Belarusian Cancer Registry

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования тела матки (ЗНО ТМ) занимают шестое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин, при этом в 2022 году во всем мире было зарегистрировано 420 368 новых случаев данного заболевания [1]. Географическое распределение заболеваемости характеризуется выраженной вариабельностью: максимальные стандартизованные показатели отмечаются в Северной Америке, Восточной Европе и Австралии, тогда как минимальные уровни зафиксированы в странах Африки и южных регионах Центральной Азии (рис. 1) [1].

Республика Беларусь, согласно статистическим данным, входит в число стран с наиболее высокими показателями заболеваемости ЗНО ТМ, превышая даже уровень США (24,3 против 22,5 случая на 100 000 женского населения соответственно) [1]. Согласно данным Белорусского канцер-регистра, ежегодно в стране регистрируется более 1 500 новых случаев данной патологии, причем за последние 5 лет этот показатель стабильно превышает 2 200 случаев в год.

Эпидемиологическая характеристика ЗНО ТМ имеет выраженные возрастные особенности. Большинство случаев (75–85%) диагностируется у женщин постменопаузального возраста, тогда как на репродуктивный возраст (15–49 лет) приходится лишь 15–25% всех выявленных случаев [2, 3]. В глобальной структуре онкологической заболеваемости среди женщин фертильного возраста ЗНО ТМ занимают шестое место с показателем 12,1 случая на 100 000 населения. При более детальном рассмотрении отмечается существенная разница между возрастными группами: в раннем репродуктивном возрасте (15–34 года) ЗНО ТМ находятся на 13-м месте (0,42 случая), тогда как в позднем репродуктивном возрасте (35–49 лет) поднимаются до шестой

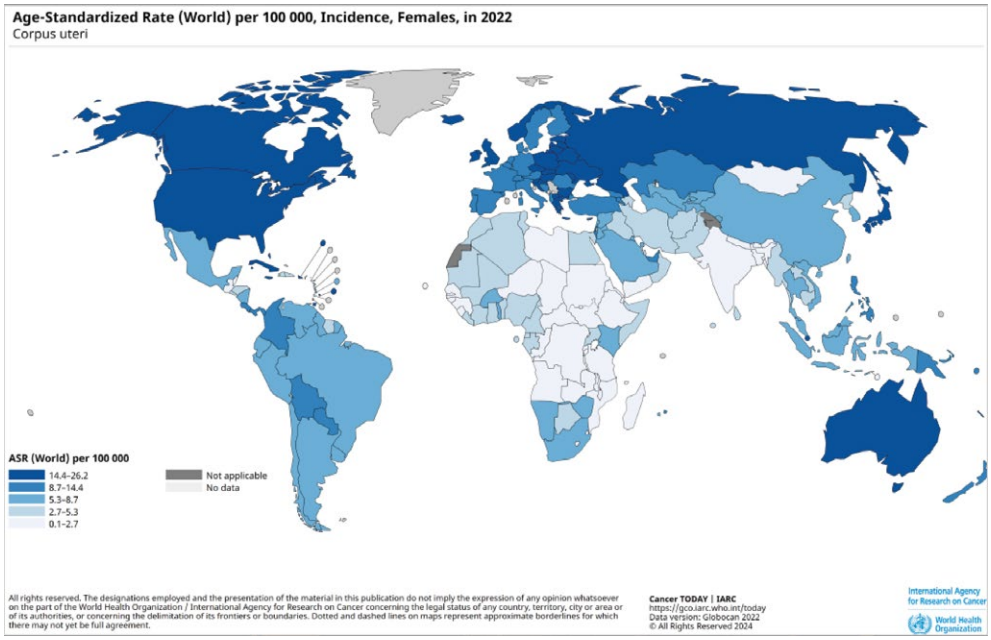


Рис. 1. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки в мире, 2022 г.
Fig. 1. Standardized incidence rates of malignant neoplasms of the uterine corpus worldwide, 2022

позиции (7,5 случая). Согласно актуальным данным Cancer Today (2022 г.), Беларусь занимает шестое место по распространенности ЗНО ТМ среди женщин репродуктивного возраста с показателем 9,9 случая на 100 000 населения [1].

Анализ частоты возникновения ЗНО ТМ у женщин детородного возраста, а также эффективности применяемых методов терапии имеет особую социальную значимость, поскольку позволяет оценить перспективы сохранения репродуктивной функции у данной группы пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка основных статистических показателей злокачественных новообразований тела матки в Республике Беларусь среди женщин репродуктивного возраста и динамика изменений этих данных за последние 30 лет (1993–2022 гг.).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили сведения из Белорусского канцер-регистра обо всех случаях заболевания ЗНО ТМ среди женщин Республики Беларусь за 1993–2022 гг. Анализ заболеваемости и смертности за 30-летний период проведен на основе оценки абсолютных чисел, заболевших/умерших, экстенсивных, возрастных, грубых интенсивных и стандартизованных (World) показателей в программе MS Office Excel, 2019. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов проведена на основе показателей 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 3 десятилетия наблюдений в Беларуси было зарегистрировано 47 822 случая ЗНО ТМ. Количество ежегодно выявляемых случаев возросло с 928 в 1993 г. до 2539 в 2022 г., что демонстрирует рост заболеваемости в 2,7 раза. За этот период изменилось и место данной патологии в структуре онкологической заболеваемости среди женщин – с 6,8% (5-е место) в 1993 г. до 9,5% (4-е место) в 2022 г. (рис. 2).

Грубые интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости ЗНО ТМ увеличились с 17,1 на 100 000 женского населения в 1993 г. до 51,2 в 2022 г. (темп прироста +199,4%), и с 12,2 до 27,1 (темп прироста +122,1%) соответственно (рис. 3).

Проведенный регрессионный анализ выявил, что демографические изменения (включая сдвиги в половозрастной структуре, сокращение численности населения и урбанизацию) обусловили более половины (свыше 55%) прироста заболеваемости, тогда как на долю прочих факторов приходится лишь около 45% [4, 5].

Анализ возрастной динамики заболеваемости ЗНО ТМ выявил устойчивую тенденцию к росту показателей с увеличением возраста пациенток, достигая максимальных значений в группе 65–69 лет с последующим постепенным снижением. Сравнительный анализ средних 5-летних показателей за периоды 1993–1997 и 2018–2022 гг. продемонстрировал выраженное смещение пика заболеваемости на старшие возрастные группы – с 55–59 лет в начале наблюдений до 65–69 лет в последние годы, что соответствует сдвигу на целое десятилетие, как показано на рис. 4. Наиболее значительный прирост заболеваемости зафиксирован среди женщин старше 50 лет. Параллельно отмечается менее выраженный, но статистически значимый рост показателей в репродуктивном возрасте: в группе 45–49 лет заболеваемость

Рис. 2. Структура заболеваемости женского населения Республики Беларусь злокачественными новообразованиями в 1993 и 2022 гг.
Fig. 2. Distribution of malignant neoplasms in the female population of the Republic of Belarus, 1993 and 2022

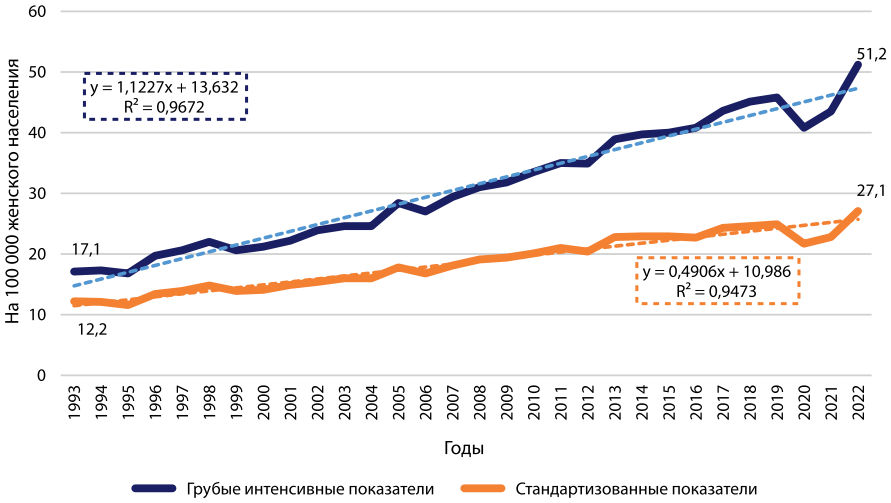


Рис. 3. Динамика грубых интенсивных и стандартизованных (World) показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки в Республике Беларусь (на 100 000 женского населения), 1993–2022 гг.
Fig. 3. Trends in crude, age-specific, and standardized (World) incidence rates of malignant neoplasms of the uterine corpus in the Republic of Belarus (per 100,000 female population), 1993–2022

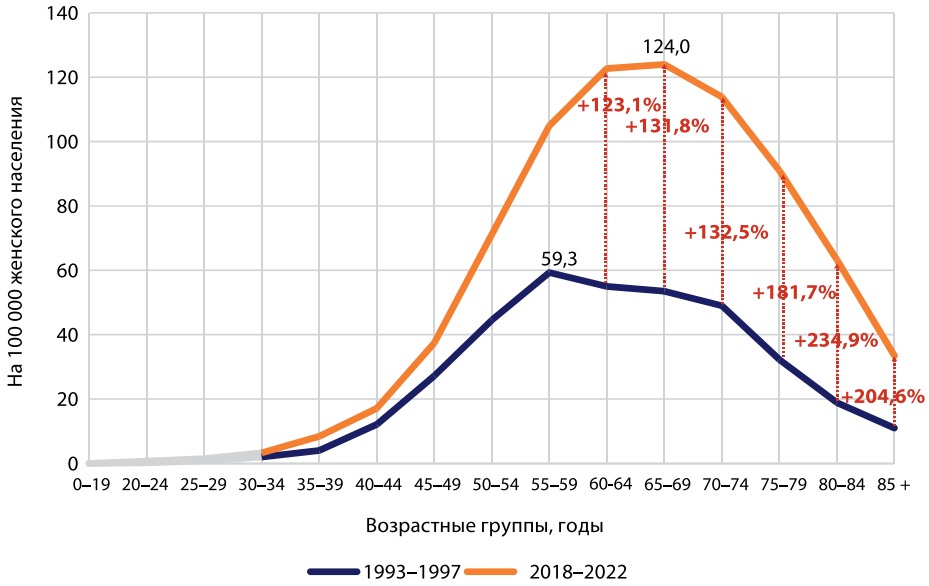


Рис. 4. Возрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки женщин Республики Беларусь (на 100 000 женского населения соответствующего возраста) в 1993–1997 и 2018–2022 гг. и темпы прироста показателей заболеваемости в отдельных возрастных группах
Fig. 4. Age-specific incidence rates of malignant neoplasms of the uterine corpus among women in the Republic of Belarus (per 100,000 female population of the corresponding age) 1993–1997 and 2018–2022, and the growth rates of incidence in selected age groups

увеличилась с 27,2 до 37,4 на 100 000 женского населения, в 40–44 года – с 12,1 до 17,1, в 35–39 лет – с 4,0 до 8,4, в 30–34 года – с 2,0 до 3,3 на 100 000. Особого внимания заслуживает двукратное увеличение показателей заболеваемости даже в самой молодой возрастной группе 25–29 лет, что свидетельствует о расширении возрастных границ риска развития данной патологии.

За анализируемый 30-летний период (1993–2022 гг.) в Беларуси наблюдались значительные изменения демографической структуры женского населения. До 2003 г. отмечался рост численности как всего женского населения, так и женщин репродуктивного возраста. Однако с 2004 г. зафиксирована устойчивая отрицательная динамика: общая численность женщин сократилась с 5 421 651 до 4 963 666 человек к 2022 г., а количество женщин детородного возраста уменьшилось с 2 509 194 до 2 144 391 (рис. 5, 6, 7).

Примечательно, что рост заболеваемости ЗНО ТМ наблюдался как в период увеличения (1993–2003 гг.), так и в период уменьшения численности репродуктивного контингента (2004–2022 гг.). В первый период показатели выросли с 5,9 до 8,5 случая на 100 000 населения (+44,1%), во второй период – с 6,6 до 13,5 на 100 000 (+104,5%). При этом в первом случае рост происходил на фоне увеличения доли женщин репродуктивного возраста в общей структуре населения, а во втором – при сокращении этой доли.

Таким образом, с 2004 г. устойчивый рост заболеваемости ЗНО ТМ наблюдается на фоне отрицательной демографической динамики, затрагивающей как общую численность женского населения, так и популяцию женщин репродуктивного возраста [6–9].

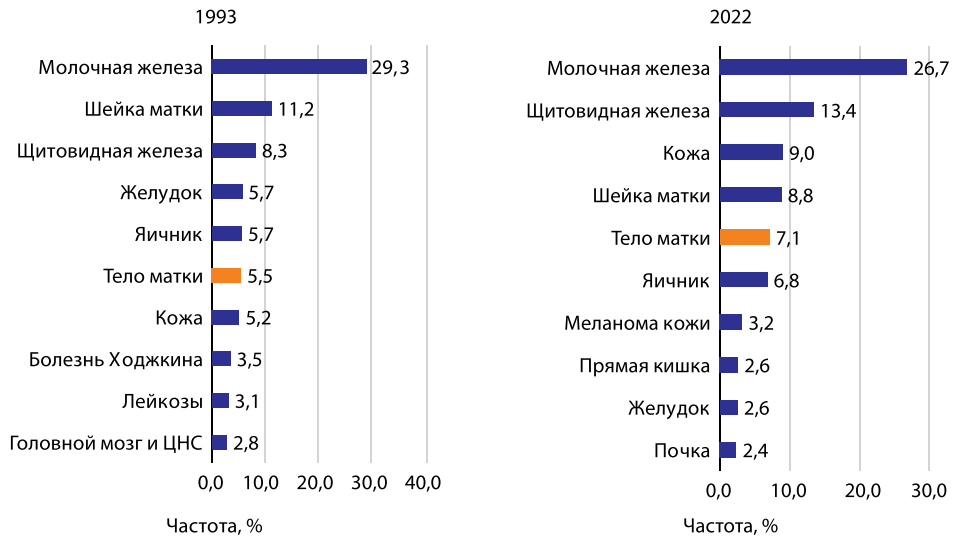


Рис. 5. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин репродуктивного возраста в Республике Беларусь в 1993 и 2022 гг.
Fig. 5. Distribution of malignant neoplasms among women of reproductive age in the Republic of Belarus, 1993 and 2022

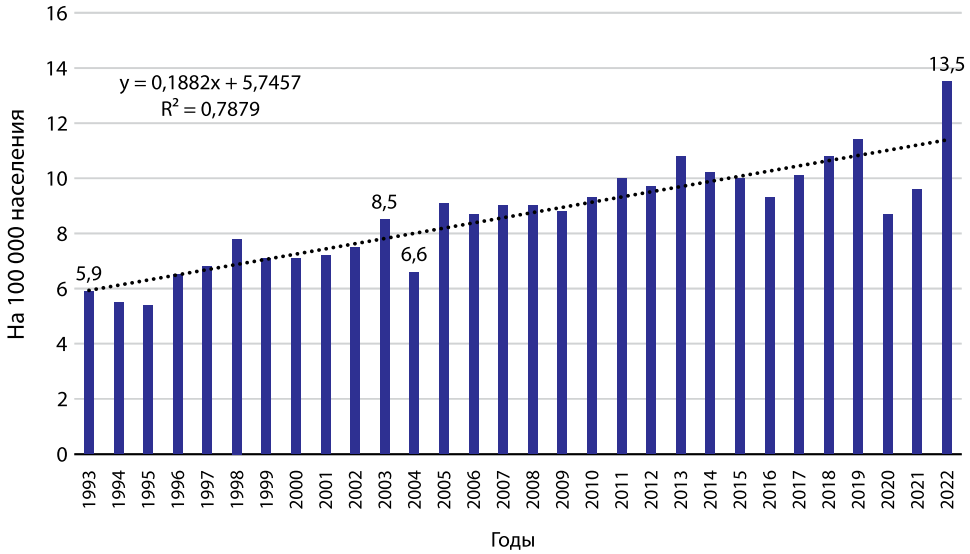


Рис. 6. Динамика показателей заболеваемости женщин репродуктивного возраста (15–49 лет) злокачественными новообразованиями тела матки (на 100 000 женщин), 1993–2022 гг.
Fig. 6. Trends in uterine corpus cancer incidence rates among women of reproductive age (15–49 years) in Belarus (per 100,000 women), 1993–2022

Анализ динамики заболеваемости ЗНО ТМ с использованием средних 5-летних показателей (1993–1997 гг. – 2018–2022 гг.) выявил значительный рост показателей во всех возрастных группах. Как демонстрируют результаты исследования (рис. 8), частота встречаемости ЗНО ТМ существенно увеличилась среди женщин как раннего (15–34 года), так и позднего (35–49 лет) репродуктивного возраста.

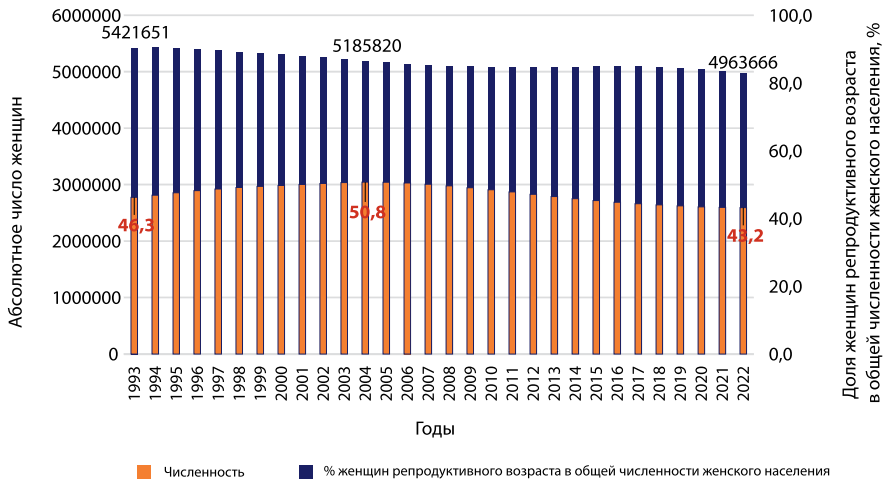


Рис. 7. Динамика численности женщин репродуктивного возраста и их доли в общей численности женского населения Республики Беларусь в 1993–2022 гг.
Fig. 7. Trends in the population size of women of reproductive age and their proportion in the total female population of the Republic of Belarus, 1993–2022

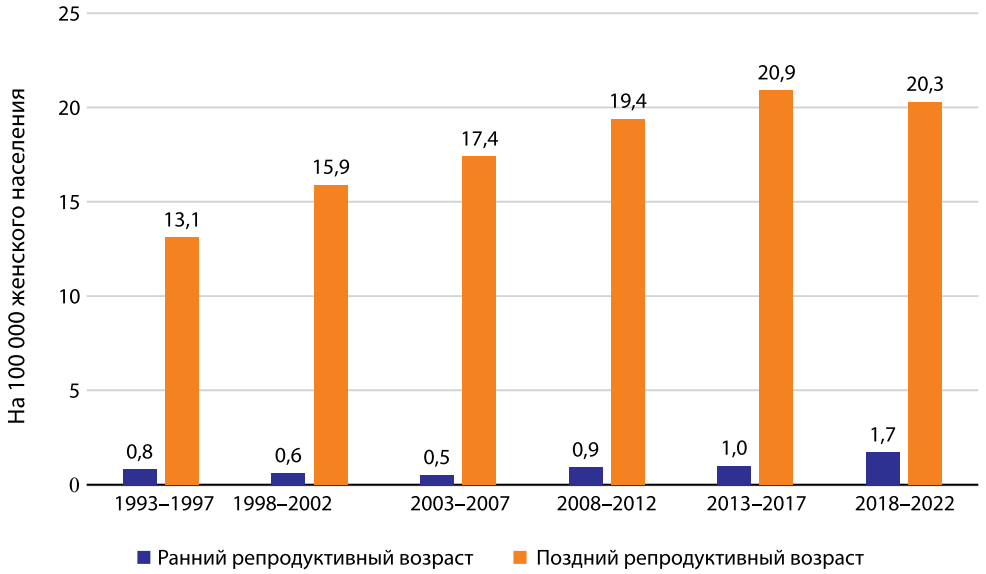


Рис. 8. Средние 5-летние показатели заболеваемости (на 100 000 женского населения) злокачественными новообразованиями тела матки женщин раннего и позднего репродуктивного возраста в Республике Беларусь
Fig. 8. Average 5-year incidence rates (per 100,000 female population) of malignant neoplasms of the uterine corpus among women of early and late reproductive age in the Republic of Belarus

Анализ заболеваемости ЗНО ТМ выявил значительные различия между возрастными группами. Среди женщин позднего репродуктивного возраста (35–49 лет) показатели выросли с 13,1 до 20,3 на 100 000 населения, тогда как в группе раннего репродуктивного возраста (15–34 года) зафиксирован более чем двукратный рост – с 0,8 до 1,7 на 100 000. Важным аспектом является улучшение ранней диагностики: за период 1993–2022 гг. 80,4% случаев ЗНО ТМ выявлялись на I–II стадиях, причем среди женщин репродуктивного возраста этот показатель увеличился с 78,5% до 86,2%. Особенно показательно, что в последнее десятилетие около 80% впервые диагностированных случаев у данной категории пациенток обнаруживаются уже на I стадии заболевания, что свидетельствует о значительном прогрессе в диагностике (рис. 9).

Согласно представленным данным (рис. 10), частота распространенных форм ЗНО ТМ оказалась одинаковой среди женщин как раннего (15–34 года), так и позднего (35–49 лет) репродуктивного возраста. За 30-летний период наблюдений (1993–2022 гг.) произошло значительное улучшение показателей одногодичной летальности: среди женщин репродуктивного возраста этот показатель снизился с 7,3% до 3,0%, а в возрастной группе 50+ лет – с 18,1% до 8,9%. Эти изменения свидетельствуют о существенном прогрессе в ранней диагностике и лечении заболевания. Однако важно отметить, что сохраняется значительное (в 2,1–2,4 раза) превышение показателей летальности среди пациенток менопаузального возраста по сравнению с женщинами репродуктивного периода, причем данная тенденция наблюдалась как в начале (1993 г.), так и в конце (2022 г.) исследуемого периода.

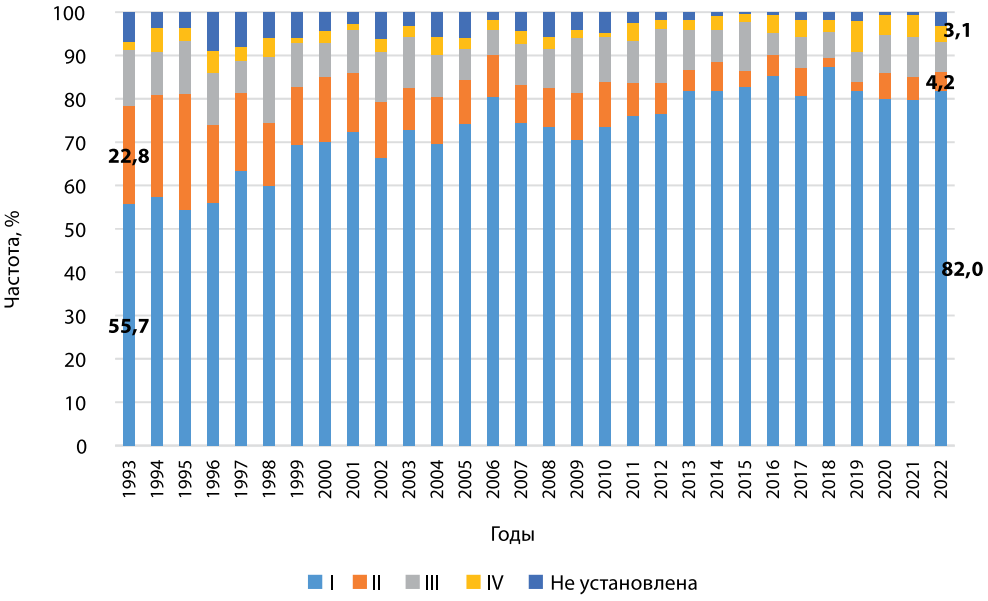


Рис. 9. Динамика частоты диагностики злокачественных новообразований тела матки по стадиям заболевания среди женщин репродуктивного возраста, 1993–2022 гг.
Fig. 9. Trends in diagnostic frequency of malignant uterine corpus neoplasms by disease stage among women of reproductive age, 1993–2022

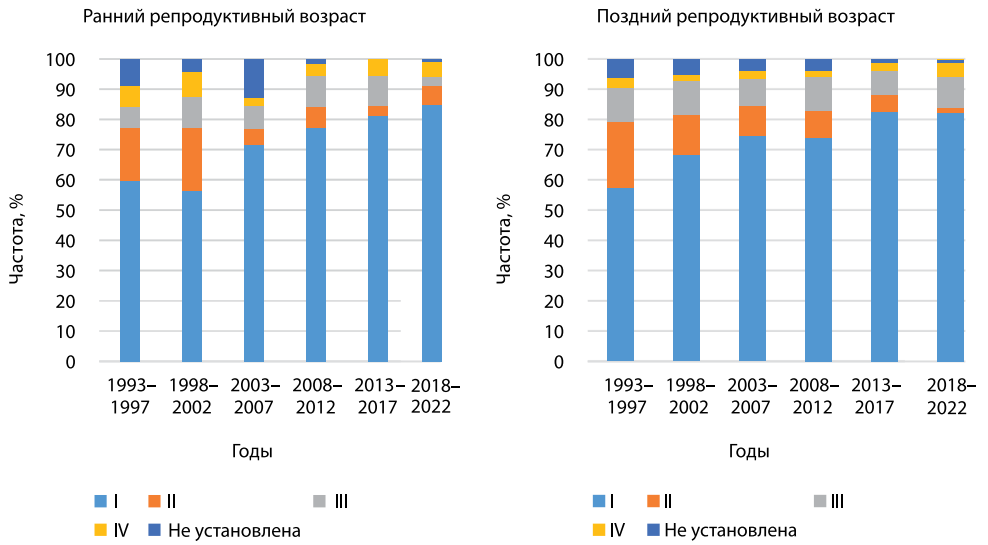


Рис. 10. Частота (средние 5-летние показатели) диагностики злокачественных новообразований тела матки по стадиям заболевания среди женщин раннего и позднего репродуктивного возраста
Fig. 10. Diagnostic frequency (5-year mean rates) of malignant neoplasms of the uterine corpus by disease stage in early and late reproductive-age women

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Несмотря на устойчивый рост заболеваемости ЗНО ТМ среди женщин репродуктивного возраста, показатели смертности демонстрируют стабилизацию, а соотношение смертности и заболеваемости – выраженную тенденцию к снижению. Согласно статистическим данным, уровень смертности от ЗНО ТМ в данной возрастной группе практически не изменился за 30-летний период: 0,72 на 100 000 в 1993 г. против 0,75 на 100 000 в 2022 г. Особенно показательным является снижение коэффициента отношения смертности к заболеваемости с 12,2% до 5,6% (темп снижения 119,7%), что убедительно свидетельствует о повышении эффективности лечебных мероприятий (рис. 11). Возрастной анализ выявил следующие особенности: среди женщин позднего репродуктивного возраста (35–49 лет) смертность снизилась с 1,7 до 1,5 на 100 000, тогда как в группе раннего репродуктивного возраста (15–34 года) этот показатель оставался стабильно низким (0,1–0,2 на 100 000) на протяжении всего исследуемого периода, что подтверждается данными Белорусского канцер-регистра.

Анализ отдаленных результатов лечения ЗНО ТМ у женщин репродуктивного возраста, проведенный на основе показателей 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости, выявил значительное улучшение терапевтических результатов за 30-летний период наблюдений (рис. 12). Общая выживаемость увеличилась с 82,5±2,1% в 1993 г. (по данным 441 пациентки) до 90,8±1,1% в 2022 г. (1053 пациентки; $p<0,05$), а среди пациенток, получивших радикальное лечение (369 случаев в 1993 г. против 927 в 2022 г.), этот показатель вырос с 87,3±2,1% до 95,5±0,9% ($p<0,05$). Наибольшая эффективность лечения отмечается при I стадии заболевания: в 2022 г. 5-летняя выживаемость составила 97,4±0,7% среди всех пациенток репродуктивного возраста и 97,7±0,7% среди получивших радикальное лечение (рис. 13). Особенно впечатляющие результаты достигнуты в группе раннего репродуктивного возраста

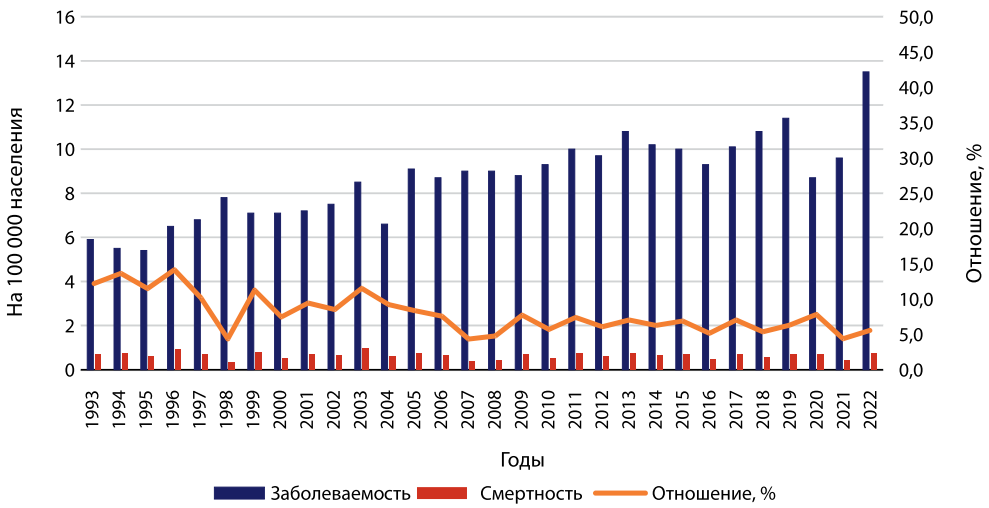


Рис. 11. Динамика показателей (на 100 000 населения) заболеваемости женщин репродуктивного возраста злокачественными новообразованиями тела матки, смертности от них и отношения смертности к заболеваемости за период 1993–2022 гг.
Fig. 11. Trends in incidence (per 100,000 population), mortality, and mortality-to-incidence ratio of malignant neoplasms of the uterine corpus among women of reproductive age, Republic of Belarus, 1993–2022

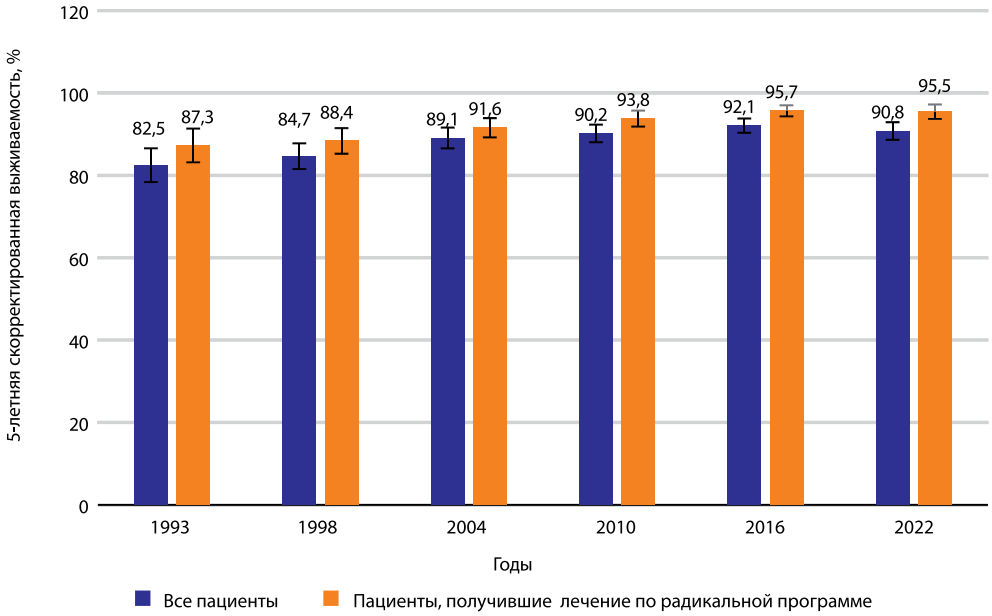


Рис. 12. Динамика показателей 5-летней скорректированной кумулятивной выживаемости пациенток репродуктивного возраста со злокачественными новообразованиями тела матки
Fig. 12. Trends in 5-year adjusted cumulative survival rates among women of reproductive age with malignant neoplasms of the uterine corpus

(15–34 года), где выживаемость в 2022 г. составила 100% как в общей группе, так и среди пациенток, прошедших радикальное лечение. Для женщин позднего репродуктивного возраста (35–49 лет) общий показатель 5-летней выживаемости в 2022 г. достиг 90,3±0,7%, при I стадии – 97,3±0,8%, а среди получивших радикальное лечение – 95,2±1,0% (все стадии) и 97,5±0,8% (I стадия) соответственно.

Согласно литературным данным и результатам нашего исследования, ЗНО ТМ в постменопаузальном периоде характеризуются более агрессивным течением по сравнению с аналогичными заболеваниями у женщин репродуктивного возраста [10, 11]. Проведенный анализ 5-летней скорректированной выживаемости выявил существенные различия между возрастными группами: среди пациенток 50 лет и старше данный показатель составил 64,7±1,0% (3199 пациенток) в 1993 г. и 79,7±0,6% (9344 пациентки) в 2022 г., тогда как в подгруппе, получившей радикальное лечение, значения улучшились с 75,1±2,1% (n=2404) до 88,3±0,5% (n=7836) соответственно. Статистический анализ подтвердил достоверность различий ($p<0,05$) как в общей выживаемости, так и при постадийном сравнении с показателями репродуктивной возрастной группы, что наглядно демонстрирует рис. 14. Полученные результаты свидетельствуют о значительном прогрессе в лечении ЗНО ТМ у пациенток постменопаузального возраста, однако сохраняющееся отставание от показателей молодых женщин подтверждает данные о более агрессивном биологическом поведении опухолей в этой возрастной категории.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

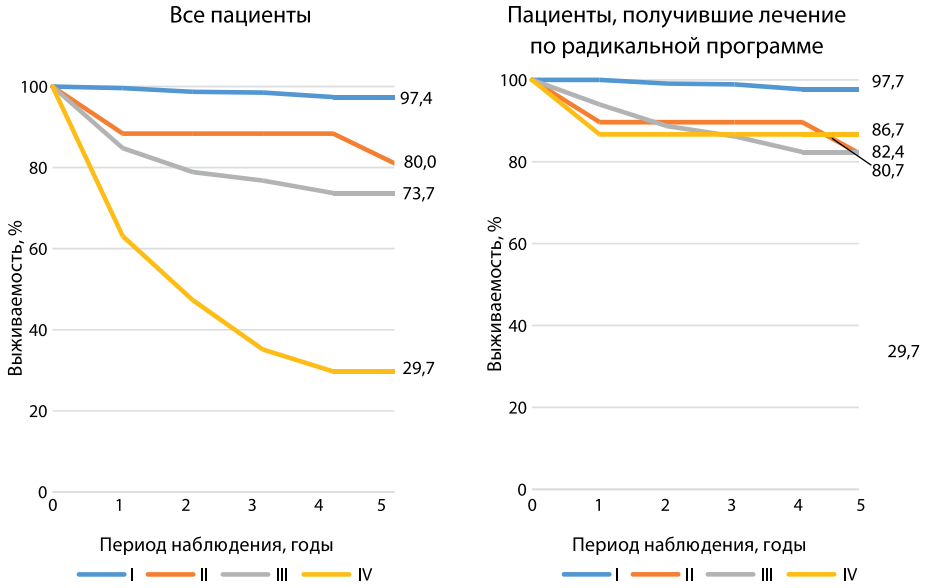


Рис. 13. Скорректированная выживаемость женщин репродуктивного возраста со злокачественными новообразованиями тела матки в Республике Беларусь в 2022 г.
Fig. 13. Adjusted survival of women of reproductive age with malignant neoplasms of the uterine corpus in the Republic of Belarus, 2022

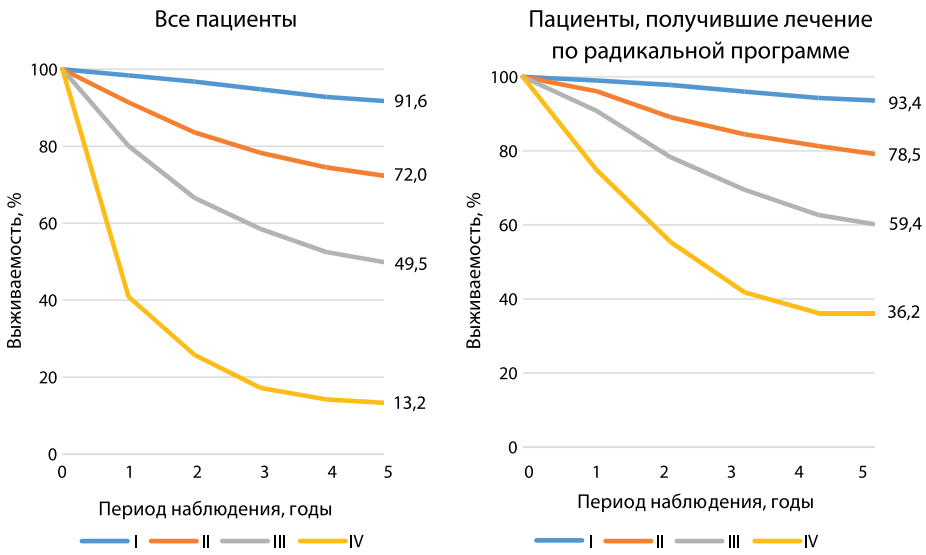


Рис. 14. Скорректированная выживаемость женщин постменопаузального возраста со злокачественными новообразованиями тела матки в Республике Беларусь в 2022 г.
Fig. 14. Adjusted survival of postmenopausal women with malignant neoplasms of the uterine corpus in the Republic of Belarus, 2022

Морфологическая структура злокачественных новообразований тела матки в репродуктивной и менопаузальной группах пациентов
Histological subtypes of endometrial cancer in premenopausal and postmenopausal patients

Морфологическая структура опухоли	Пациенты репродуктивного возраста		Пациенты в возрасте 50 лет и старше		Итого	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Саркомы	784	12,5	1750	4,3	2134	5,4
Карциносаркомы	36	0,57	692	1,7	728	1,6
Серозные, мезонефроидные аденокарциномы	192	3,0	2506	6,1	2698	5,8
Аденокарциномы	5232	83,25	35 296	87,05	40 528	86.5
Плоскоклеточный рак	41	0,65	303	0,75	344	0,7
ИТОГО	6285	100	40 547	100	46 832	100

Морфологическая верификация диагноза была проведена в 99,5% случаев, включая гистологическое подтверждение в 97,9% и цитологическое исследование в 1,6% случаев. Среди 46 832 пациенток с гистологически верифицированными ЗНО ТМ были выделены 4 основные группы опухолей: аденокарциномы, карциносаркомы, серозные и светлоклеточные аденокарциномы, а также плоскоклеточный рак. При этом распределение гистологических типов опухолей существенно различалось между подгруппами пациенток репродуктивного возраста и менопаузального периода (см. таблицу).

Данный всесторонний диагностический подход, обеспечивший практически полную (99,5%) морфологическую верификацию, позволил провести точную классификацию опухолей и выявить характерные различия в гистологической структуре между возрастными группами. Хотя аденокарциномы оказались наиболее распространенным типом опухолей в целом, другие подтипы демонстрировали возраст-зависимые особенности частоты встречаемости.

Анализ морфологической структуры ЗНО ТМ выявил существенные различия между возрастными группами пациенток. Среди женщин репродуктивного возраста в 12,5% случаев диагностировались неэпителиальные опухоли (лейомиосаркома, эндометриальная саркома low и high grade, рабдомиосаркома), тогда как у пациенток старше 50 лет подобные новообразования встречались значительно реже – лишь в 4,3% случаев ($p<0,05$). Напротив, эпителиальные опухоли с неблагоприятным прогнозом, требующие более агрессивной хирургической тактики и дополнительного лекарственного лечения, преобладали в постменопаузальной группе: серозные и светлоклеточные карциномы встречались в 2 раза чаще (6,1% против 3,0%, $p<0,05$), а смешанные эпителиально-мезенхимальные карциносаркомы – в 3 раза чаще (1,7% против 0,57%, $p<0,05$).

Эти морфологические особенности, наряду с наличием тяжелой сопутствующей патологии у большинства пациенток старше 50 лет, привели к тому, что многим из них выполнялись условно радикальные операции, а запланированное адъювантное лечение часто не удавалось завершить в полном объеме. Вероятно, именно сочетание этих двух факторов – неблагоприятной гистологической структуры опухолей и сопутствующей патологии – объясняет более низкие показатели 5-летней выживаемости среди постменопаузальных пациенток.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Согласно данным Белорусского канцер-регистра, на конец 2022 г. под диспансерным наблюдением в онкологических учреждениях страны состояли 25 387 женщин с ЗНО ТМ, из которых 4 517 (17,8%) были репродуктивного возраста. Примечательно, что доля пациенток, находящихся на учете 5 и более лет, составила 65,1% в общей группе и достигала 77,4% среди женщин репродуктивного возраста, что свидетельствует о более благоприятных исходах лечения в молодой возрастной группе.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее 30-летнее исследование (1993–2022 гг.) представляет комплексный анализ эпидемиологических характеристик ЗНО ТМ среди женщин репродуктивного возраста в Беларуси. Полученные данные выявили устойчивый рост заболеваемости с темпом прироста +128,8%, значительно превышающий среднемировые показатели (1–2% в год, по данным Bray et al. [12]). Особенно выраженный рост отмечен среди женщин 35–49 лет – заболеваемость в этой группе в 21,6 раза выше, чем у пациенток 15–34 лет, что соответствует глобальной тенденции «омоложения» контингента [13, 14].

Стандартизованный показатель заболеваемости в Беларуси (24,3 на 100 000 женского населения) существенно превышает не только среднемировой уровень (12,1), но и показатели соседних стран (Россия – 18,4, Украина – 16,2) [1]. Такое положение дел может объясняться как совершенной системой учета данных Белорусского канцер-регистра, так и специфическими факторами риска: рост распространенности ожирения (с 15 до 25% за период наблюдения), репродуктивные изменения (снижение рождаемости, поздние первые роды – после 27 лет), увеличение частоты синдрома поликистозных яичников [13, 14, 16]. Важную роль в повышении выявляемости сыграло широкое внедрение трансвагинального УЗИ и гистероскопии с 2000-х гг. [17, 18].

Ключевым достижением белорусской системы здравоохранения стал высокий процент (86% в 2022 г.) выявления ЗНО ТМ на I–II стадиях, что превышает показатели стран со средним уровнем дохода (70–75%) и приближается к уровню развитых государств (90% в Германии) [1, 19, 20]. Этот результат обусловлен развитой системой амбулаторного наблюдения, внедрением современных методов диагностики (УЗИ, МРТ) и повышением онкологической настороженности врачей. Однако сохраняются проблемы поздней диагностики (10–15% случаев) и сложности дифференциальной диагностики у молодых женщин, когда среднее время установления диагноза достигает 6–9 месяцев из-за неспецифичности симптомов [21].

5-летняя выживаемость достигла 90,8% в 2022 г., превышая среднемировые показатели (75–85%) [22], и сопоставима с развитыми странами (Германия – 92%, США – 91%) [20, 23]. Успех обусловлен централизацией онкологической помощи и стандартизацией лечения [24]. При этом сохраняется разрыв с мировыми лидерами (94–96% в Скандинавии) [25], что может быть связано с ограниченной доступностью таргетной терапии и недостаточным охватом генетического тестирования.

Уникальными особенностями белорусской популяции являются:

- отсутствие значимой разницы в выживаемости между городскими и сельскими жительницами благодаря централизованной системе помощи;
- возрастной пик заболеваемости – 65–69 лет (vs 70+ лет в западных странах) [23];
- сохраняющийся разрыв в выживаемости между молодыми (90,8%) и пожилыми (79,7%) пациентками.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило значительный рост заболеваемости ЗНО ТМ среди женщин репродуктивного возраста при сохранении высоких показателей ранней диагностики и выживаемости. В условиях отрицательного естественного прироста населения особую актуальность приобретает разработка органосохраняющих методов лечения для данной категории пациенток с целью сохранения их репродуктивной функции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. Available from: https://gco.iarc.fr/today. Accessed July 21, 2024.
2. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):655–62. doi:10.1097/01.AOG.0000255984.32126.6a
3. Navarria I, Usel M, Rapiti E, et al. Young patients with endometrial cancer: How many could be eligible for fertility-sparing treatment? *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):448–51. doi:10.1016/j.ygyno.2009.05.038
4. Okeanov AE, Moiseev PI, Evmenenko AA, Levin LF, editors (2016). *25 years against cancer: Achievements and challenges in cancer control in Belarus, 1990–2014*. Minsk: RNMB. (In Russian)
5. Evmenenko AA, Okeanov AE. Impact of demographic and epidemiological factors on the rise in cancer incidence. *Oncology Journal*. 2017;11(1):62–72. (In Russian)
6. Shchaveleva MV, Glinskaya TN, Gulitskaya NI. Trends in demographic processes in the Republic of Belarus. *Healthcare*. 2014;(1):20–6. (In Russian)
7. Shchaveleva MV, Glinskaya TN, Gulitskaya NI. Analysis of the medico-demographic situation in Belarus based on three population censuses (1989–2009). *Issues of Organization and Informatization of Healthcare*. 2011;(2):26–30. (In Russian)
8. United Nations (2017). *World Population Prospects: The 2017 Revision. Volume II: Demographic Profiles.* New York: UN.
9. Lapina SV, Arsyutkina LN. (2012) *Social demography: Scientific support of demographic policy in Belarus*. Minsk. (In Russian)
10. Jolly S, Vargas CE, Kumar T, et al. The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):87–93. doi:10.1016/j.ygyno.2006.01.043
11. Fleming ND, Lentz SE, Cass I, et al. Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma? *Gynecol Oncol*. 2011;120(2):189–92. doi:10.1016/j.ygyno.2010.10.038
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492
13. Staples JN, Duska LR. Cancer screening and prevention highlights in gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(1):19–36. doi:10.1016/j.ogc.2018.09.002
14. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and management of endometrial cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):468–74.
15. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
16. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2607–18. doi:10.1200/JCO.2012.48.2596
17. Heremans R, Van Den Bosch T, Valentin L, et al. Ultrasound features of endometrial pathology in women without abnormal uterine bleeding: results from the International Endometrial Tumor Analysis study (IETA3). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(2):243–55. doi:10.1002/uog.24910
18. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):284–98. doi:10.1002/uog.14806
19. National Centre for Disease Informatics and Research. *ICMR National Cancer Registry Programme Report 2020.* Bangalore: NCDIR; 2020. Available from: https://ncdirindia.org/All_Reports/Report_2020/.
20. Robert Koch Institute. *Cancer in Germany 2017/2018.* Berlin: RKI; 2020. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_chapters_2017_2018/cancer_germany_2017_2018.pdf
21. Hutchcraft ML, Straughn JM Jr. Missed opportunities for young women with endometrial cancer: A call to action. *Gynecol Oncol Rep*. 2023;50:101314. doi:10.1016/j.gore.2023.101314
22. International Agency for Research on Cancer. *Belarus Fact Sheet – GLOBOCAN 2020.* Lyon: IARC; 2020. Available from: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/112-belarus-fact-sheet.pdf
23. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. Bethesda: NCI; 2023. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html
24. Ministry of Health of the Republic of Belarus (2019). *Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms: Clinical protocol.* Minsk: Professional Editions. (In Russian)
25. Nordic Cancer Registries. *NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Survival in Nordic Countries.* Copenhagen: NCR; 2021. Available from: https://nordcan.iarc.fr/en/database

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.003

Mustafa Yasser Al-tamer[1], Shaiban Abdulsalam Almukhtar[1], Zahraa Jihad Hameedi[2], Manwar Al-Naqqash[3], Nawras Ali[4], Sura Yosif[4], Ahmed Alshewered[5]✉
[1] Specialized Oncology and Nuclear Medicine Hospital, Mosul Health Directorate, Ministry of Health, Mosul, Iraq
[2] Imam Hussain Center for Oncology and Hematology, Ministry of Health, Karbala, Iraq
[3] Department of Surgery, College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad, Iraq
[4] Baghdad Radiotherapy and Nuclear Medicine Center, Baghdad Medical City Complex, Ministry of Health, Baghdad, Iraq
[5] Misan Radiation Oncology Center, Misan Health Directorate, Ministry of Health, Misan, Iraq

Assessment of Dose Volume Histogram Statistics Using Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Technique in Head and Neck Cancers

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Mustafa Al-tamer – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and writing – review & editing; Shaiban Almukhtar – conceptualization, data curation, project administration, resources, writing – review & editing; Zahraa Hameedi – conceptualization, project administration, writing – review & editing; Manwar Al-Naqqash – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, writing – original draft and writing – review & editing; Nawras Ali – conceptualization, data curation, investigation, methodology; Sura Yosif – conceptualization, data curation, investigation, methodology; Ahmed Alshewered – conceptualization, data curation, project administration, resources, software, writing – review & editing. The article is published in author's edition.

Submitted: 03.04.2025
Accepted: 24.06.2025
Contacts: ahmedsalihdr2008@yahoo.com

Abstract

Introduction. Patients with head and neck cancers are often treated with external beam radiation therapy as definitive and adjuvant treatment, dose volume histogram is the best tool for plan evaluation in 3DCRT to assess target volume coverage and doses to organ at risks.
Purpose. To compare the actual planning target volume coverage by a prescribed dose of radiotherapy in head and neck, with analysis of dose volume histogram for organ at risks.
Materials and methods. A cross-sectional retrospective descriptive comparative study conducted during a period of four months from (Dec. 2020 to Apr. 2021). The total number of patients included in study was (82).
Results. Cancer of larynx is the higher incidence cancer of head and neck, account 46.3% in studied patients. The dosimetric assessment in this study revealed that the planning target volume coverage in head and neck cancers at V90% isodose line and V95% isodose line by using 3DCRT was superior for phase two than phase one ($p<0.0001$). Regarding organ at risks in head and neck cancers the mean dose of right parotid in 38/41 (92.7%) of patients is 3990.82±1470.74 cGy, and left parotid mean dose in 36/41 (87.8) is 3829.33±1417.68 cGy. Mean dose of spinal cord in 41 (100%) is 2247.92±912.03 cGy. Mean dose of right cochleae in 38 (92.7%) of patients is 2452.87±1596 cGy and to left cochleae in 36/41 (87.8%) is 2361.86±1599.27.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Conclusions. Planning target coverage in HNC at V90% isodose line and V95% isodose line by using 3DCRT was superior for phase two than phase one. The recommended dose constraints for parotid gland cannot be achieved by using 3DCRT for treating head and neck cancers. The recommended dose constraints for spinal cord, cochlea and eye lenses can be achieved by using 3DCRT for treating head and cancers.
Keywords: DVH, 3DCRT, HNC, PTV, dosimetry

Мустафа Яссер Аль-Тамер[1], Шайбан Абдулсалам Альмухтар[1], Захраа Джихад Хамиди[2], Манвар Аль-Наккаш[3], Наврас Али[4], Сура Йосиф[4], Ахмед Альшевед[5]✉
[1] Специализированная больница онкологии и ядерной медицины, Управление здравоохранения Мосула, Министерство здравоохранения, Мосул, Ирак
[2] Центр онкологии и гематологии имени Имама Хусейна, Министерство здравоохранения, Карбала, Ирак
[3] Медицинский колледж, Багдадский университет, Багдад, Ирак
[4] Багдадский центр радиотерапии и ядерной медицины, комплекс Багдад Медикал Сити, Министерство здравоохранения, Багдад, Ирак
[5] Мисанский центр радиационной онкологии, Управление здравоохранения Мисана, Министерство здравоохранения, Мисан, Ирак

Оценка статистики гистограммы объема дозы при использовании метода трехмерной конформной радиотерапии при раке головы и шеи

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Мустафа Аль-Тамер – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Шайбан Альмухтар – концептуализация, курирование данных, управление проектом, ресурсы, написание, рецензирование и редактирование; Захраа Хамиди – концептуализация, управление проектом, написание, рецензирование и редактирование; Манвар Аль-Наккаш – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Наврас Али – концептуализация, курирование данных, исследование, методология; Сура Йосиф – концептуализация, курирование данных, исследование, методология; Ахмед Альшевед – концептуализация, курирование данных, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, написание, рецензирование и редактирование. Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 03.04.2025
Принята: 24.06.2025
Контакты: ahmedsalihdr2008@yahoo.com

Резюме

Введение. Пациенты с раком головы и шеи часто проходят лечение с помощью внешней лучевой терапии в качестве радикального и адъювантного лечения, гистограмма объема дозы является наилучшим инструментом для оценки плана в 3DCRT, позволяющим оценить охват целевого объема и дозы на органы риска.
Цель. Сравнить фактическое покрытие целевого объема при планировании назначенной дозы лучевой терапии в области головы и шеи с анализом гистограммы объема дозы для органов риска.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Материалы и методы. Поперечное ретроспективное описательное сравнительное исследование, проведенное в течение четырех месяцев с декабря 2020 г. по апрель 2021 г. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 82.
Результаты. Рак гортани является наиболее часто встречаемым раком головы и шеи, составляя 46,3% среди исследуемых пациентов. Дозиметрическая оценка в данном исследовании показала, что охват планируемого целевого объема при раке головы и шеи на уровне V90% изодозной линии и V95% изодозной линии при использовании 3DCRT был выше для второй фазы, чем для первой (p<0,0001). Что касается органов риска при раке головы и шеи, средняя доза облучения правой околоушной области у 38/41 (92,7%) пациентов составила 3990,82±1470,74 сГр, а левой околоушной области у 36/41 (87,8) – 3829,33±1417,68 сГр. Средняя доза облучения спинного мозга у 41 (100%) пациента составила 2247,92±912,03 сГр. Средняя доза облучения правой улитки у 38 (92,7%) пациентов составляет 2452,87±1596 сГр, а левой улитки у 36/41 (87,8%) – 2361,86±1599,27.
Выводы. Планирование целевого покрытия при ХНК на уровне V90% изодозной линии и V95% изодозной линии с помощью 3DCRT было лучше во второй фазе, чем в первой. Рекомендуемые дозовые ограничения для околоушной железы не могут быть достигнуты при использовании 3DCRT для лечения рака головы и шеи. Рекомендуемые дозовые ограничения для спинного мозга, ушной раковины и хрусталика глаза могут быть достигнуты при использовании 3DCRT для лечения рака головы и шеи.
Ключевые слова: DVH, 3DCRT, HNC, PTV, дозиметрия

■ INTRODUCTION

The advent of new imaging technologies, including magnetic resonance imaging (MRI) in the 1970s and PET scan in the 1980s, has moved radiation therapy from 3-D conformal to IMRT and to image-guided radiation therapy (IGRT) tomotherapy. These advances allowed radiation oncologists to better see and target tumors, which have resulted in better treatment outcomes, more organ preservation and fewer side effects [1].

In 3DCRT, treatment plan is a computer-generated instruction set which includes information on beam arrangement, geometry, energy, 3D image set with localization coordinates, and dose prescription information. This instruction set is generated in computer system called treatment planning system (TPS) [2].

In 3D treatment planning, this information is essential but should be supplemented by DVHs for the segmented structures. DVH not only provide quantitative information with regard to how much dose is absorbed in how much volume, but also summarize the entire dose distribution into a single curve for each anatomic structure of interest. It is, therefore, a great tool for evaluating a given plan or comparing competing plans [3].

Plan should be normalized such that at least 95% of PTV is covered by prescription dose. It ensures that no part of PTV is under-dosed by more than 5%. According to ICRU (International Commission on. Radiation Units), entire PTV should be covered by 95–107% of prescription dose [4]. Guidelines like QUANTEC are helpful to ensure that OAR dosages are within the limits. It should be ensured that there are no hotspots in OAR [4].

Cancers arising in the head and neck comprise the sixth leading cancer diagnosis and constitute about 3% of all newly diagnosed cancers in the US. In 2015, over 61,000 people were diagnosed with head and neck cancer with approximately 13,000 deaths in the US [5]. The incidence of HNC in Iraq is <4% of all cancers [6].

This work aimed to assess the actual planning target volume coverage by prescribed dose of radiotherapy in head and neck and to analyze of DVH for OAR in HNC.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

A cross-sectional retrospective descriptive comparative study conducted in Baghdad nuclear medicine and radiation therapy center during a period of four months from (fifth of Dec. 2020 to twenty one of Apr. 2021).

Sample size

Total number of patients include in study was 82. 41 diagnosed with HNC as proved by clinical and histopathological examination, patient sample who are taken with cancers of Larynx (19) patients, NPX (5), Salivary gland (7), Lip (1), Hypo pharynx (3), Tongue (2), Buccal mucosa (2), Carotid body (1) and Thyroid gland (1) patient.

The HNC was primary in all patients included in our study, exclude patient with metastasis, lymphoma, skin, bony cancer and sarcoma. The data collection was done through daily visits and study patients were selected randomly, their data collected from their files and database in Baghdad Radiotherapy and nuclear medicine Center.

Procedure

The DVH statistics of patients was collected from treatment planning system (XiO® Electa system version 5) in our center to be evaluated for the percentage of PTV volume covered by 90% and 95% of isodose line, and also to evaluate the mean dose to OAR (parotid gland, cochlea, lens and spinal cord).

Ethics

The Medical Ethical Committee of College of Medicine/Baghdad University approved this study (code; 935 in 01/12/2020).

Statistical analysis

All statistical procedures, analysis and tests were applied using the statistical package for social sciences (SPSS) version 24. Descriptive statistics presented as mean, SD and percentage. Chi-square and Fisher's exact (when chi-square inapplicable) tests used alternatively to compare frequencies. Wilcoxon mann whitney test was used to compare two means of grouped variable of abnormal distribution. $P<0.05$ correlation considered to be significant.

■ RESULTS

Demographic Results

The most common age group involved by HNC of 41 patients taken in study was the 5^{th} and 6^{th} decades of life (Table 1).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Table 1
Patients' distribution in relation to age

Age (years)	HNC (No.=41)	
	No.	%
<20	2	4.8
20–29	1	2.4
30–39	3	7.2
40–49	5	12
50–59	17	41.3
60–69	9	21.8
>70	4	9.7
Total	41	100

Male patients account 61% in HNC and female patient was 39% (Table 2).

Table 2
Patients' distribution in relation to gender

Gender	HNC (No.=41)	
	No.	%
Male	25	61
Female	16	39
Total	41	100

Cancer Results

The higher percentage of larynx account 46.3% (Table 3).

Table 3
HNC distribution in relation to cancer types

Cancer	No.	%
Larynx	19	46.3
NPX	5	12.2
Salivary gland	7	17.1
Lip	1	2.4
Hypopharnx	3	7.3
Toungue	2	4.9
Buccal mucosa	2	4.9
Carotid body	1	2.4
Thyroid	1	2.4
Total	41	100

T2 and T3 is the highest 65.9 %, for N staging N1 is the highest, account 39% (Table 4).

Table 4
Patients' distribution in relation to T-stage and N-stage

T	HNC	
	No.	%
0	0	0
1	7	17.1
2	15	36.6

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

End of Table 4

T	HNC	
	No.	%
3	12	29.3
4	7	17.1
Total	41	100
N		
0	12	29.3
1	16	39.0
2	11	26.8
3	2	4.9
Total	41	100

Planning Target Volume results

The PTV coverage in HNC at V90% isodose line and V95% isodose line was superior for phase two than phase one, difference is significant (p<0.0001) (Table 5, Fig. 1, 2).

Table 5
Comparison of PTV of the study

Parameters	Site	Phase	%	Wilcoxon mannwhitney test (P-value)
PTV volume % covered	HNC	I vs. II	90	61.7 vs. 59.5 (<0.0001)
	HNC	I vs. II	95	107.2 vs. 95.7 (<0.0001)

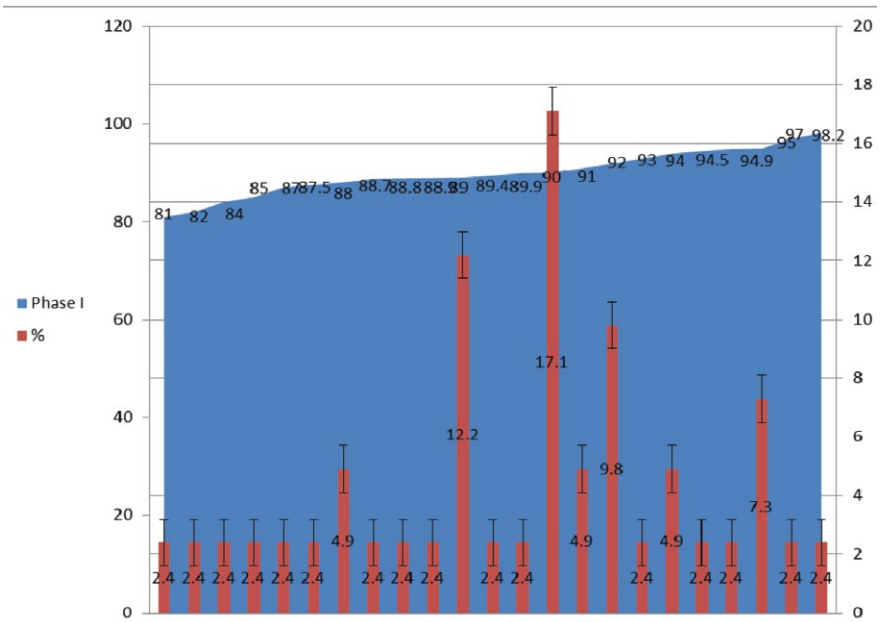


Fig. 1. PTV covered by 95% dose in Phase I in HNC

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

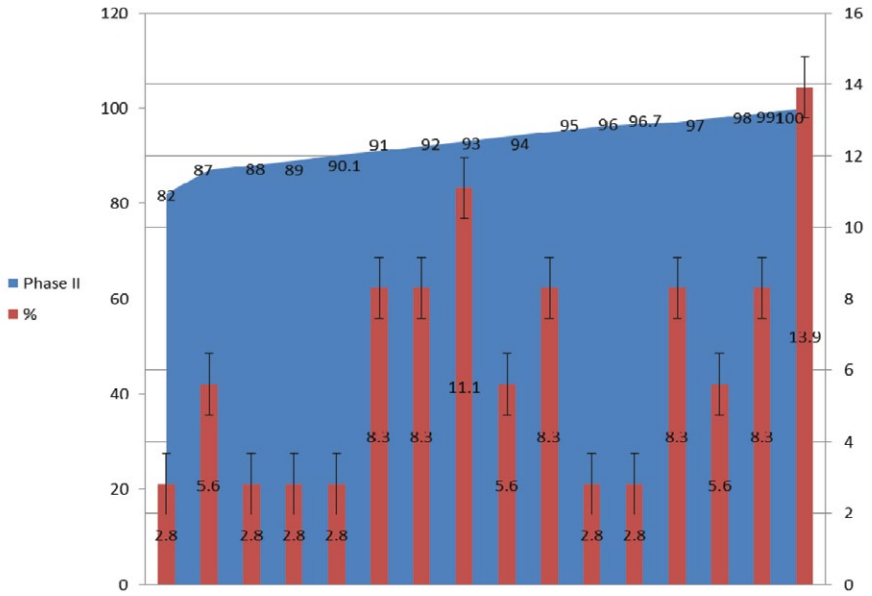


Fig. 2. PTV covered by 95% dose in Phase II in HNC

Organ at risk results

In HNC right parotid contoured as OAR in 38/41, left parotid in 36/41 patient, were parotid cancer patient included in study 7/41 (Table 6).

Table 6
Mean dose of OAR in HCN

OAR	No.	%	Mean±SD	Median
Right parotid	38/41	92.7	3990.82±1470.74	4209.5
Left parotid	36/41	87.8	3829.33±1417.68	3991
Spinal cord	41/41	100	2247.92±912.03	2045
Right cochleae	38/41	92.7	2452.87±1596	2633
Left cochleae	36/41	87.8	2361.86±1599.27	2426
Right lens	38/41	92.7	87.92±81.82	66
Left lens	38/41	92.7	82.95±81.79	65

■ DISCUSSION

This is an observational descriptive study It is focused on assess the DVH in H&N cancers of 41 Iraqi patients with H&N cancers treated by 3DCRT to deliver different doses of definitive and adjuvant RT, and compare them with the results of 41 patient with pelvic cancers treated also by 3DC RT to deliver different dose of definitive and adjuvant RT.

Our findings regarding age, estimated that the 5th and 6th decades of life are the most common age group involved by HNC account 63.1% of patients included in study and it was concordant with the results of several other studies conducted in Iraq like AL-Janabi et al. 2015 [7], Al-Nakshabandi 2002 [8] and in Saudi Arabia as Al-Zahrani 2020 [9].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Our findings regarding gender, revealed male predominance for HNC where male patient account 61% while female 39% of studied patients.

Cancer of larynx is the higher incidence cancer in HNC, account 46.3% in studied patients, these findings also consistent with that of AL-Janabi et al. [7] and Al-Nakshabandi [8].

The dosimetric assessment in this study revealed that the mean of PTV coverage for HNC at V90% isodose line is (96.6±1.7) for phase one and (98±3.19) for phase two, the difference was significant (P<0.0001).

The mean of PTV coverage for H&N cancers at V95% isodose line is (90.4±3.63) for phase one and (94.2±4.4) for phase two, the difference was significant (P<0.0001). This result showed that PTV coverage for HNC at V90% isodose line and V95% isodose line for phase two was superior than phase one, the explanation for that is due to smaller volume of PTV in phase two, and the prescribed boost dose used for phase two is lower than the prescribed total dose for phase one.

By using 3DCRT it is difficult to achieve the optimal PTV coverage with sparing of OAR, so most of the plans for treatment of HNC approved on V90% isodose line for PTV coverage.

AL Zayat. et al. concluded that by using IMRT, high doses in the GTV and PTV can be achieved not only was a better dose distribution in CTV found but also better critical structure sparing was achieved with IMRT compared with 3DRT technique [10].

Abbasi et al. showed PTV coverage by 95% isodose line was worst for PTV3 (phase 1) due to its large volume and best for PTV 5 (phase 2) as its only include the epicenter of the diseases [11].

In our study we found that the Mean dose of Right parotid in 38/41 (92.7 %) of patient sample with head and neck cancers included in study is 3990.82±1470.74 cGy, and left parotid mean dose in 36/41 (87.8) is 3829.33±1417.68 cGy, in 3DCRT for H&N cancers it is difficult to spare parotid gland due to it is adjacency to PTV.

In study of Hassan et al. (2019) showed that the parotid glands were over dosed in all 3D-CRT plans because parts of the parotids intersecting with the PTVs so sparing such organs with 3D-CRT plan almost impossible while in IMRT plan the doses to the parotids were within the acceptable limits [12].

In Herrassi et al., in this study four advanced 3DCRT treatment planning techniques for H&N cancer showed that all the techniques give a good coverage of the PTV, as shown by D95% >94% of the prescription dose as well as by excellent dose homogeneity and CIs (conformity index). FPMS (Forward-Planned Multi-segments) technique, however, attains the best target coverage at levels comparable to that of IMRT. As for the OAR's, mean doses to parotids of 26 Gy for a prescription dose of 54 Gy are achieved with the FIF (field-in-field) and ConPas techniques, equal to the tolerance dose used in IMRT. When considering the global performance, the FIF (field-in-field) technique achieved the best results in study, conclude that, in centers where IMRT equipment is not available or for patients not eligible for IMRT, optimization of treatment may be feasible with such a 3DCRT technique [13].

Our results showed mean dose of spinal cord in 41 (100%) of patient sample with HNC included in our study is 2247.92 cGy and it is within recommended dose constraint by QUANTEC.

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Mean dose of right cochleae in 38 (92.7%) of patient sample with HNC included in our study is 2452.87±1596 cGy and to left cochleae in 36/41 (87.8%) of patient is 2361.86±1599.27 it is within recommended dose constraints by QUANTEC.

Mean dose of right lens in 38/41 (92.7%) of patient sample with head and neck cancers included in our study is 87.92±81. 82 cGy and Left lens in 38/41 (92.7%) is 82.95±81.79 it is within recommended dose constraints by RTOG. These results revealed that 3D-CRT delivered low doses to (spinal cord, cochlea and eye lenses), because these organs were far away from the tumor and outside the treatment fields, receiving just scattered doses, These results consistent with study of Hassan et al. [12].

The anatomical complexity of the head and neck region hinders the achievement of DVH goals Due to higher number of OAR, lower in their tolerance dose and its adjacency in head and neck to PTV make it is difficult to achieve the optimal PTV volume coverage (95% volume by 95% isodose line), in compare to pelvic cancers where OAR is lesser in number, higher in their tolerance dose so the optimal PTV coverage can be achieved.

■ CONCLUSIONS

The PTV coverage in HNC at V90% isodose line and V95% isodose line by using 3DCRT was superior for phase two than phase one. The recommended dose constraints for parotid gland cannot be achieved by using 3D-CRT for treating HNC. The recommended dose constraints for spinal cord, cochlea and eye lenses can be achieved by using 3D-CRT for treating HNC.

■ REFERENCES

1. Halperin EC. The Discipline of Radiation Oncology. In: Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology Seventh Edition, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018; 86.
2. Pandit S. Plan Evaluation in 3D Conformal Radiotherapy. In: Supriya Mallick, Goura K. Rath, Rony Benson, Practical Radiation Oncology, Singapore Pte Ltd, Springer Nature. 2020; 145–8.
3. Dernoski N. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. In: John P. Gibbons. Khan's the Physics of Radiation Therapy, sixth Edition, by Philadelphia: Wolters Kluwer 2020; 866.
4. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Principles of radiotherapy planning. In: Practical Radiotherapy Planning, Fourth Edition, London, Hodder Arnold, 2009; 27.
5. Kirkpatrick JP, Milano MT, Grimm J, et al. Late Effects and QUANTEC. In: Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology (Seventh Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018; 1155.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30.
7. Ali Abdul Hussein S. AL-Janabi. Epidemiological Study of Cancers in Iraq-Karbala from 2008 to 2015. *Article in International Journal of Medical Research & Health Sciences.* January 2017.
8. Sudad Al-Nakshabandi. Squamous cell carcinoma of the head and neck, retrospective study of 1011 cases in Basrah province. *Bas J Surg*, September, 8, 2002.
9. Rajab A AlZahrani. Epidemiological Study of Head and Neck Cancer in Al-Baharegion South West of Saudi Arabia. *Journal of Otolaryngology and Rhinology,* 2020; 6:085.
10. Doaa M. AL Zayat, Ehab M. Attalla, Abouelenein H.S., Shady Fade, Wafaa Khalil. Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Radiotherapy versus 3D Conformal Radiotherapy in Patients with Head and Neck Cancer. *Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology (JMEST).* 2015;2(4):1–7.
11. Abbasi AN, Hafiz A, Ali N, Khan KA. Plan dose evaluation of three dimensional conformal radiotherapy planning (3DCRT) of nasopharyngeal carcinoma (NPC): experience of a tertiary care University Hospital in Pakistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2013;14(10):5989–5993.
12. Hunar A. Hassan, Kharman A. Faraj, Zarean Y. Saeed. Evaluation of Radiation Doses Received by Organs at Risk in 3D Conformal and Intensity Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer. *Journal of Zankoy Sulaimani Part-A- (Pure and Applied Sciences).* 2019;21–1 (Part-A).
13. Mohamed Yassine Herrassi. Comparative study of four advanced 3d-conformal radiation therapy treatment planning techniques for head and neck cancer. *J Med Phys*. 2013 Apr-Jun.

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.002

Mustafa Khudair Jassim[1]✉, Manwar Abdulelah Al-Naqqash[2]
[1] Al-Amal National Hospital, Ministry of Health, Baghdad, Iraq
[2] Department of Surgery, College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Comparative Observational Study Between Simultaneous Integrated Boost-Volumetric Modulated Arc Therapy and Sequential-Volumetric Modulated Arc Therapy in Head and Neck Cancers

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Mustafa Jassim – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and writing – review & editing; Manwar Al-Naqqash – conceptualization, data curation, project administration, resources, writing – review & editing. The article is published in author's edition.

Submitted: 03.06.2025
Accepted: 12.08.2025
Contacts: Mustafa.rawaq@gmail.com

Abstract

Introduction. Simultaneous integrated boost (SIB) is a novel radiotherapy technique that delivers individualized radiation doses to different tumor regions during a single treatment session. This enables the delivery of a higher dose to the primary tumor and a lower dose to the surrounding normal tissues, including subclinical disease and other selected regions.
Purpose. To assess and compare the dosimetric parameters with SIB and sequential boost in locally advance HNC patients.
Materials and methods. A prospective comparative observational study of 40 patients with locally advance HNC treated with radical radiotherapy using either SIB or sequential boost at the Baghdad Radiotherapy and Nuclear Center between January 1, 2023 and December 31, 2023 was conducted. Dosimetric was evaluated for both groups.
Results. The median age at diagnosis was 56.5 years, with a male-to-female ratio of 1.2 : 1. Nasopharyngeal cancer had the highest incidence rate (45%), while paranasal sinuses had the lowest (2.5%). Target coverage, D5% and D95% were better for sequential boost.
Conclusions. Both techniques have comparable dosimetric parameters, with sequential boost demonstrating better coverage and homogeneity, while SIB is more efficient and accurate, with better conformity and organ sparing, and does not require re-planning.
Keywords: SIB, sequential boost, VMRT, HNC, nasopharyngeal cancers

Мустафа Худайр Джассим[1]✉, Манвар Абдулелах Аль-Наккаш[2]
[1] Национальный госпиталь Аль-Амаль, Министерство здравоохранения, Багдад, Ирак
[2] Медицинский колледж, Багдадский университет, Багдад, Ирак

Сравнительное обсервационное исследование между одновременной интегрированной буст-объемной модулированной дуговой терапией и последовательной объемной модулированной дуговой терапией при раке головы и шеи

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Мустафа Джассим – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Манвар аль-Наккаш – концептуализация, обработка данных, администрирование проекта, ресурсы, написание, рецензирование и редактирование. Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 03.06.2025
Принята: 12.08.2025
Контакты: Mustafa.rawaq@gmail.com

Резюме

Введение. Одновременное интегрированное усиление (SIB) – это новая методика радиотерапии, которая обеспечивает индивидуализированную дозу облучения различных областей опухоли в течение одного сеанса лечения. Это позволяет доставлять более высокую дозу на первичную опухоль и более низкую дозу на окружающие нормальные ткани, включая субклиническое заболевание и другие выбранные области.
Цель. Оценить и сравнить дозиметрические параметры при использовании SIB и последовательного буста у пациентов с местнораспространенным раком головы и шеи.
Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное обсервационное исследование 40 пациентов с местнораспространенным раком головы и шеи, получивших радикальную лучевую терапию с использованием SIB или последовательного усиления в Багдадском центре радиотерапии и ядерной терапии в период с 1 января 2023 г. по 31 декабря 2023 г. Дозиметрическая оценка проводилась в обеих группах.
Результаты. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 56,5 года, соотношение мужчин и женщин – 1,2 : 1. Наибольший уровень заболеваемости наблюдался при раке носоглотки (45%), наименьший – при раке околоносовых пазух (2,5%). Охват цели, D5% и D95% были лучше при последовательном усилении.
Выводы. Обе методики имеют сопоставимые дозиметрические параметры, при этом последовательное усиление демонстрирует лучший охват и гомогенность, а SIB более эффективна и точна, имеет лучшее соответствие и щадит органы, не требует повторного планирования.
Ключевые слова: SIB, последовательное усиление, BMPT, рак головы и шеи, рак носоглотки

■ INTRODUCTION

The term HNC refer to cancers of the upper aerodigestive tract, including the lips, oral cavity, oropharynx, sinonasal cavities, nasopharynx, larynx, hypopharynx, and salivary glands. They account for 4% of all cancers, and it is estimated that over 65,000 new cases will be diagnosed in the US in 2021 [1]. Approximately 27% of these patients are women [2]. African Americans have a higher age-adjusted incidence than other ethnic groups. The usual time of diagnosis is after the age of 40 years, except for salivary gland and NPCs, which may occur in younger age groups. The incidence of HNC in the Middle East varies by country, but it is generally higher than in the rest of the world. According to the GCO data for 2020, the estimated age-standardized incidence rate (ASR) for HNC in Iraq is 2.2 per 100,000 people for males and 1.2 per 100,000 people for females. This is lower than the global ASR of 5.2 per 100,000 people for males and 3.0 per 100,000 people for females [3]. The most common type of HNC in Iraq is oral cancer, accounting for about 40% of all cases. Other common types of HNC in Iraq include nasopharyngeal cancer, laryngeal cancer, and esophageal cancer. The Iraqi Cancer Registry's 2021 annual report found that HNC accounted for approximately 1.91% of all new cancer cases, or 641 per 100,000 people. The incidence rate was higher in males (1.08%) than in females (0.82%) [4].

The technique of radiation delivery has improved dramatically over the years, and intensity modulated radiation therapy (IMRT) is considered standard for HNCs. This involves using multiple beams of radiation to target the disease with variable radiation beam intensity in order to optimally spare normal tissue. Many centers have graduated to VMAT [5–7]. This is a special form of IMRT using radiation arcs to generate more degrees of freedom and modulate the radiation intensity better. Moreover, this technique is now usually combined with IGRT. This involves the use of daily cone-beam CT scanning while the patient is on the treatment machine to ensure precise and reproducible patient positioning, thereby reducing the amount of normal tissue in the radiation field [7]. While SIB-VMAT offers the advantage of a single treatment plan, streamlining the treatment process and enhancing patient convenience, there remains a scarcity of data regarding the impact of SIB technique on normal tissue responses in HNC patients [8, 9]. There is a substantial difference between the radiobiological response of the small high dose areas treated with increased dose per fraction inside intermediate dose volumes. Hence, present study aimed to compare the SEQ and SIB techniques of VMAT in patients of HNC in terms of dosimetric changes and acute toxicity profile [10, 11].

This prospective observational study intends to evaluate and compare the dosimetric parameters between SIB radiotherapy plans delivered with SIB-VMAT and sequential boost (SEQ-VMAT) in patients with HNCs.

■ MATERIALS AND METHODS

Design and patients

We performed a comparative prospective observational study of consecutive 40 patients who received definitive radiotherapy with either SIB-VMAT or SEQ-VMAT for locally advance (LAHNC) between January 1, 2023 and December 31, 2023 with a median follow up 6 months in Baghdad Radiotherapy and Nuclear Center – Medical City Complex using Monaco Treatment planning system (TPS) for an Elekta Linac machine. A consent from our patients and the Iraqi council of medical specialties was achieved.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Inclusion criteria

Primary tumor sites included nasopharynx, paranasal sinus, oropharynx, oral cavity, hypopharynx, larynx and skull base tumor. Patients (both genders) were at least 18 years old with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0–2.

Exclusion criteria

Patients with prior oncologic resection (adjuvant setting), or radiotherapy for their HNC (reirradiation). Stage IVC disease at diagnosis were excluded. Patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 3–4 or with severe uncontrolled co-morbidity, pregnant or lactating women.

Participants

Patients were divided into two arms equally, and treated with either SIB-VMAT or SEQ-VMAT. Pre-treatment evaluation including nutritional evaluation was done prior to treatment as per National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN). Assessment of extension of disease and staging was done according to the American Joint Committee of Cancer (AJCC) 8th edition criteria along with clinical examination laryngoscopy, Computed Tomography (CT) scan, Magnetic Resonance Imaging (MRI), Positron Emission Tomography (PET) scan as required.

Radiation treatment planning and dose-volume analysis according to [12]. Radiation dose and fractionation according and dosimetric evaluation according [13–16].

Statistical Analysis

Data was presented as mean, standard deviation, median (range), or percentage. Statistical Analysis was done using the SPSS version 20.0 (Chicago, IL). The Wilcoxon signed-rank test and Fisher's exact test were used in the dosimetric comparison. The p-value less than 0.05 were considered significant.

■ RESULTS

Patient and tumor characters

Patient and tumor characteristics were listed in (Table 1). Total 40 patients (20 patients in SIB-VMAT group and 20 patients in SEQ-VMAT group) were included and data was

Table 1
Patients and tumor characters

Characters		No. (%)
Gender	Male	22 (55)
	Female	18 (45)
Age (years) median		56.5
Site	Nasopharynx	18 (45)
	Larynx	8 (20)
	Oropharynx	7 (17.5)
	Hypopharynx	3 (7.5)
	Oral cavity	2 (5)
	Paranasal sinuses	1 (2.5)
	Base of skull	1 (2.5)

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

collected for analysis. The Demographic data showed median age at diagnosis was 56.5 years, sex (22 Males 55% and 18 females 45% in both the arms). Male: female ratio was 1.2 : 1, disease site (nasopharynx was the most common site 18 patients (45%), whereas the paranasal sinuses, and skull base tumors were the lowest 1 patient (2.5%) for each site.

Quantitative evaluation

The quantitative evaluation consisted of D5% (the maximum dose delivered to 5% of the target volume), D95% (minimum dose delivered to 95% of the target volume) and dose to OARs. The results of both techniques SIB-VMAT and SEQ-VMAT were within criteria. The D95% and D5% favoring the SEQ technique. This indicates better target coverage (TC) in SEQ than in SIB (Table 2).

Table 2
The quantitative dosimetric evaluation (D5%, D95%) of SEQ-VMAT and SIB-VMAT in patients with locally advanced HNC

Doses [mean±SD]	SIB	SEQ	P value
D5%	104.1±0.8	103.7±0.7	0.36
D95%	96±1.6	98±1.6	0.01

Additionally, the OARs doses for both techniques were predominantly within the prescribed dose range, except for dose reduction and critical organ sparing, which favored the SIB technique with highly statistically significant for all organs, an illustration of the isodose plan demonstrated the spatial distribution of the prescribed radiation dose within the TC and the sparing of OARs for both techniques, evaluated by DVH and its statistics (Table 3).

Table 3
The dose to organs at risk for SEQ-VMAT and SIB-VMAT techniques

End points median in cGy	Criteria dose (cGy)	SIB	SEQ	P value
Brainstem max dose	5400	4811 [3022–5135]	4681 [3313–5570]	0.02
Spinal cord max dose	4500	3887 [3743–4108]	4136 [3925–4300]	0.006
Left eye max dose	5400	554 [110–3565]	627 [117–3861]	<0.001
Right eye max dose	5400	239 [105–3360]	286 [109–3718]	0.002
Left lens max dose	700	218 [72–815]	245 [75–931]	0.001
Right lens max dose	700	239 [79–769]	239 [78–930]	0.001
Left optic nerve max dose	5500	532 [105–4986]	551 [105–5565]	0.001
Right optic nerve max dose	5500	525 [104–4957]	536 [108–5542]	0.002
Optic chiasm max dose	5500	512 [143–5118]	500 [153–5407]	0.001
Mandible maximum dose	7000	6700 [6379–7064]	6977 [6732–7111]	0.012
Left parotid mean dose	2500	2598 [2299–3198]	2652 [2378–3591]	0.001
Right parotid mean dose	2500	2563 [2290–3243]	2815 [2294–3476]	0.02
Left cochlea mean dose	4500	2969 [240–4163]	3921 [261–5063]	<0.001
Right cochlea mean dose	4500	3478 [269–4398]	3542 [270–4792]	0.001
Oral cavity mean dose	4000	3250 [2650–3810]	3465 [2956–3974]	0.04

The brainstem maximum dose (median) was reduced favoring SIB technique, with a 67% dose decrement (Fig. 1a). Also, the spinal cord maximum dose (median) was reduced by 75% favoring SIB technique (Fig. 1b).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

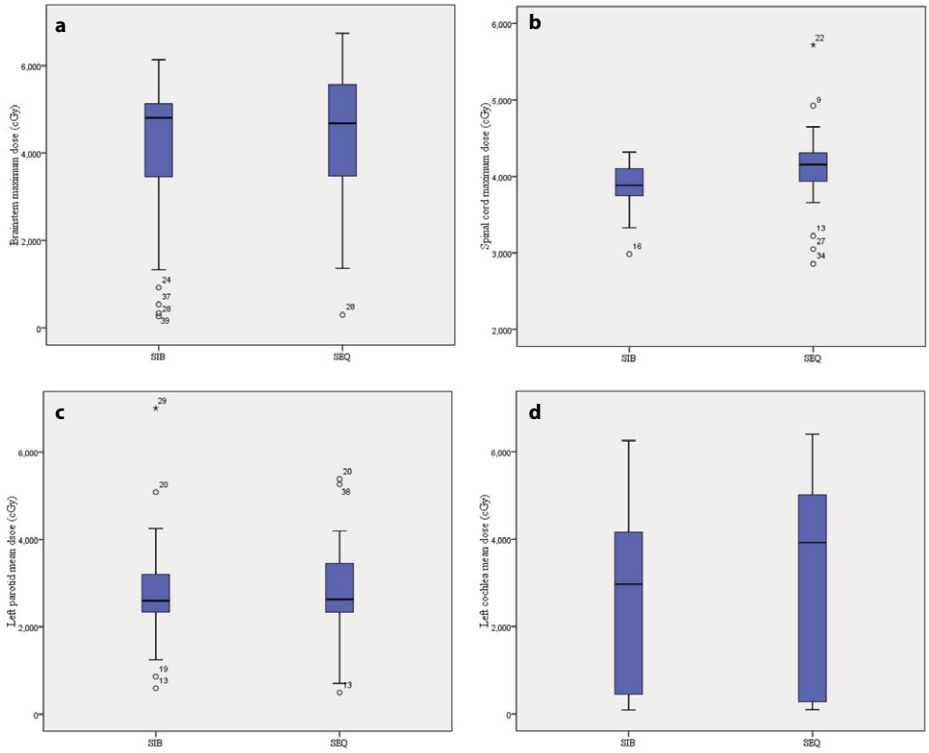


Fig. 1: a – the brainstem maximum dose (cGy) [median] was significantly reduced by 67% with the SIB technique compared to the SEQ technique (p=0.02); b – the spinal cord maximum dose (cGy) [median] was significantly reduced by 75% with the SIB technique compared to the SEQ technique (p=0.006); c – the left parotid mean dose (cGy) [median] was significantly reduced by 65% with the SIB technique compared to the SEQ technique (p=0.001); d – the left cochlea mean dose (cGy) [median] was significantly reduced by 82% with the SIB technique compared to the SEQ technique (p<0.001)

Moreover, the mean dose to both parotid glands and cochleae was significantly reduced, favoring the SIB technique. The left parotid mean dose decrement was 65% (Fig. 1c), and the left cochlea mean dose reduced by 82% (Fig. 1d).

Qualitative evaluation

The qualitative evaluation consisted of the conformity index (CI) and homogeneity index (HI) values. The results showed SIB provides better conformity, while SEQ provides better homogeneity (Table 4).

Table 4
The qualitative dosimetric evaluation [CI and HI] of SEQ-VMAT and SIB-VMAT

Parameters [mean±SD]	Criteria	SIB	SEQ	P value
Conformity index (CI)	1	0.68±0.09	0.43±0.1	<0.001
Homogeneity index (HI)	1	1.08±0.02	1.05±0.02	<0.001

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ DISCUSSION

The widespread use of IMRT for definitive treatment of LAHNC has resulted in an overall move from sequential boost to integrated boost radiation planning. This shift was influenced by early dosimetric studies suggesting improved dose distribution, initial ease of designing one plan versus two or more, and the predominance of using the SIB technique in Cooperative Group studies [17, 18]. The introduction of IMRT has led to more conformed high dose regions with better sparing of the OARs. It also allows the delivery of SIB, determining a shorter overall treatment time (33 fractions for SIB compared to 35 fractions for SEQ), hypo-fractionation and dose escalation. Several studies, randomized and non-randomized, demonstrated a non-inferiority of IMRT compared to 3DCRT in terms of local control [19].

The most significant difference between SIB-VMAT and SEQ-VMAT is that different doses per fraction are delivered to each of the target regions. This requires the adjustment of the prescribed dose for each target volume. Lee N et al. [20], demonstrated that SIB-VMAT schemes result in higher fractional boost doses (2.12 Gy/fraction/d). This suggest that normal tissues within or adjacent to the target regions may receive a higher dose per fraction than that given by SEQ-VMAT technique, both strategies were able to achieve a satisfactory target coverage (TC).

The present study employed a comprehensive quantitative dosimetric evaluation, encompassing the D95%, D5%, and the dose delivered to OARs. The treatment plans effectively achieved the prescribed dosimetric criteria of TC and OARs sparing in nearly all cases. The PTV was divided into PTV primary, PTV high-risk, and PTV low-risk regions due to the delivery and optimization of different doses to each region. This approach ensured that each sub-volume of the PTV received the appropriate dose while minimizing exposure to surrounding OARs. The D95% and D5% parameters provide valuable insights into the dose distribution within the target volume. The D95% represents the dose received by 95% of the target volume, indicating the overall coverage of the tumor. The D5% represents the dose received by the 5% of the target volume that receives the highest dose, providing information about the homogeneity of the dose distribution. OAR sparing is crucial for minimizing treatment-related side effects and preserving patient quality of life. By carefully evaluating the dose delivered to OARs, such as the parotid glands and the spinal cord, clinicians can optimize treatment plans to minimize radiation exposure to these sensitive structures. The successful achievement of dosimetric criteria in the present study highlights the effectiveness of the treatment planning approach employed. These findings are consistent with those reported by Alsaihaty et al., who also observed superior target coverage with SEQ-VMAT compared to SIB-VMAT. This further supports the notion that SEQ-VMAT offers improved TC in the treatment of HNC [21].

In contrast to the findings of Chen S et al. [22], and Arora A et al. [23], who reported similar TC with both SIB and SEQ techniques, our study observed a significant difference in TC between these two approaches. Specifically, SEQ demonstrated superior TC compared to SIB. This discrepancy in TC observations could be attributed to several factors, including differences in patient characteristics, treatment planning parameters, and dosimetry calculations. Further investigations are warranted to fully elucidate the underlying reasons for this discrepancy and to establish the relative advantages of SIB and SEQ techniques in terms of target coverage.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

In addition to the quantitative dosimetric evaluation, a qualitative evaluation was conducted, encompassing the CI and HI values. The results indicated that the HI value for SEQ-VMAT was higher than that for SIB-VMAT, while the CI value for SEQ-VMAT was lower than that for the SIB technique. Specifically, the CI of SIB-VMAT (0.68±0.09) was significantly better than that of SEQ-VMAT (0.43±0.1) ($p<0.001$), consistent with the findings of Alsaihaty et al. [21], this indicates that SIB-VMAT achieved better conformity and shaping to the target volume, leading to higher sparing of OARs.

Our findings align with those of Chen S et al. [22], who also reported superior OAR sparing with SIB-VMAT compared to SEQ-VMAT. This consistent observation can be attributed to the inherently better CI of SIB-VMAT. The higher CI of SIB-VMAT indicates a more conformal dose distribution, allowing for better shaping of the radiation dose to the target volume while minimizing exposure to surrounding healthy tissues. This advantage is particularly relevant for patients with a large proportion of normal tissues embedded within microscopic tumors. In such cases, the ability to precisely conform the dose distribution to the target is crucial for reducing the risk of radiation-induced toxicity to surrounding OARs. The superior OAR sparing achieved with SIB-VMAT highlights its potential value in treating HNCs patients. By minimizing exposure to healthy tissues, SIB-VMAT can help reduce treatment-related side effects and improve patient quality of life. Clinicians should carefully consider the dosimetric characteristics of each technique, including OAR sparing, when making treatment decisions. SIB-VMAT may offer a distinct advantage in minimizing radiation exposure to healthy tissues, particularly for patients with a high risk of OAR toxicity.

Additionally, our study observed a contrast to the findings of Chen S et al. [22], regarding the homogeneity index (HI). While Chen S et al., reported superior HI for SIB-VMAT, our analysis revealed significantly better HI for SEQ-VMAT (1.05±0.02) compared to SIB-VMAT (1.08±0.02) ($p<0.001$). This discrepancy in HI values could potentially be attributed to the superior D5% and D95% values achieved in our study for SEQ-VMAT. These improved dose parameters may have contributed to a more uniform dose distribution within the target volume, leading to better homogeneity in the SEQ technique. The superior HI observed with SEQ-VMAT suggest that this technique may offer advantages in terms of dose uniformity. A more homogeneous dose distribution can minimize the risk of hot spots and cold spots within the target volume, potentially improving treatment efficacy and reducing the likelihood of radiation-induced complications. Clinicians should carefully consider the HI of each technique when making treatment decisions. For patients who may be particularly sensitive to dose heterogeneity, SEQ-VMAT may offer a beneficial option. Several articles published in Iraq [24–26], however not discussed such advanced techniques.

■ CONCLUSIONS

SEQ-VMAT has better TC and HI than SIB-VMAT. This means that SEQ-VMAT delivers a more homogenous dose distribution to the target volume, making it a more preferred treatment option for patients with complex tumor geometries or those who are particularly sensitive to dose heterogeneity. SIB-VMAT has better conformity index (CI) and organ sparing than SEQ-VMAT.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

REFERENCES

1. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, et al. American cancer society: Cancer facts and figures. *Atlanta: American Cancer Society*. 2005;1–24.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
3. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(11):1488–94.
4. Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 2002;12(6):421–9.
5. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al; PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127–36.
6. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(3):619–30.
7. Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R, Mohan R. The potential for sparing of parotids and escalation of biologically effective dose with intensity-modulated radiation treatments of head and neck cancers: a treatment design study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(1):195–205.
8. Leclerc M, Maingon P, Hamoir M, et al. A dose escalation study with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in T2N0, T2N1, T3N0 squamous cell carcinomas (SCC) of the oropharynx, larynx and hypopharynx using a simultaneous integrated boost (SIB) approach. *Radiother Oncol.* 2013;106(3):333–40.
9. Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, et al. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73(2):111–25.
10. Jang S, Pyakuryal A, Cahlon O, et al. Evaluation of sequential and simultaneously integrated boost imrt methods in head-and-neck cancer. *IJROBP.* 2012;84(3):S812–S813.
11. Songthong AP, Kannarunimit D, Chakkabat C, Lertbutsayanukul C. A randomized phase II/III study of adverse events between sequential (SEQ) versus simultaneous integrated boost (SIB) intensity modulated radiation therapy (IMRT) in nasopharyngeal carcinoma; preliminary result on acute adverse events. *Radiation Oncology.* 2015;10(1):166.
12. Lomax NJ, Scheib SG. Quantifying the degree of conformity in radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1409–19.
13. Van't Riet A, Mak AC, Moerland MA, et al. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(3):731–6.
14. Grégoire V, Levendag P, Ang KK, et al. CT-based delineation of lymph node levels and related CTVs in the node-negative neck: DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. *Radiother Oncol.* 2003;69(3):227–36.
15. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3):S03–09.
16. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):333–42.
17. Eisbruch A, Harris J, Garden AS, et al. Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(5):1333–8.
18. Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3684–90.
19. Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2):459–68.
20. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(1):12–22.
21. Alsaihaty Z, Abdul Manan H, Sabarudin A, Yahya N. Hybrid Treatment Planning for Chest Wall Irradiation Utilizing Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT), Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT): A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(5):e59583.
22. Chen SW, Yang SN, Liang JA, et al. Comparative dosimetric study of two strategies of intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal cancer. *Med Dosim.* 2005;30(4):219–27.
23. Hsieh CH, Shueng PW, Wang LY, et al. Single-institute clinical experiences using whole-field simultaneousintegrated boost (SIB) intensity-modulated radiotherapy (IMRT)and sequential IMRT in postoperative patients with oral cavitycancer (OCC). *Cancer Control.* 2020;27:1073274820904702.
24. Alwan AF, Al-Naqqash MA, Al-Nuami HSA, et al. Assessment of dose-volume histogram statistics using three-dimensional conformal techniques in breast cancer adjuvant radiotherapy treatment. *Prec Radiat Oncol*. 2022;6:225–233.
25. Hasan RMA, Al-Naqqash MA. Assessment of clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer according to molecular subtypes. *Romanian Journal of Medical Practice.* 2024;19(3):256–265.
26. Seror RA, Al-Naqqash M. The role of breath holding technique on minimizing cardiac dose in left breast cancer irradiation in the adjuvant setting. *Onkologia i Radioterapia.* 2023;17(8):225–233.

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.010

Zahraa Jihad Hameedi Abd Oun[1]✉, Ali Mohammed Jawad[2],
Manwar Abdulelah Al-Naqqash[3]
[1] Imam Hussain Center for Oncology and Hematology, Ministry of Health, Karbala, Iraq
[2] Baghdad Medical City, Baghdad, Iraq
[3] College of Medicine, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Molecular Characterization of Non-Small Cell Lung Cancer and Their Effect on Management of Advanced Disease

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Zahraa Abd Oun – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and writing – review & editing; Ali Jawad – conceptualization – data curation, investigation, supervisor and writing – review & editing; Manwar Al-Naqqash – conceptualization, data curation, supervisor and writing – review & editing. The article is published in author's edition. The article is published in author's edition.

Submitted: 11.06.2025
Accepted: 12.08.2025
Contacts: Zahraajehad84@gmail.com

Abstract

Introduction. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common cause of death among the malignant disease worldwide. The using of molecular biological techniques, particularly the biomarker testing has developed, and it has considerably changed the classification and treatment of these tumor.
Purpose. To determine the management decision of advanced NSCLC guided by molecular testing.
Materials and methods. A prospective study included 85 cases with NSCLC diagnosed. Demographic data included age, sex, resident, smoking habits, method of diagnosis, stage of tumor and patterns of metastasis collected. Molecular testing, and their results used for management decision. Predictive biomarkers include ALK rearrangements, EGFR mutations and pdl-1 expressions were studied.
Results. EGFR mutations were present in 35 out of 75 cases including 22 cases of exon 19, 11 cases of exon 21 mutations and two cases of exon 18 mutations. Statistically significant association of EGFR mutations with non-smoker was found (p=0.019), with age (p=0.02) and gender (p=0.03). ALK rearrangement were present in five out of 75 cases of non-squamous histology. Statistically significant association of ALK rearrangement with age (p=0.023), gender (p=0.003) and smoking habit (p=0.019). PDL-1 positivity was seen in 27 out of 75 non squamous histology including 14 cases ≥50% and 13 cases 1–50%. Statistically significant association with smoking habit (p=0.014).
Conclusions. In non-squamous NSCLC, the percentage of EGFR +ve is most common and the less one was ALK +ve and these biomarkers are most common in patients with negative history of smoking habit as well as PDL-1 expression of squamous histology. Liver metastasis was more common site of metastasis in NSCLC.
Keywords: non-small cell lung cancer, PDL-1, ALK, EGFR, biomarkers

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Захраа Джихад Хамиди Абд Оун[1]✉, Али Мохаммед Джавад[2],
Манвар Абдулела Аль-Наккаш[3]
[1]Центр онкологии и гематологии имени Имама Хусейна, Министерство здравоохранения, Карбала, Ирак
[2] Медицинский город Багдад, Багдад, Ирак
[3] Медицинский колледж, Багдадский университет, Багдад, Ирак

Молекулярные характеристики немелкоклеточного рака легкого и их влияние на лечение прогрессирующего заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Захраа Джихад Хамиди Абд Оун – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Али Мохаммед Джавад – концептуализация, курирование данных, исследование, написание, рецензирование и редактирование, руководитель; Манвар Абдулела Аль-Наккаш – концептуализация, курирование данных, написание, рецензирование и редактирование, руководитель. Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 11.06.2025
Принята: 12.08.2025
Контакты: Zahraajehad84@gmail.com

Резюме

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенной причиной смерти среди злокачественных заболеваний во всем мире. Использование молекулярно-биологических методов, в частности тестирование биомаркеров, значительно изменило классификацию и лечение этой опухоли.
Цель. Определить решение о лечении распространенного НМРЛ на основе молекулярного тестирования.
Материалы и методы. В проспективное исследование включено 85 пациентов с диагнозом НМРЛ. Собраны демографические данные, включающие возраст, пол, место жительства, курение, метод диагностики, стадию опухоли и характер метастазирования. Молекулярные тесты и их результаты использовались для принятия решения о лечении. Изучены прогностические биомаркеры, включающие перестройки ALK, мутации EGFR и экспрессию pdl-1.
Результаты. Мутации EGFR присутствовали в 35 из 75 случаев, включая 22 случая мутации экзона 19, 11 случаев мутации экзона 21 и два случая мутации экзона 18. Выявлена статистически значимая связь мутаций EGFR с привычкой курить (p=0,019), возрастом (p=0,02) и полом (p=0,03). Перестройка ALK присутствовала в пяти из 75 случаев несквамозной гистологии. Статистически значимая ассоциация ALK-перестройки с возрастом (p=0,023), полом (p=0,003) и привычкой курить (p=0,019). Позитивность PDL-1 наблюдалась в 27 из 75 случаев несквамозной гистологии, включая 14 случаев ≥50% и 13 случаев 1–50%. Статистически значимая ассоциация с привычкой курить (p=0,014).
Выводы. При несквамозном НМРЛ наиболее часто встречается EGFR +ve и реже ALK +ve, причем эти биомаркеры наиболее часто встречаются у пациентов с отрицательной историей курения, а также экспрессией PDL-1 при сквамозной гистологии. Метастазы в печень были более распространены при НМРЛ.
Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, PDL-1, ALK, EGFR, биомаркеры

INTRODUCTION

Lung cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer-related death in the world, accounting for more than 1.7 million deaths every year [1]. The majority of lung cancers are diagnosed at a late stage resulting in a 5-year survival rate (17%) [2]. The high death rates associated with lung cancer highlight the need for improved diagnosis and treatment procedures [3].

The Iraqi Cancer Registry revealed that the top recorded malignancies among the population are the breast, bronchus, and lungs followed by colorectal cancers, whereas the most common causes of malignant related deaths are cancers of the bronchus and lungs [4].

There are several histological subtypes of lung cancer, which differ in their relative frequency, location within the lung, and tendency to metastasize. Small cell lung cancer (SCLC), which often presents with widespread disease at the time of diagnosis, represents about 10–15% of all lung cancer cases [5]. The vast majority (80–85%) of lung cancers belong to NSCLC that can be further classified into adeno, squamous cell and large cell carcinoma subtypes [6]. Though cigarette smoking is the most important risk factor associated with lung cancer [7]. However, only, ~11% of heavy cigarette smokers ultimately develop lung cancer, suggesting that there may be genetic factors predisposing to lung cancer risk [8,9]. Often, NSCLC is not diagnosed until advanced-stage disease is present [10]. Cough, seen in 50% to 75% of patients, followed by hemoptysis, chest pain, and dyspnea [11].

The most common diagnostic test for lung cancer is fibreoptic bronchoscopy, often extended with evaluation of regional lymph nodes by endobronchial ultrasound (EBUS) and/or endoscopic ultrasound [12, 13].

Treatment of NSCLC is stage specific. Patients with stage I or II should be treated with complete surgical resection when not contraindicated. Nonsurgical patients should be considered for conventional or stereotactic radiotherapy. Percutaneous thermal ablation procedures such as cryoablation, microwave, and radiofrequency ablation have been found to be useful treatment options in the setting of salvage therapy after surgery, radiotherapy, or chemotherapy or for palliation in advanced NSCLC [9]. Patients with EGFR tumor mutations are treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), including gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and osimertinib [14].

Crizotinib was the first drug to achieve tumor responses in patients with ALK-positive NSCLC [15]. Newer ALK-TKIs (alectinib, ceritinib, and brigatinib) can be effective in patients with resistance to crizotinib [16, 17]. Some ALK- TKIs have been shown to be effective in patients with ROS1 rearrangement [18].

Treatment with the single-agent BRAF inhibitors dabrafenib or vemurafenib has yielded relatively short-lived responses [19].

Based on the results of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4599 phase 3 trial [20], the bevacizumab arm showed improved median survival. Ramucirumab plus docetaxel showed improved OS [21].

After the approval of PD-1 and PD-L1 therapy for use after initial treatment with platinum- based chemotherapy [22, 23]. The best support for single-agent therapy for PD-1 and PD-L1 as initial treatment has emerged from trials of pembrolizumab. The first-line trials using nivolumab and durvalumab have failed to demonstrate superiority vs. platinum-based chemotherapy among patients with advanced NSCLC [24, 25].

Atezolizumab demonstrated benefit in combination with chemotherapy as a first-line treatment lead to improved median progression-free survival [26].

■ MATERIALS AND METHODS

Study design

A sample of a total of 85 patients with NSCLC who were diagnosed on a basis of a histopathological examination. Available predictive and prognostic biomarkers (EGFR, ALK and PDL-1) were performed by Immunohistochemistry for ALK and PDL-1 and a PCR for the genetic marker EGFR.

Data collection

The data collection was started on the 12th of May 2022 and was ended on the 5th of November 2022. The patients were picked up from clinics of the Oncology Teaching Hospital-Baghdad, Warith International Cancer Institute-Karbala, and Karbala Centre for hematology and oncology treatmenta. The collected data are: age, gender, smoking habit, histopathology, staging, grading, family history, molecular characterization, and treatment decision.

Immunohistochemical (IHC) testing

The PD-L1 (85 patients) and ALK (75 out of 85 patients) with IHC were performed for a tissue obtained by a tru-cut, incisional, excisional, or pleural biopsy. All immunostaining was carried out by using a DAKO Autostainer Universal Staining System (Autostainer Link 48 DAKO, Glostrup, Denmark).

Molecular testing of EGFR

EGFR exons 18 to 21 mutations were detected by using Idylla™ EGFR Mutation test (Biocartis, Mechelen, Belgium).

Ethical consideration

The research proposal was fully discussed and approved by the scientific and ethical committee in Iraqi board of medical specialties.

Statistical analysis

Collected data were loaded to IBM-SPSS v.24 for analysis. Descriptive statistics were presented through frequency distribution figures and table. Categorical variables were compared using the chi-square test. $P<0.05$ is considered as discriminating point of association significance.

■ RESULTS

Baseline characterization

The patients that sending to test were included 48 males (56%) and 37 females (44%). The age ranged from 34–95 years with a median age of 62 as presented as a normal distribution were observed. According to the histopathology, patients were categorized in to two main groups, non- squamous, and squamous. The largest group was non-squamous (88%) followed by a squamous (12%). The family history for both squamous and non-squamous are represented in Table 1. In the non-squamous (75 out of 85), the

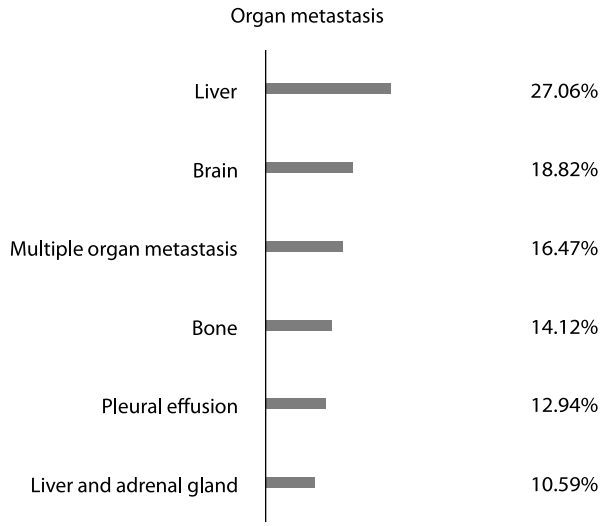
НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

number of patients who had no family history was 59 (69.42%) and 16 (18.82%) had a family history. While in squamous patients (10 out of 85), the number of patients who had no family history was 8 (9.41%) and 2 (2.35%) had a family history.

Table 1
Baseline characteristics of participants

Parameter			No.	%
Age	62 years (34–95) ±12.73			
Gender	Male		48	56
	Female		37	44
Histopathology	Non-squamous		75	88
	Squamous		10	12
Family history	Non-squamous (75)	Negative	59	69.42
		Positive	16	18.82
	Squamous (10)	Negative	8	9.41
		Positive	2	2.35
Stage	4		85	10
Grade	1		27	31.77
	2		37	43.53
	3		19	22.35

Organ metastasis was also demonstrated (Figure). At this study, the higher percentage was observed in liver (27.06%) followed by Brain and other organ, multiple organ metastasis and bone (18.82%, 16.47%, 14.12%, respectively). While the lowest percentage was observed in liver combined with adrenal gland (10.59%).



Pattern of distant metastasis

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

Association of Squamous stratifies by PDL-1 expression

The squamous patients made a total of 10 (11.77%) out of 85 patients, immunohistochemical staining for PDL-1 of advanced NSCLC patients was categorized to three groups, PDL-1 -ve, PDL- 1 +ve >50% and PDL-1 +ve 1–50% as summarized in Table 2. The association of PDL-1 expression with age, gender and smoking habit was estimated. All p values reported are two sided, and tests were conducted at the 0.05 significance level. The association of PDL-1 status with other age showed a non-significant difference (P=0.745), while it was significant with gender and smoking habit (P=0.030 and P=0.048, respectively).

Table 2
PDL-1 expression on tumor cells

Parameter		Number	PDL-1 -ve	PDL-1 +ve >50%	PDL-1 +ve 1–50%	P-value
Age	3.3±2.3					0.745
Gender	Male	6	4	2	0	0.03
	Female	4	2	0	2	
Smoking habit	Smoker	8	6	2	non	0.048
	Non smoker	1	non	non	1	
	Ex-smoker	1	non	non	1	

Association of N0N- Squamous stratified by PDL-1 expression

In Non-squamous patients, a total of 75 (88.23%) out of 85 patients, immunohistochemical staining for PDL-1 of advanced NSCLC for the three groups PDL-1 -ve, PDL-1 +ve >50% and PDL-1 +ve 1–50% were summarized in Table 3. The association between PDL-1 expression with age and gender showed a non-significant difference (P=0.614 and P=0.087, respectively) and a significant difference with smoking habit (P=0.014).

Table 3
PDL-1 expression on tumor cells

Parameter		Number (n=75)	PDL-1 -ve	PDL-1 +ve >50%	PDL-1 +ve 1–50%	P-value
Age	25±19.9					0.614
Gender	Male	42	25	9	8	0.087
	Female	33	22	5	6	
Smoking habit	Smoker	18	13	2	3	0.014
	Non smoker	50	31	9	11	
	Ex-smoker	7	4	3	non	

Association of N0N-Squamous stratified by EGFR expression

In non-squamous patients, EGFR expression using molecular detection by PCR was performed. Within 75 patients, four groups were observed (EGFR -ve, EGFR +ve Exon 18, EGFR+ve Exon 19 and EGFR +ve Exon 21). The relationship between those four groups and age, gender and smoking habit was performed as presented in Table 4. The distribution of EGFR mutations in the 3 exons (19, 20 and 21) occurred predominantly in single EGFR

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

exons. The EGFR mutations were most frequently detected in exon 19 (29.3%, 22 of 75) and least frequently in exon 18 (2.6%, 2 of 75). However, EGFR -ve were observed more frequently than mutated EGFR (53.3%, 40 of 75). Statistically significant association were observed in EGFR expression with age, gender, and smoking habit (P=0.023, 0.003 and 0.019, respectively).

Table 4
EGFR expression on tumor cells

Parameter		Number (n=75)	EGFR +ve Exon 19	EGFR +ve Exon 18	EGFR +ve Exon 21	EGFR -ve	P-value
Age	18.75±16.35						0.023
Gender	Male	42	10	1	3	28	0.003
	Female	33	12	1	8	12	
Smoking habit	Smoker	18	6	non	1	11	0.019
	Non smoker	50	14	2	10	24	
	Ex-smoker	7	2	non	non	5	

Association of N0N-Squamous stratifies by ALK expression

ALK marker expression on NSCLC tumor cells was also detected in non-squamous patients using an Immunohistochemistry (IHC). According to the results, the patients were categorized in to two groups, ALK +ve and ALK -ve (Table 5). The results showed that patients with ALK -ve were more frequently (93.3%, 70 of 75) compared with ALK +ve patients (6.66%, 5 of 75). Moreover, the association of ALK expression and age was not significant (P=0.100), while with the gender and smoking habit, a significant difference was clearly observed (P=0.004, 0.013, respectively).

Table 5
ALK expression on tumor cells

Parameter		Number (n=75)	ALK -ve	ALK +ve	P-value
Age	37.5±45.96				0.1
Gender	Male	42	41	1	0.004
	Female	33	29	4	
Smoking habit	Smoker	18	17	1	0.013
	Non smoker	50	46	4	
	Ex-smoker	7	7	0	

■ DISCUSSION

Our results showed that the majority of patients diagnosed with NSCLC disease were around the age of 62. In general, this finding is closely related with other studies mentioned in different literatures. Consequently, NSCLC was found to be age dependent, where they mentioned the high incidence of NSCLC was at age 60s. Tas (2013) demonstrated the number of NSCLC patients was increased at age >70 years, with a median age of 59 years (range 35–88 years) [27]. However, Pang (2016) reported the median age was at 67 years, when they analyzed the results from National Cancer Data base during the period from 2006–2007 [28]. A study conducted by Franceschini (2017) found that the main age was 64 years from patients ranging from 27 to 93 years [29].

Overall, genetic, and environmental factors represent the main causes of lung tumors [30]. Recent study that used epidermal growth factor receptor (EGFR) as a marker gene to detect NSCLC reported that the majority of mutations are somatic and are not inherited to the offspring [31]. Many literatures also mentioned that the family history is one of the main causes of NSCLC diseases, however it's still early to decide which reason is the main agent for NSCLC incidence [32, 33]. Consequently, the current study, showed a less association between disease incidence and family history.

Liver, brains, and bones are the main target organs of spreading of NSCLC, in addition to other parts of body, in a well-known process called metastasis [34]. Consequently, our finding was similar to other findings about the spreading of NSCLC to different parts of body. Where it is highly progressive in liver followed by brain, bone, and other organs, respectively [35].

Nowadays, Polymerase chain reaction (PCR) techniques are widely used to assess the mutant types in tumor cells [36]. Consequently, detection of EGFR mutation in NSCLC was dependable. There is more than one reason to detect EGFR mutant types. At first, EGFR mutation represents a predictive biomarker in NSCLC, which influence on treatment decision. The second reason, study the relation between the occurrence of this type of mutation among patients regarding number of factors. For that, in the current study, gender and smoking habit exhibit a significant association with EGFR mutant. This finding is similar to other literatures, where Kim (2017) and Gaur (2018) demonstrated that EGFR mutant is abundant among the women rather than men particularly in non-smoker patients [37, 38]. With respect of aging, Choi (2019) reported that ageing has a significant association that influence on the developing EGFR mutated in NSCLC patients, which agree with our results [39]. The association between age and EGFR mutation showed a significantly relation, which agree with Lee (2017), when they analysis a large-scale data of 1387 patients [40].

ALK gene rearrangement, a predictive biomarker, also studied, to determine the suitable treatment and detect its association with the age, gender, and smoking habit. Our findings are similar with others [41], ALK mutation showed a non-significant relation with age, while it is significant with gender and smoking habit. Despite that both male and female showed a significant relation with ALK mutation, this type of mutant is more abundant in women.

PDL-1 expression levels, immune biomarker, in non-squamous and squamous NSCLC histology also studied to determine the suitable treatment and detect its association with age, gender and smoking habit. A non-significant difference of PDL-1 with age were observed for both a non-squamous and squamous NSCLC histopathology, while it is significant with gender, high PDL-1 expression level more prevalence in female in adenocarcinoma histology [42].

■ CONCLUSION

In non-squamous NSCLC, the percentage of EGFR +ve was most common and then PDL- 1 +ve, and the less one was ALK +ve. In non-squamous histology, the EGER mutation, PDL-1 expression and ALK rearrangement were most common in patients with negative history of smoking habit. Squamous histology is most common in smoker and PDL-1 often express in non-smoker. Liver metastasis was more common site of metastasis in NSCLC. Using of molecular techniques to determine the mutation in NSCLC have very important role in treatment decision of advanced disease.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

REFERENCES

1. Rebecca L., et al. Cancer statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67(27):7–30.
2. Bray F., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394– 424.
3. Carper M.B., Claudio P.P. Clinical potential of gene mutations in lung cancer. *Clinical and translational medicine.* 2015;4(1):1–12.
4. Al Alwan N.A. General oncology care in Iraq, in Cancer in the Arab World. 2022, Springer Singapore Singapore. 63–82 p.
5. Remark R., et al. The non-small cell lung cancer immune contexture. A major determinant of tumor characteristics and patient outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;191(4):377–390.
6. Prabhu V.V., Devaraj S.N. KAI1/CD82, metastasis suppressor gene as a therapeutic target for non-small-cell lung carcinoma. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2017;36(3).
7. Sun S., Schiller J.H., Gazdar A.F. Lung cancer in never smokers – a different disease. *Nature Reviews Cancer.* 2007;7(10):778–790.
8. Duma N., Santana-Davila R., Molina J.R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. In Mayo Clinic Proceedings. 2019. Elsevier.
9. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7–30.
10. Kocher F., et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015;87(2):193–200.
11. Scagliotti G.V., et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):172–178.
12. Postmus P., et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28:iv1-iv21.
13. Travis W.D., Brambilla E., Riely G.J. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):992–1001.
14. Shaw A.T., et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single- group, multicentre, phase 2 trial. *The lancet oncology.* 2016;17(2):234–242.
15. Shaw A.T., et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(7):874–886.
16. Drilon A., et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. *Cancer discovery*, 2018;8(10):1227–1236.
17. Shaw A.T., et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):590–1599.
18. Hyman D.M., et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(8):726–736.
19. Planchard D., et al. Dabrafenib in patients with BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A multicenter, open-label, phase II trial (BRF113928). *Annals of Oncology.* 2014;25:v1.
20. Sandler A., et al. Paclitaxel – carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine.* 2006;355(24):2542–2550.
21. Garon E.B., et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2014;384(9944):665–673.
22. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small- cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;1823–1833.
23. Lopes G., et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first- line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)≥ 1%: open- label, phase 3 KEYNOTE-042 study. 2018, American Society of Clinical Oncology.
24. Carbone D.P., et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(25):2415–2426.
25. Rizvi N., et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs platinum-based chemotherapy as first-line treatment for metastatic non-small cell lung cancer: MYSTIC. *Annals of Oncology*. 2018;29:x40-x41.
26. Socinski M., et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N. Engl. J. Med*. 2018;378:2288–2301.
27. Tas F., et al. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncology letters.* 2013;6(5):1507–1513.
28. Pang H.H., et al. Enrollment trends and disparity among patients with lung cancer in national clinical trials, 1990 to 2012. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(33):3992.
29. Franceschini J.P., Jamnik S., Santoro I.L. Survival in a cohort of patients with lung cancer: the role of age and gender in prognosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2017;43:431–436.
30. Shankar A., et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. *Translational lung cancer research*. 2019;8(Suppl 1):S31.
31. Li B.T., et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(3):241–251.
32. Alencar A., et al. Mapping three decades of changes in the brazilian savanna native vegetation using landsat data processed in the google earth engine platform. *Remote Sensing,* 2020;12(6): 924.
33. Benusiglio P.R., et al. Lung cancer is also a hereditary disease. *European Respiratory Review.* 2021;30(162).
34. Park S.-H., et al. Particulate matter promotes cancer metastasis through increased HBEGF expression in macrophages. *Experimental & molecular medicine.* 2022:1–12.
35. Deng J., et al. Lung cancer with PET/CT-defined occult nodal metastasis yields favourable prognosis and benefits from adjuvant therapy: a multicentre study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2022;49(7):2414–2424.
36. Hofman P. ALK in non-small cell lung cancer (NSCLC) pathobiology, epidemiology, detection from tumor tissue and algorithm diagnosis in a daily practice. *Cancers*. 2017;9(8):107.
37. Gaur P., et al. EGFR mutation detection and its association with clinicopathological characters of lung cancer patients. *World Journal of Oncology.* 2018;9(5–6):51.
38. Kim D.-W., et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase- positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol,* 2017;35(22):2490–2498.
39. Choi H., et al. Pulsatile MEK inhibition improves anti-tumor immunity and T cell function in murine Kras mutant lung cancer. *Cell reports*. 2019;27(3):806–819. e5.
40. Lee B.S., et al. Hippo effector YAP directly regulates the expression of PD-L1 transcripts in EGFR- TKI-resistant lung adenocarcinoma. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017; 491(2):493–499.
41. Mori H., et al. Immune thrombocytopenia induced by nivolumab in a patient with non-small cell lung cancer. *Respiratory Medicine Case Reports.* 2019;28:100871.
42. Jain E., et al. PD-L1 expression and its clinicopathologic and genomic correlation in the non-small cell lung carcinoma patients: An Indian perspective. *Pathology-Research and Practice,* 2021;228:153497.

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.004
UDC 613.23: 546.824-31

Azimova Z., Asadova N., Alimova N.
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Comprehensive Morphological Assessment of the Lungs under the Influence of Dyes and the Effectiveness of Phytocorrection

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: study concept and design, editing, collection of material, processing, writing of the text – Azimova Z.; study concept and design, editing, processing, writing of the text – Asadova N.; study concept and design, editing, collection of material, writing of the text – Alimova N.

Submitted: 10.06.2025
Accepted: 12.08.2025
Contacts: nigora_asadova@bsmi.uz

Abstract

Food additives have become widely used for a number of reasons: to extend the shelf life of food products that must be transported over long distances; to meet the changing tastes and preferences of consumers, the desire for economy and convenience, which has led to the introduction of additives such as flavors and colors; and because of the improvement of food production technologies. So, most products in the modern world contain food additives. But not all of them pose a health risk. It's important to be aware of which supplements may be harmful and not to be afraid of eating foods labeled "E" without understanding their true effects
Keywords: lungs, morphology, food colorings

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Азимова З.С., Асадова Н.Х., Алимова Н.П.
Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

Комплексная морфологическая оценка легких при воздействии красителей и эффективность фитокоррекции

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Азимова З.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Асадова Н.Х.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Алимова Н.П.

Подана: 10.06.2025
Принята: 12.08.2025
Контакты: nigora_asadova@bsmi.uz

Резюме

Пищевые добавки стали широко использоваться по ряду причин: для продления срока годности продуктов питания, которые необходимо транспортировать на большие расстояния; для удовлетворения меняющихся вкусов и предпочтений потребителей, стремления к экономии и удобству, что привело к внедрению таких добавок, как ароматизаторы и красители; из-за совершенствования технологий производства продуктов питания. Итак, большинство продуктов в современном мире содержат пищевые добавки. Но не все они представляют опасность для здоровья. Важно знать, какие добавки могут быть вредными, и не бояться употреблять продукты с маркировкой «Е», не понимая их истинных эффектов.
Ключевые слова: легкие, морфология, пищевые красители

■ INTRODUCTION

The term "food additives" sounds alarming to many, although the use of some of them, such as salt, acetic acid and spices, dates back thousands of years. But over time, natural additives have given way to synthetic ones. Today, food additives are those artificial substances that are used in the production of products to provide desirable properties, such as aroma, color or shelf life, and which are not food products in themselves [1–3].

The effects of potentially harmful food additives on the body depend on their dosage and unique characteristics of the body. The safe level of intake for some is as low as a few milligrams per kilogram of body weight, while for others it can reach significantly higher thresholds. Previously considered safe, some additives are now recognized as harmful and excluded from consumption, as shown by the examples of formaldehyde E-240 and citrus red E-121 [2–4].

Among the various food additives, preservatives and antioxidants are considered especially dangerous due to their effect on vitamin components [5]. Some preservatives have a negative effect on nutrients: for example, sorbic acid destroys vitamin B12, and sulfur dioxide destroys vitamin B1. In addition, preservatives have the potential to be

carcinogenic, contributing to the development of cancer, and can provoke allergies, asthmatic attacks, and headaches [8, 9].

At the same time, there are food additives recognized as harmless to health. However, due to a lack of consumer awareness and a unified "E" coding system, safe additives are often incorrectly associated with harmful ones. Examples of safe additives are apple pectin (E-440), citric acid (E-330) and ascorbic acid (E-300). In addition, sodium nitrite (E-250), widely used in the meat industry for smoking and curing due to its antibacterial properties, is also often misunderstood [10, 11].

Titanium dioxide (TiO_2), the production of which at the global level has Zoomd significantly since the beginning of 2008, is widely used in the food industry as a white dye E-171 due to its pronounced color [1]. This color, included in food products, complies with international standards, as well as the regulations of the European Union [2]. This means that the intake of TiO_2 through the human gastrointestinal tract can be quite significant.

In the food industry, TiO_2 is used as a colorant that gives products a white color by reducing the "gray" component in the light reflected by the product [13]. In this assessment, the possible effects of nanoparticles were not taken into account, and it was concluded that establishing safe daily levels of TiO_2 intake was not necessary, mainly because of its very low solubility. However, according to the European Food Safety Authority, pigment TiO_2, whose particles range in size from 0.1 to 1.0 μm, is considered safe for humans due to its low solubility in water and biological media, as well as its lack of absorption in the gastrointestinal tract [12].

Thus, the available data indicate that TiO_2 nanoparticles can penetrate the intestinal mucosa, but only to a limited extent. Quantification of TiO_2 absorption from the gastrointestinal tract is a complex task that can be solved by detecting micro- or nanoparticles using analytical transmission electron microscopy or elemental analysis of the tissue Ti content. One of the first such studies P.U. Jani et al. identified 500 nm TiO_2 microparticles in the liver, spleen, and intestinal lymphoid tissue of rats after oral administration at a dose of 12.5 mg/kg bw [8, 9, 13].

In experimental studies conducted on animals, the mean lethal dose (LD50) of aluminum compounds ranged from a few hundred to 1000 mg/kg body weight. The lowest observed dose of aluminum leading to adverse reactions in rats (LOEL) was approximately 75–80 mg/kg body weight per day [1, 5, 6].

Aluminum has a negative effect on the kidneys, causing changes such as hydronephrosis, dilation of the urinary ducts, difficulty urinating and the formation of stones. In in vitro experiments, it was found that high concentrations of aluminum can cause a genotoxic effect on bacterial cells and cells of warm-blooded animals. It has also been shown that high doses of aluminum compounds can negatively affect the reproductive system of dogs and exhibit neurotoxicity in mice and rats [8–10].

In vitro studies conducted using the Salmonella typhimurium strain have not revealed mutagenic effects of aluminum [11]. High doses of aluminum compounds administered intragastrically demonstrated embryotoxicity in mice and rats, manifested by a decrease in fetal weight and neonatal weight, as well as delayed ossification in newborns [3].

■ PURPOSE

Comparing the morphology of the lungs of outbred white rats by the influence of food coloring and to compare the results after phytocorrection.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

■ MATERIALS AND METHODS

For morphological analysis, the obtained tissues were fixed with 10% buffered formalin for 24 hours. Routine wiring of tissues was carried out on a carousel processor STP120, ThermoFisher, Germany, after which the samples were poured into paraffin. Sections obtained on a rotational microtome NM 325 (TFS, USA) with a thickness of 3–4 μm.

Distribution of laboratory animals by groups

Control group	**Nanoparticulate titanium dioxide TiO2**		**Nanoparticulate Aluminum Oxide Al2O3**		**Titanium Dioxide TiO2 NP + Al2O3 Aluminum Oxide NP**	
n=10	**n=50**		**n=50**		**n=50**	
Experiment Groups	n=35	n=15	n=35	n=15	n=35	n=15
Nature of the study	Without corrections	Spirulina correction	Without corrections	Spirulina correction	Without corrections	Spirulina correction

Immunohistochemical study was carried out on 9 samples:

- Group "Aluminum oxide (E-173)", 3 samples: control, experiment, correction;
- Group "Titanium dioxide (E-171)", 3 samples: control, experiment, correction;
- Group "Aluminum oxide and titanium dioxide (E-171, E-173)", 3 samples: control, experiment, correction.

Serial sections with a thickness of 3 μm were dewaxed, dehydrated, unmasked and stained with antigens using a specialized automated system Ventana Benchmark XT, Roche, Switzerland. The study was carried out with the CD68 antibody.

The CD68 marker was evaluated according to the criterion of the presence or absence of cytoplasmic staining in alveolar and interstitial macrophages, and was assessed by a semi-quantitative method based on the severity of staining and the number of granules in the cytoplasm according to the following scheme:

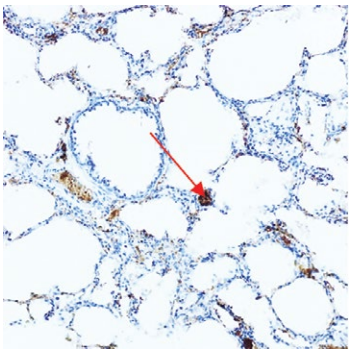
- weak (membrane expression with weak diffuse staining of the cytoplasm and scattered small number of granules);
- moderate (evenly spaced grains in the cytoplasm against the background of an uneven cytoplasmic reaction);
- pronounced (intense cytoplasmic coloration with a compact arrangement of granules).

■ RESULTS AND DISCUSSION

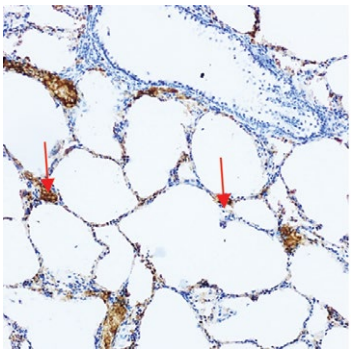
The lung system of macrophages consists of several subpopulations that are found in different anatomical regions of the lungs, including the respiratory tract, alveolar spaces, and resident lung tissue. Alveolar macrophages make up more than 90% of the lung macrophage population. CD68 (cluster of differentiation 68, macrosialin – CD68 (clone of KP1)) is one of the specific markers of macrophages. Alveolar and interstitial macrophages are the two main subgroups, named after their location. Alveolar macrophages are responsible for clearing inhaled foreign particles of various nature. The interaction of alveolar macrophages with the removed particles through certain receptors determines the severity of the inflammatory response: from minimal to active inflammation with damage to lung tissue.

Single weakly positively stained alveolar macrophages (arrow, 1–2 pieces) located in the pulmonary alveoli and interalveolar septum in the immediate vicinity of pneumocytes are noted. Interstitial macrophages are not noted (Fig. 1).

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

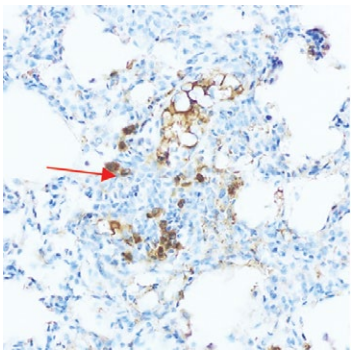


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×20

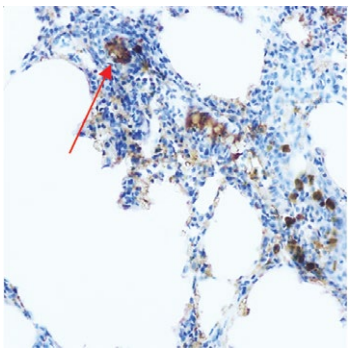


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×40

Fig. 1. Aluminum oxide control, immunohistochemical study

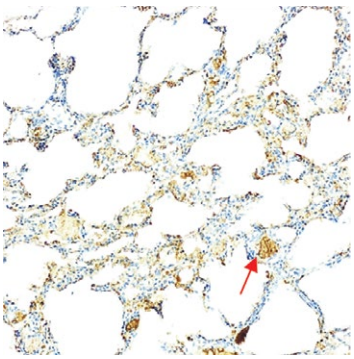


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×20

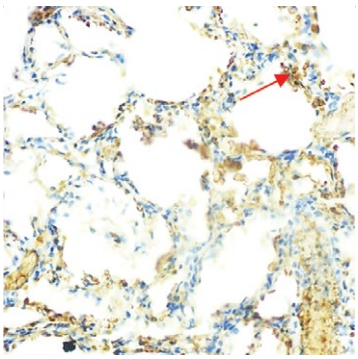


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom10×40

Fig. 2. Group "Aluminum oxide, experiment", immunohistochemical study



IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×20



IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom10×40

Fig. 3. Group "Aluminum oxide, correction", immunohistochemical study

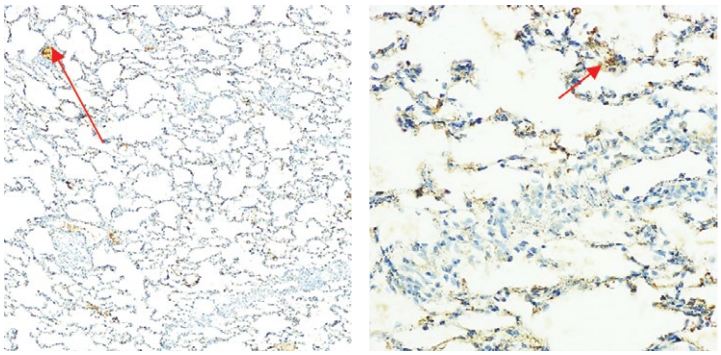
There is a diffuse pronounced positivity in interstitial macrophages (arrow, 9–10 pcs). It is noteworthy that alveolar macrophages have significantly Zoomd and filled part of the alveolar cavities with scattered neutrophils and lymphocytes (Fig. 2).

The sections show single interstitial and alveolar macrophages (arrow, 3–4 pieces) with weak positive expression (Fig. 3).

Single alveolar macrophages (arrow, 2–3 pcs) with moderate positive expression located on the luminal surface of the alveolar space are detected (Fig. 4).

Diffuse pronounced positive interstitial macrophages (arrow, 13–15 pcs) and histiocytes in lymphoid follicles are noted (Fig. 5).

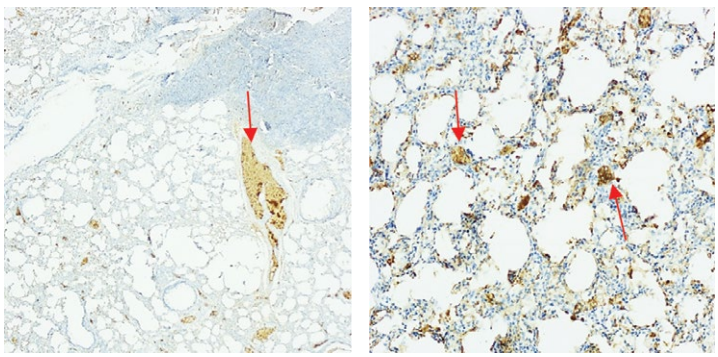
On the sections, there are single interstitial and alveolar macrophages (3–4 pcs) with moderate positive expression. A smaller number of alveolar and interstitial macrophages is observed in comparison with the experimental group (Fig. 6).



IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10x10

IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10x40

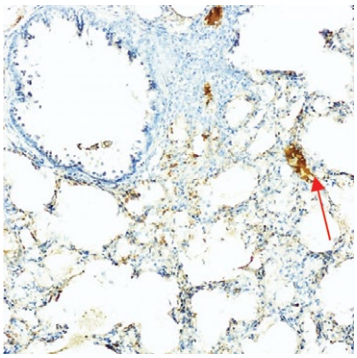
Fig. 4. Group "Titanium dioxide, control", immunohistochemical study



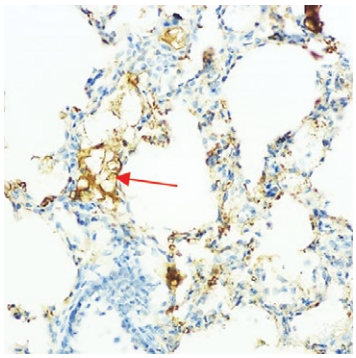
IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×10

IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×20

Fig. 5. Group "Titanium, dioxide experiment", immunohistochemical study

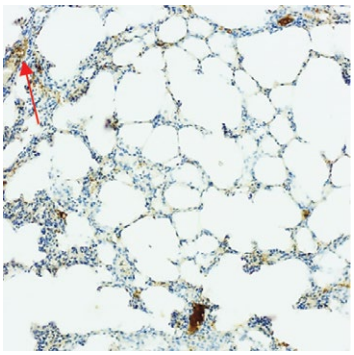


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×20

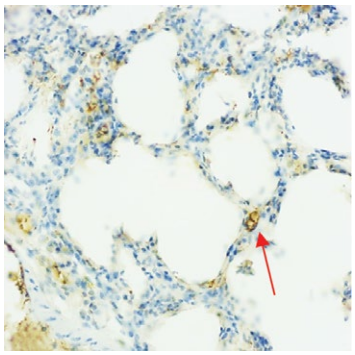


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×40

Fig. 6. Titanium dioxide correction group, immunohistochemical study

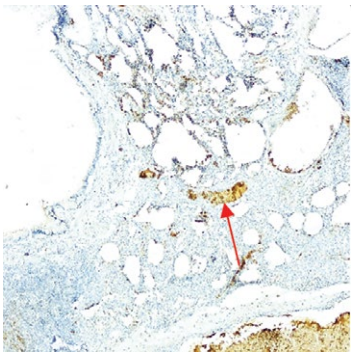


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom10×20

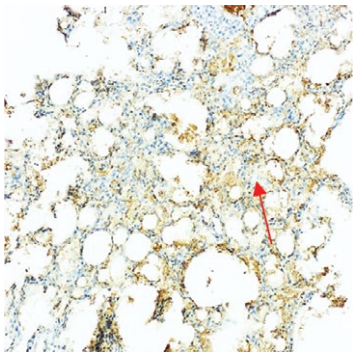


IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×40

Fig. 7. Group "E-171, E-173, control", immunohistochemical study



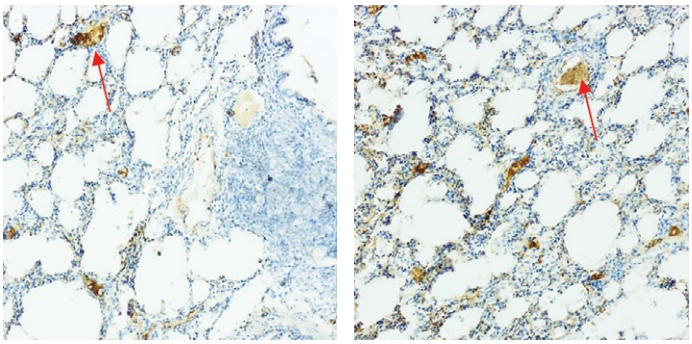
IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×20



IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10×40

Fig. 8. Group "E-171, E173 experiment", immunohistochemical study

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10x20

IHC examination with the CD68 marker (KP-1). Zoom 10x40

Fig. 9. Group "E-171, E-173, correction", immunohistochemical study

Single alveolar macrophages (2–3 pcs) with moderate positive expression are detected. They are found tightly adhering to the alveolar epithelium on luminal or outward-facing surfaces (Fig. 7).

There is a pronounced staining in the cytoplasmic compartment of diffusely located interstitial and alveolar macrophages (8–9 pcs) (Fig. 8).

Against the background of pronounced fibrotic changes, focal moderately positive alveolar macrophages (3–4 pcs) and histiocytes in lymphoid follicles were revealed (Fig. 9).

■ CONCLUSION

In our study, it was found that in the "experimental" groups with signs of fibrotic changes, intensive proliferation of CD68 was noted. At the same time, staining of not only alveolar and interstitial macrophages, but also histiocytes located in the formed peribronchial lymphoid groups was observed.

■ REFERENCES

1. Baymuradov R.R., Kamalova Sh.M., Temirova N.R., Asadova N.K. Morphometric Parameters of The Testis of 6-Month-Old Rats in The Norm and Under Radiation Exposure. *Journal of Advanced Zoology*, 2023;44(S5):2167–2171. Available at: https://doi.org/10.17762/jaz.v44iS-5.1800
2. Kamalova Sh.M., Baymuradov R.R., Temirova N.R., Rasulova M.M. (2023). Assessment of Changes in Trunk Parameters in Children with Scoliosis. *Journal of Advanced Zoology*, 2023;44(S-5):2200–2202. Available at: https://doi.org/10.17762/jaz.v44iS-5.1806
3. Kharibova E., Kamalova S. (2024). Comparative analysis of trunk indicators in children with scoliosis. In BIO Web of Conferences (Vol. 121, p. 04006). EDP Sciences.
4. Teshaev S., Radjabov A., Khasanova D., et al. (2024). Ultrasound organometry of the human prostate in the age aspect and its changes in chronic alcoholism. In BIO Web of Conferences (Vol. 121, p. 03012). EDP Sciences.
5. Muzaffarovna K.S., Aleksandrovna X.E., Jumayevich T.S. Morphofunctional Features of the Feet in Children with Scoliosis, Depending on their Constitutional, Gender and Age Characteristics. *Turkish Online Journal of Qualitative Inquiry,* 2021;12(7).
6. Akbarov A.N., Jumayev A. Hygienic condition of prostheses in patients with partially removable dental prostheses. *PalArch's Journal of Archaeology of Egypt/Egyptology,* 2020;17(6):14351–14357.
7. Jumaev A.Kh. Comparative analysis of the application of bacteriostatic preparation and hygiene activity to dental prosthesis in elderly patients. *ScienceAsia,* 2022;48(6):1121–1127. Available at: https://doi:10.2307/scienceasia1121-1127.2022.SA2395
8. Azimova Z.S. Side Effects of Dietary Supplement E171 (Titanium Dioxide) Associated with the Specific Toxicity of the Particles to the Body. *Research Journal of Trauma and Disability Studies,* 2022;1(9):60–66.
9. Azimova Z.S. Morphological Parameters of Rats After the Introduction of Titanium Dioxide (Tio2) Nanoparticles. *Journal of healthcare and life-science,* 2023;2(3):34–38.
10. Azimova Z.S. The effect of food dyes on the development of kidney diseases in children. *Barqarorlik va yetakchi tadqiqotlar onlayn ilmiy jurnali.* 2022;2(12):652–658.
11. Azimova Z.S. Morphofunctional features of the lungs under the influence of dyes used in the food industry and their phytocorrection. *Fundamental va klinik tibbiyot akhborotnomasi,* 2024;4(10):265–266.
12. Kudratova S.U., Azimova Z.S. The effect of food additive e171 (titanium dioxide) on the human body 78th International Scientific and Practical Conference "Achievements of Fundamental, Applied Medicine and Pharmacy", 2024; 653 p.
13. Azimova Z.S. Khasanova D.A. Characteristics of the side effect of food additive e171 (titanium dioxide) and its relationship with specific toxicity to the body (literature review) *New day in medicine,* 2024;8(70):23–27.
14. Teshaev S.J., Baymuradov R.R., Khamidova N.K., Khasanova D.A. Morphological parameters rat testes in normal conditions, with the background of chronic radiating disease and under the influence of an antiseptic stimulator. *International Journal of Pharmaceutical Research,* 2020;12(3). DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.6

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.007
УДК 616-006.04

Насретдинова М.Т.✉, Абдиев К.М., Рахимов Ж.Х., Шаханова Ш.Ш.
Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Особенности тактики лечения пациентов с раком гортани с бронхолегочными осложнениями

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Насретдинова М.Т. – концепция и дизайн исследования; Абдиев К.М. – редактирование; Рахимов Ж.Х. – сбор материала; Шаханова Ш.Ш. – обработка и написание текста.
Финансирование: исследование проведено в рамках плана научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета № 542312000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии» (2019–2024 гг.).
Благодарность: авторы выражают благодарность сотрудникам Самарского государственного медицинского университета, сотрудникам кафедры оториноларингологии и онкологии Самаркандского государственного медицинского университета, администрации и сотрудникам областной больницы г. Самарканда.

Подана: 07.04.2025
Принята: 24.06.2025
Контакты: luna1088@mail.ru

Резюме

Цель. Ретроспективное изучение роли бронхолегочных осложнений в процессе лечения пациентов с раком гортани, исследование функции внешнего дыхания, газового состава и кислотно-щелочного состояния крови у данного контингента пациентов для формирования групп повышенного риска развития тяжелых бронхолегочных осложнений, а также разработка методов лечения и профилактики бронхолегочных осложнений.
Материалы и методы. Проведен анализ 490 историй болезни пациентов с раком гортани. У 82,9% пациентов, имеющих трахеостому, имелись бронхолегочные осложнения. Среди пациентов с раком гортани без трахеостомы такие осложнения наблюдались у 28,9% человек, в контрольной группе – у 32,3%. Собственные исследования проведены у пациентов основной и контрольной групп. Исследовались газовый состав и кислотно-щелочное состояние крови, функция внешнего дыхания.
Результаты. У пациентов обеих групп выявлено наличие компенсированного ацидоза, наличие дыхательной недостаточности, обусловленной обструкцией преимущественно мелких и средних бронхов. После удаления опухоли отмечалось улучшение показателей внешнего дыхания и нормализация газового состава и кислотно-щелочного состояния крови.
Выводы. На основании результатов исследований предложена тактика лечения бронхолегочных осложнений у пациентов с раком гортани.
Ключевые слова: бронхолегочная патология, рак гортани, газовый состав крови, кислотно-щелочное состояние крови, функция внешнего дыхания

Nasretdinova M. ✉, Abdiev K., Rakhimov J., Shakhanova Sh.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Features of Treatment Tactics for Patients with Laryngeal Cancer with Bronchopulmonary Complications

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Nasretdinova M. – concept and design of the study; Abdiev K. – editing; Rakhimov J. – collection of material; Shakhanova Sh. – text processing and writing.
Funding: the study was conducted within the framework of the plan of research works of Samarkand State Medical University № 542312000260 "Development of advanced technologies for prevention, diagnosis and treatment of socially significant human diseases of infectious and non-infectious etiology" (2019–2024).
Gratitude: the authors are grateful to the staff of Samara State Medical University, staff of the Department of Otorhinolaryngology and Oncology Samarkand State Medical University, administration and staff of Samarkand Regional Hospital.

Submitted: 07.04.2025
Accepted: 24.06.2025
Contacts: luna1088@mail.ru

Abstract

Purpose. Retrospective study of the role of bronchopulmonary complications in the treatment process in patients with laryngeal cancer, study of the function of external respiration, gas composition and acid-base balance of the blood in this contingent of patients to form groups at increased risk of developing severe bronchopulmonary complications, as well as development of methods for the treatment and prevention of bronchopulmonary complications.
Materials and methods. In order to clarify the role of concomitant bronchopulmonary pathology, an analysis of 382 case histories of patients with laryngeal cancer was carried out. 82.9% of patients with a tracheostomy had bronchopulmonary complications. Among patients with laryngeal cancer without a tracheostomy, such complications were observed in 28.9% of cases, in the control group – in 32.3%. Own studies were carried out in patients of the study and control groups. The gas composition and acid-base state of the blood, the function of external respiration were studied.
Results. In patients of both groups, the presence of compensated acidosis, the presence of respiratory failure due to obstruction of mainly small and medium bronchi was revealed. After tumor removal, there was an improvement in external respiration and normalization of the gas composition and acid-base state of the blood.
Conclusion. Based on the results of the studies, a tactic for the treatment of bronchopulmonary complications in patients with laryngeal cancer was proposed.
Keywords: bronchopulmonary pathology, laryngeal cancer, blood gas composition, acid-base state of blood, external respiration function

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время успехи в лечении лор-онкологических пациентов несомненны. Достигнуто значительное улучшение показателей отдаленной выживаемости,

разработаны и широко применяются органосохраняющие хирургические вмешательства, получили дальнейшее развитие методы реабилитации данной категории пациентов. Рак гортани не является исключением [1–4]. Тем более досадно, что часть пациентов со злокачественными новообразованиями гортани дополнительно страдают из-за сопутствующей патологии, в частности бронхолегочной. В ряде случаев пациент погибает не от основного заболевания – рака гортани, а от его осложнения – присоединившейся пневмонии [5–8]. Это обстоятельство побудило нас к поиску путей предупреждения тяжелых бронхолегочных осложнений у пациентов с раком гортани [9–12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективное изучение роли бронхолегочных осложнений в процессе лечения пациентов с раком гортани, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), газового состава и кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови у данного контингента пациентов для формирования групп повышенного риска развития тяжелых бронхолегочных осложнений, а также разработка методов лечения и профилактики бронхолегочных осложнений [13–15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для диагностики рака гортани, злокачественных новообразований, а также бронхолегочных осложнений применялись следующие методы: эндоскопическая ларингоскопия, фиброларинго- и фибротрахеобронхоскопия, МСКТ гортани, биопсия, цитологическое и гистологическое исследование, исследование ФВД, газового состава и КЩС крови. Обработка данных производилась на персональном компьютере по оригинальной программе. Определение статистической достоверности средних величин осуществлялось с учетом достоверности критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с целью работы были изучены истории болезни 490 лиц, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи Самаркандского областного клинического онкологического диспансера с 2010 по 2023 г. Пациенты были разделены на 3 группы: группа А (222 человека) – пациенты с раком гортани, имеющие трахеостому; группа В (160 человек) – пациенты с раком гортани без трахеостомы; группа С (108 человек, контрольная) – пациенты с раком других лор-органов. Группы формировались по принципу однородности.

Наибольшее число бронхолегочных осложнений имелось у пациентов группы А – 82,9%, из них пневмонии – у 22 человек (15,8%), бронхиты – у 149 (67,1%). В группе В число пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией составило 101 (38,9%), из них бронхиты выявлены у 90 (34,7%) человек, пневмонии – у 7 (2,7%). В группе С имелось наименьшее число бронхолегочных заболеваний – 23 (21,3%) человека, из них пневмония наблюдалась у 1 (0,9%), бронхиты – у 19 (17,6%). Обращает на себя внимание резкое различие в количестве бронхолегочных осложнений у пациентов групп А и В: 90,7% и 38,9% соответственно (различия статистически достоверны, $p>0,001$). В группе С этот показатель меньше – 21,3%. Очевидно, что наличие трахеостомы у пациентов с раком гортани является фактором, отягощающим

течение основного заболевания – рака гортани. Это обстоятельство усугубляется тем, что данные пациенты получают тяжелое агрессивное лечение – обширные травматические операции с последующим облучением, что отрицательно влияет на защитные механизмы организма. Все пациенты рассматриваемых групп получали обычное для каждой нозологической формы лечение: антибиотикотерапию в послеоперационном периоде, средства, разжижающие мокроту, при наличии в трахеобронхиальном дереве вязкой, трудноотделяемой мокроты выполнялся его лаваж с использованием фиброскопа. При развитии у пациента пневмонии к лечению добавлялся постельный режим, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. Вышеперечисленные лечебные мероприятия были эффективны не во всех случаях, что заставило нас изучить некоторые особенности патогенеза бронхолегочных осложнений у пациентов с раком гортани. С этой целью были сформированы 2 группы пациентов: группа А (исследуемая) – пациенты с раком гортани, 60 человек; группа С (контрольная) – 40 пациентов с раком других лор-органов: верхнечелюстной пазухи, решетчатого лабиринта, наружного носа и уха. Пациенты контрольной и исследуемой групп были сходны по полу и возрасту, распространенности опухолевого процесса.

Для оценки некоторых параметров гомеостаза мы провели исследование газового состава и КЩС крови у пациентов обеих групп в до- и послеоперационном периоде. В комплекс исследований входило измерение следующих параметров артериальной и венозной крови: pH, парциальное давление кислорода (P_{02}), бикарбонат (HCO_3), стандартный бикарбонат (StBC), общее количество углекислого газа (TCO_2), избыток оснований (ABE), стандартный избыток оснований (StBE), буферное основание (BB), насыщение кислородом ($SATO_2$), общее содержание кислорода (O_2st). Исследования проводились несколько раз в до- и послеоперационном периоде.

Артериовенозная разница составила в исследуемой группе до операции по P_{02} 30,1±18 мм рт. ст., $SATO_2$ – 24,2±12,9%, O_2st – 3,9±0,3 об.%. После операции данные показатели составили соответственно 41,1±19,1 мм рт. ст., 31,2±10,3%, 5,5±1,6 об.%.

В контрольной группе эти показатели составили соответственно 23,9±18,2 мм рт. ст., 15,0±14%, 3,0±1,9 об.%; после операции – 50,1±22,1 мм рт. ст., 28,7±17,5%, 5,5±3,8 об.%.

Мы не ставили перед собой задачу тщательного изучения метаболизма у наблюдаемых нами пациентов, поэтому все параметры КЩС не приводятся. Однако по их цифрам можно высказаться о том, что в среднем у 75% пациентов контрольной и исследуемой групп имеется сдвиг в сторону компенсированного ацидоза. После операции отмечена нормализация показателей. Анализ результатов выявил, что статистически достоверные изменения в контрольной группе после операции (при $p<0,05$) наблюдались в следующих показателях: P_{02}, $SATO_2$, O_2st. Изменения отмечены в сторону их нормализации. В исследуемой группе после операции также имелись статистически достоверные изменения в сторону нормализации по всем показателям. При сравнении показателей групп А и С выяснилось, что более значительные сдвиги в лучшую сторону отмечались в группе А, но статистически разница не достоверна. Артериовенозная разница по P_{02}, $SATO_2$, O_2st в исследуемой группе до операции статистически достоверно улучшается по всем показателям, из чего можно заключить, что потребление кислорода в системе микроциркуляции после операции происходит в оптимальном режиме, так как устраняется раковая интоксикация. У 42 пациентов группы А имелась дыхательная недостаточность различной степени

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

выраженности, после операции она сохранялась у 10 человек. Заметим, что степень дыхательной недостаточности не зависела от распространенности опухоли и наличия трахеостомы. Мы наблюдали пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью, имевшейся до выполнения трахеостомы и удаления опухоли, а снижение показателей P_{02} сохранялось в целом 8 дней, после чего происходили сдвиги в сторону улучшения.

С целью выяснения причин дыхательной недостаточности было произведено исследование ФВД у пациентов с трахеостомой. Оценка ФВД проводилась по следующим параметрам: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха 25% (ФЖЕЛ-($МОС_{25}$)), 50% ФЖЕЛ-($МОС_{50}$), 75% ФЖЕЛ-($МОС_{75}$), средняя объемная скорость в интервале от 25 до 75% объема ФЖЕЛ-($СОС_{25-75}$), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), индекс Тиффно (соотношение $ОФВ_1$:ЖЕЛ).

В результате анализа данных ФВД выяснилось, что у пациентов обеих групп до удаления опухоли имелся бронхоспазм, значительно более выраженный в исследуемой группе. Стеноз возникал преимущественно на уровне мелких бронхов и имелся до операции у 85% пациентов группы А и у 30% пациентов группы С. После удаления опухоли эти показатели в группе С никак не изменились, в то время как в группе А отмечалось значительное, статистически достоверное улучшение всех показателей, что свидетельствует о разрешении стеноза бронхов и нормализации газового состава крови.

Таким образом, в основе дыхательной недостаточности исследуемой группы лежит обструктивный тип нарушения внешнего дыхания, и обструкция наиболее выражена на уровне мелких бронхов в дооперационном периоде. После операции при наличии той же трахеостомы бронхиальная проходимость в значительном числе случаев восстановилась до нормы. Следовательно, не рефлекторное влияние трахеостомы, а сама опухоль является основной причиной стеноза нижних дыхательных путей, объясняется инфицированием трахеобронхиального дерева, так как изменения в показателях газового состава крови имелись и в контрольной группе, но сказывались сравнительно меньше. Исходя из вышесказанного, в дооперационном и раннем послеоперационном периодах рекомендуется обязательное введение бронходилататоров, антигистаминных средств, а антибиотикотерапию рекомендуется назначать за 3 дня до операции, при необходимости производя смену антибиотиков после операции. Данный комплекс позволил уменьшить количество пневмоний у пациентов с раком гортани, имеющих трахеостому, в 3 раза по сравнению с аналогичной группой. Таким образом, имеется явное улучшение результатов лечения, а доза вводимых препаратов должна корректироваться на основании регулярного исследования КЩС и ФВД у каждого пациента.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с раком гортани в дооперационном периоде имеется бронхоспазм на уровне бронхов мелкого калибра и дыхательная недостаточность, а после удаления опухоли отмечается снижение их выраженности.
2. Наибольший риск развития бронхолегочных осложнений имеют пациенты с раком гортани с трахеостомой, и он обусловлен возможностью инфицирования трахеобронхиального дерева.

3. Для профилактики пневмонии следует проводить исследование газового состава крови, КЩС, ФВД, а в период предоперационной подготовки – применять медикаментозный комплекс, состоящий из бронходилататоров, антигистаминных средств и антибиотикотерапии, за 3 дня до операции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen Y., Zhang X., Guo X. Proteasome dysregulation in human cancer: implications for clinical therapies. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(4):703–16. https://doi.org/10.1007/s10555-017-9704-y
2. Cao Y., Zhu H., He R., et al. Proteasome, a promising therapeutic target for multiple diseases beyond cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4327–42. https://doi.org/10.2147/DDDT.S265793
3. Ma D., Fang J., Liu X., et al. High level of calpain1 promotes cancer cell invasion and migration in oral squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*. 2017;13(6):4017–26. https://doi.org/10.3892/ol.2017.5970
4. Miyazaki T., Akasu R., Miyazaki A. Calpain-associated proteolytic regulation of the stromal microenvironment in cancer. *Curr Pharm Des*. 2021;27(28):3128–38. https://doi.org/10.2174/1381612827666210311143053
5. Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S., et al. Functional and oncological results of endolaryngeal laser resections of squamous-cell carcinomas of the voice box. *Head and Neck Tumors.* 2022;12(3):37–43. https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-3-37-43 (In Russ.)
6. Zhou J., Wen Q., Wang H., et al. Prognostic comparison of transoral laser microsurgery for early glottic cancer with or without anterior commissure involvement: a meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102787. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102787
7. Jacobi C., Freundorfer R., Reiter M. Transoral laser microsurgery in early glottic cancer involving the anterior commissure. *Europ Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(3):837–45. DOI: 10.1007/s00405-018-5261-4
8. Sheen T., Ko J., Chang Y. Partial vertical laryngectomy in the treatment of early glottis cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(7):593–7. DOI: 10.1177/000348949810700709
9. Olsen K., DeSanto L. Partial vertical laryngectomy – indications and surgical technique. *Am J Otolaryngol* .1990;11(3):153–60. DOI: 10.1016/0196-0709(90)90030-Y
10. Kozhanov L.G., Sdvizhkov A.M., Kozhanov A.L., et al. Open laryngectomy: clinical experience. *Head and Neck Tumors.* 2017;7(4):35–40. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-35-40
11. Campo F., Zocchi J., Ralli M., et al. Laser microsurgery versus radiotherapy versus open partial laryngectomy for T2 laryngeal carcinoma: a systematic review of oncological outcomes. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1S):51S–8S. DOI: 10.1177/0145561320928198
12. Ansarin M., Cattaneo A., De Benedetto L., et al. Retrospective analysis of factors influencing oncologic outcome in 590 patients with early-intermediate glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2017;39(1):71–81. DOI: 10.1002/hed.24534
13. De Seta D., Campo F., D'Aguanno V., et al. Transoral laser microsurgery for Tis, T1, and T2 glottic carcinoma: 5-year follow-up. *Lasers Med Sci*. 2021;36(3):507–12. DOI: 10.1007/s10103-020-03049-4
14. Mendenhall W., Strojan P., Lee A., et al. Radiotherapy in the management of glottic squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2020;42(12):3558–67. DOI: 10.1002/hed.26419
15. Wolber P., Schwarz D., Stange T., et al. Surgical treatment for early stage glottic carcinoma with involvement of the anterior commissure. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(2):295–302. DOI: 10.1177/0194599817728476

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.001

Nardeen Al-Suhail✉, Ula Noor Al-Mousawi
College of Pharmacy, University of Basrah, Basrah, Iraq

Isolation of Pyrrolizidine Alkaloids from a Newly Recorded Heliotropium Species in Southern Basrah and Evaluation of its Anticancer Potential

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Nardeen Al-Suhail – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, writing – original draft and writing – review & editing; Ula Noor Al-Mousawi – conceptualization, investigation, methodology, project administration, supervisor, writing – original draft and writing – review & editing. The article is published in author's edition. The article is published in author's edition.

Submitted: 06.05.2025
Accepted: 12.08.2025
Contacts: pgs.nardeen.sarmad@uobasrah.edu.iq

Abstract

Introduction. Medicinal plants, especially from the genus Heliotropium (family Boraginaceae), have been traditionally used for treating ailments and are gaining attention for their cytotoxic effects against cancer cell lines.
Purpose. This study aimed to evaluate the anticancer efficacy of methanolic extracts from two Heliotropium species (H. crispum and H. curassavicum) which have not been previously studied in Iraq, focusing on their phytochemical composition and cytotoxic activity against breast cancer cells.
Materials and methods. Plant samples were collected from Basrah province (April – November 2023) and methanolic extracts were obtained via cold maceration, followed by solvent partitioning with n-hexane, chloroform, and ethyl acetate. Phytochemical screening and PA identification were done using GC-MS and HPLC with standards (heliotrine and rivularine), these two PAs were isolated and their concentration quantified via HPLC. Cytotoxic activity was evaluated using the MTT assay against MCF-7 and HdFn cell lines, with plant extracts, isolated heliotrine, and doxorubicin (standard anticancer drug) in two-fold serial dilutions (25–400 µg/mL).
Results. HPLC analysis showed heliotrine as the predominant PA in both H. curassavicum (61 µg/g) and H. crispum (54 µg/g), with rivularine concentrations of 11 µg/g and 15 µg/g, respectively. Cytotoxicity assays revealed a significant reduction in MCF-7 cell viability: heliotrine (75% – 29%), H. crispum (85% – 48%), H. curassavicum (88% – 49%), and doxorubicin (74% – 25%). IC_{50} values were 74.5 µg/mL (heliotrine), 81.87 µg/mL (H. crispum), 64.17 µg/mL (H. curassavicum), and 103 µg/mL (doxorubicin).
Conclusion. Both H. crispum and H. curassavicum exhibited cytotoxic activity against MCF-7 cells. These findings support the potential of Heliotropium species as sources of bioactive compounds for anticancer drug development.
Keywords: anticancer activity, GC-MS, H. crispum, H. curassavicum, HPLC

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Нардин Аль-Сухайль✉, Ула Нур Аль-Мусави
Колледж фармации, Университет Басры, Басра, Ирак

Изолирование пирролизидиновых алкалоидов из недавно зарегистрированного вида Heliotropium в южной Басре и оценка его противоракового потенциала

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Нардин Аль-Сухайль – концептуализация, курирование данных, исследование, методология, администрирование проекта, написание первоначального варианта, рецензирование и редактирование; Ула Нур Аль-Мусави – концептуализация, исследование, методология, администрирование проекта, супервизор, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование. Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 06.05.2025
Принята: 12.08.2025
Контакты: pgs.nardeen.sarmad@uobasrah.edu.iq

Резюме

Введение. Лекарственные растения, особенно из рода Heliotropium (семейство Boraginaceae), традиционно используются для лечения болезней и привлекают все большее внимание своим цитотоксическим действием против линий раковых клеток.
Цель. Данное исследование было направлено на оценку противораковой эффективности метанольных экстрактов двух видов Heliotropium (H. crispum и H. curassavicum), которые ранее не изучались в Ираке, с упором на их фитохимический состав и цитотоксическую активность против клеток рака молочной железы.
Материалы и методы. Образцы растений были собраны в провинции Басра (апрель – ноябрь 2023 г.), метанольные экстракты были получены путем холодной мацерации с последующим разделением растворителей н-гексаном, хлороформом и этилацетатом. Фитохимический скрининг и идентификация ПА были проведены с помощью ГХ-МС и ВЭЖХ со стандартами (гелиотрин и ривуларин), эти два ПА были выделены, а их концентрация была определена количественно с помощью ВЭЖХ. Цитотоксическую активность оценивали в МТТ-анализе против клеточных линий MCF-7 и HdFn с использованием растительных экстрактов, выделенного гелиотрина и доксорубицина (стандартного противоракового препарата) в двукратных серийных разведениях (25–400 мкг/мл).
Результаты. Анализ ВЭЖХ показал, что гелиотрин является преобладающим ПА как у H. curassavicum (61 мкг/г), так и у H. crispum (54 мкг/г), при этом концентрации ривуларина составили 11 мкг/г и 15 мкг/г соответственно. Анализы цитотоксичности выявили значительное снижение жизнеспособности клеток MCF-7: гелиотрин (75% – 29%), H. crispum (85% – 48%), H. curassavicum (88% – 49%) и доксорубицин (74% – 25%). Значения IC50 составили 74,5 мкг/мл (гелиотрин), 81,87 мкг/мл (H. crispum), 64,17 мкг/мл (H. curassavicum) и 103 мкг/мл (доксорубицин).
Выводы. Как H. crispum, так и H. curassavicum проявили цитотоксическую активность в отношении клеток MCF-7. Эти результаты подтверждают потенциал видов

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Heliotropium в качестве источников биологически активных соединений для разработки противораковых препаратов.
Ключевые слова: противораковая активность, ГХ-МС, H. crispum, H. curassavicum, ВЭЖХ

■ INTRODUCTION

The Boraginaceae family is a widespread angiosperm family including 110 genera and 1,600 species, predominantly found in temperate regions, particularly in the Mediterranean region [1]. Heliotropium, Arnebia, Cordia, Martensia and Trichodesma represent the important genera within the family [2]. The genus Heliotropium is one of the largest genera within its family, encompassing 247 approved species (POWO, 2022) [3, 4]. Over 18 species documented in Iraq by Abbas (1991), the two species H. crispum and H. curassavicum are distributed as halophytic succulent perennial annual herb or shrub. Heliotropium curassavicum L. is a species recently recorded for the first time in Iraq, Basrah Province [5]. The new recording of H. curassavicum is a notable enhancement to the country's flora, broadening the recognized distribution of this species in the Middle East. Both species are considered as a relatively under-explored medicinal plant in Iraq that are known to contain PAs [6].

PAs are naturally occurring heterocyclic compounds of ester alkaloids that consist of a necine base moiety that is esterified with one or two necic acids. They exist as free necines, whether the necine base heliotridine or retronecine, or as a mixture of free bases and their corresponding N-oxides.

Plants of Heliotropium, significant medicinal plants, endured intensive investigation into the chemical composition. Several compounds, including flavonoids, PAs, phenols, and terpenoids have been obtained and characterized. Both H. crispum and H. curassavicum are distinguished by abundant PAs, which have antioxidant, anticancer, antidiabetic and antimicrobial effects [7–9]. The phytopharmaceutical field has been exploring pyrrolizidine alkaloids in botanical extracts for nearly three decades [10].

Various Heliotropium extracts shown notable anticancer efficacy in different experimental tumor lines. 7-angeloyl heliotrine and retronecine isolated from H. subulatum demonstrated inhibitory action against Sarcoma 180 [11].

■ MATERIALS AND METHODS

Plant Materials

The whole plants of H. crispum and H. curassavicum were collected during full flowering (April – November 2023) in Basra province, from the Airport Way and Al-Seiba, respectively. Authenticated by Dr. Ula Almosawi, a specialist in plant taxonomy in College of Pharmacy, University of Basrah. The plants were washed, air-dried under shade, and mechanically grinded for further analysis of medicinal properties and phytoconstituent screening.

Extraction Methods

100 g of each plant species was macerated in 1L of 70% methanol for 5 days. The crude methanolic extract was filtered, concentrated, and dried to obtain a dry powder. The dried

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

extract was then dissolved in distilled water and partitioned with n-hexane, chloroform, and ethyl acetate, resulting in four fractions:

- n-hexane fraction;
- Chloroform fraction;
- Ethyl acetate fraction;
- Aqueous layer.

The fractions were stored in sealed containers in the refrigerator for further use.

Preliminary Phytochemical Analysis by Chemical Tests

A. Dragendroff's test: adding 1 ml of extract and a few drops of Dragendorff's reagent were added. The formation of a brown precipitate shows the existence of alkaloids.
B. Wagner's test: the addition of 1 ml of extract and two drops of Wagner's reagent results in the production of a reddish-brown precipitate, indicating the abundance of alkaloids.
C. Mayer's test: through adding 1 ml of extract was treated with a few drops of Mayer's reagent. The emergence of a white-creamy precipitate suggests that the alkaloids are present [12].

Chromatographic Analysis

Gas Chromatography – Mass Spectrometry (GC-MS) Technique

The GC-MS analysis was performed using an Agilent Technologies 7890B GC instrument coupled with a 5977A MSD. The analysis utilized an HP-5MS UI column with a temperature program starting at 40 °C for 5 minutes, increasing to 300 °C at 8 °C/min. The carrier gas flow rate was 1 ml/min, and the injection temperature was 290 °C [13].

Instrument Parameters:

- Ion source temperature: 230 °C.
- Mass range: 44–750 m/z.
- Scan speed: 1562 (N2).

Compound identification was confirmed using the Wiley and NIST 2014 and 2020 Library database, based on retention indices, molecular ions, and mass spectrometry fragmentation patterns.

High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Technique

Conditions:

- Instrument: Shimadzu preparative HPLC system.
- Column: ODS C18 (250×4.6 mm, 5 µm particle size).
- Mobile phase: 0.01M phosphate buffer (pH 6.2) and acetonitrile (75 : 25 v/v).
- Detection: UV detector at λ 220 nm.
- Flow rate: 1.0 mL/min.
- Temperature: 30 °C.
- Injection volume: 0.1 mL.

Standard Preparation

- Reference standards: Heliotrine and rivularine (purity ≥ 98.0%).
- Stock solutions: 1.0 mg/mL in methanol.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Quantification:

- Peak areas of standards compared to samples at same retention times (Table 1).

Table 1
The analysis of standard PAs concerning concentration, retention time and area

Seq.	PAs	Reten. Time [min]	Area	Conc. µg/ml
1	Heliotrine	3.25	3215.90	10
2	Rivularine	4.98	5821.08	10

Cytotoxicity Assessment by MTT Assay

This in vitro approach was employed to explore the possible cytotoxic potential of three samples including: the plant extracts of H. crispum and H. curassavicum and the isolated heliotrine on (MCF-7) tumer cell line and (HdFn) normal cell line.

Cell Line and Culture Maintenance

The Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7) breast carcinoma cells and human dermal fibroblast (HDFn) celll lines from the Biotechnology Research Center at Al-Nahrain University were cultured in RPMI-1640 media with 10% heat-inactivated fetal bovine serum, 2-mM L-glutamine, 20-mM HEPES, 100 U/mL penicillin, and 100 µg/mL streptomycin. Cells were incubated at 37 °C with 5% CO_2 until reaching 90% confluency, then subcultured using 3 mL of 50 mg/mL trypsin [14].

MTT Protocol

MCF-7 cells (1×10^4 – 1×10^6 cells/mL) were seeded in 96-well plates (200 µL/well), incubated for 24 hours at 37 °C with 5% CO_2, and then treated with two-fold serial dilutions (25–400 µg/mL) of H. crispum, H. curassavicum, heliotrine, and standard drug doxorubicin. Controls received serum-free media. After 24 hours, MTT solution was added, and cells were incubated for 4 hours. Formazan crystals were solubilized with DMSO, and absorbance was measured at 575 nm using an ELISA reader. The mean OD with SD have been calculated for each set of repetitions, yielding a comprehensive analysis of the results collected IC_{50} values were calculated using GraphPad Prism 10 Software from La Jolla, Ca, USA.

RESULTS

Extraction

The use of methanolic maceration as an extraction method yielded 2.425 mg of H. crispum and 2.656 mg of H. curassavicum from crude extract.

Phytochemical Screening

The results for the tested plants samples are shown in Table 2.

Table 2
Results of Dragendorff's and Wagner's Reagent

Sample ID	Plant species	Dragendorff's test	Wagner's test	Mayer's test
Sample 1	H. crispum	+	+	+
Sample 2	H. crispum	+/–	–	–
Sample 3	H. crispum	–	–	–

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

End of Table 2

Sample 4	H. crispum	–	–	–
Sample ID	**Plant species**	**Dragendorff's test**	**Wagner's test**	**Mayer's test**
Sample 5	H. crispum	+	+	+
Sample 6	H. curassavicum	+	+	+
Sample 7	H. curassavicum	+/–	–	–
Sample 8	H. curassavicum	–	–	–
Sample 9	H. curassavicum	–	–	–
Sample 10	H. curassavicum	+	+	+

Notes: sample1 and 6 = crude extract, sample2 and 7 = chloroform fraction, sample3 and 8 = ethyl acetate fraction, sample 4 and 9 = n-hexane fraction, sample 5 and 10 = final aqueous fraction; H. crispum and H. curassavicum, respectively.

Chromatographic Analysis

Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC–MS) Analysis

Mass spectra in Fig. 1 highlight unique peaks for each PA, with retention times, m/z ratios, and peak areas summarized in Table 3, offering a detailed overview of PA content.

Table 3
Pyrrolizidine alkaloids identified in methanolic extract of H. crispum and H. curassavicum by GC-MS

Heliotropium species	Rt (min.)	Area	Area (%)	Chemical formula	PA type
H. crispum	29.1306	1833832	0.1444	C16H23NO6	Monocrotalin
	25.9882	40863909	3.218	C17H27NO6	3'-Acetyllycospamine
	25.0602	9962317	0.785	C15H25NO5	Echinatine
	24.9746	299787942	23.608	C16H27NO5	Heliotrine
	23.8480	3790661	0.299	C13H19NO3	Rivularine
	23.3829	52704242	4.159	C15H27NO5	Trachelanthine
	18.4349	40402971	3.182	C8H13NO2	Heliotridine
	15.9197	8442868	0.665	C8H13NO2	Trachelanthamidine
H. curassavicum	29.1186	732035	0.1448	C16H23NO6	Monocrotalin
	25.9145	5248242	1.038	C17H27NO6	3'-Acetyllycospamine
	25.0070	914685	0.180	C15H25NO5	Echinatine
	24.8377	57391140	11.354	C16H27NO5	Heliotrine
	23.7428	427864	0.085	C13H19NO3	Rivularine
	23.4932	19788437	3.915	C15H27NO5	Trachelanthine
	18.1725	9471659	1.874	C8H13NO2	Heliotridine
	15.7616	2328243	0.164	C8H13NO2	Trachelanthamidine

Table 4
HPLC detection for Heliotrine and Rivularine in methanolic extract of H. crispum and H. curassavicum

PA standard / H. species	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]
Heliotrine st.	3.25	3215.90	688.95	100	100
Rivularine st.	4.98	5821.08	510.47	100	100
H. crispum	3.27	875654.08	600.12	25.00	25.00
	4.99	455987.45	400.25	20.00	20.00
H. curassavicum	3.20	985160.24	784.15	27.00	27.00
	4.90	324115.70	574.32	19.00	19.00

Table 5
The concentration of heliotrine and rivularine in H. crispum and H. curassavicum

Heliotropium	Heliotrine conc. (µg/g)	Rivularine conc. (µg/g)
H. crispum	54	15
H. curassavicum	61	11

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

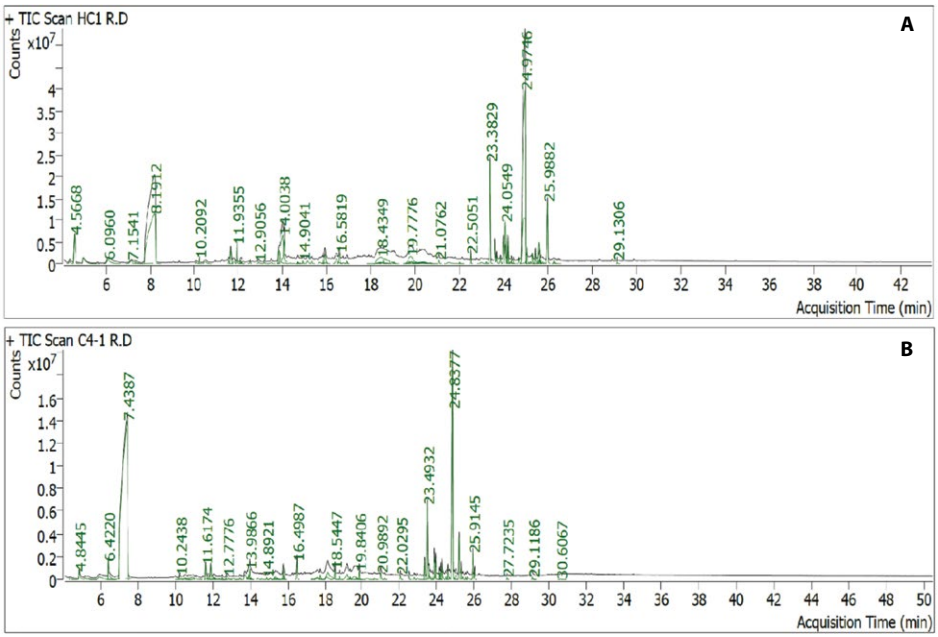


Fig. 1. GC-MS spectra of the methanolic extract of (A) H. crispum (B) H. curassavicum

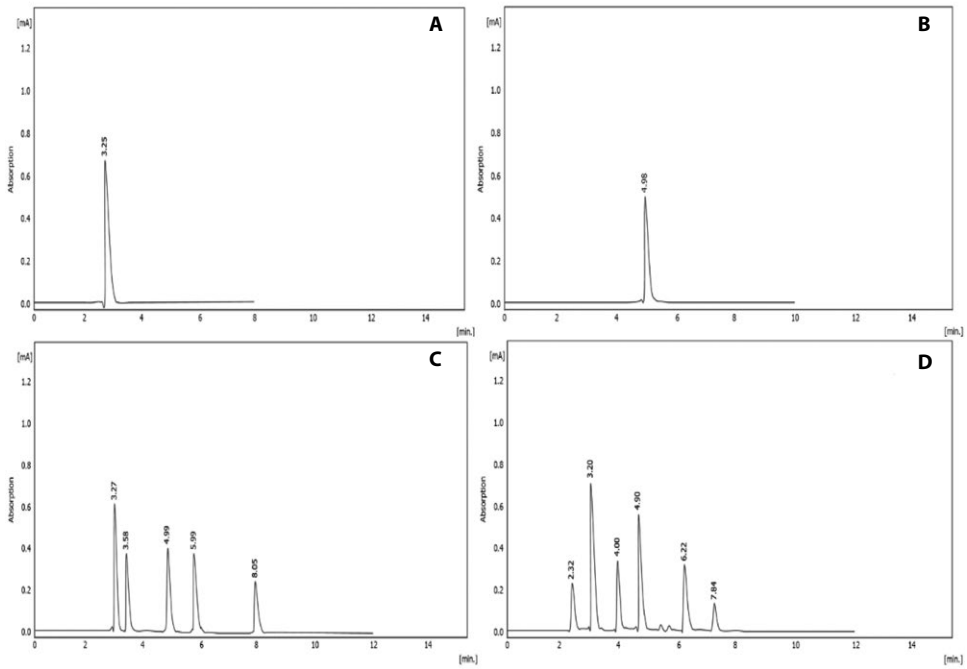
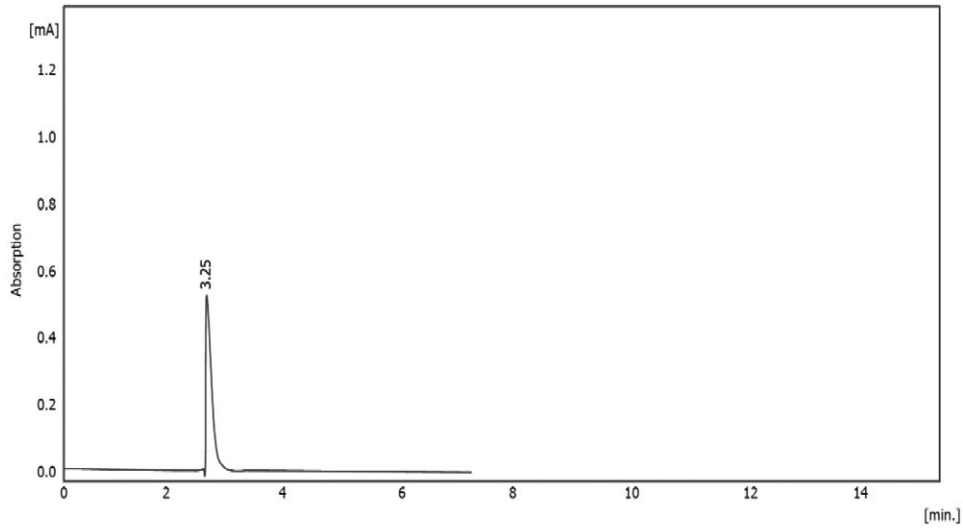


Fig. 2. Preparative HPLC for (A) Heliotrine standard, (B) Rivularine standard (C) H. crispum extract (D) H. curassavicum extract

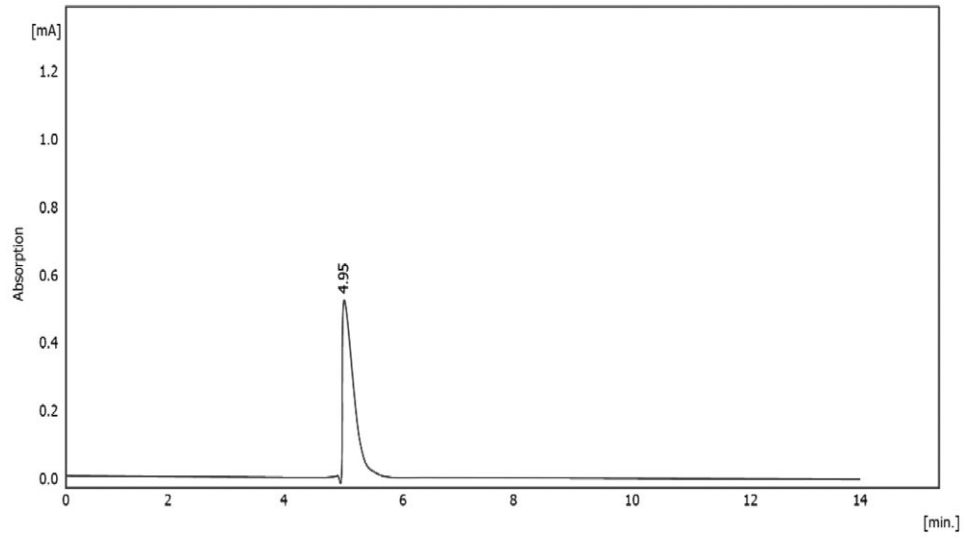
НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ



Result chromatography Table (Uncal - F:\ heliotrine isolation)

No	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	3.25	845.90	580.44	100.00	100.00	0.20	
	Total	845.90	580.44	100.00	100.00		

Fig. 3. Preparative HPLC for Isolated heliotrine



Result chromatography Table (Uncal - F:\ rivularine isolation)

No	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Compound Name
1	4.95	669.25	591.10	100.00	100.00	0.20	
	Total	669.25	591.10	100.00	100.00		

Fig. 4. Preparative HPLC for Isolated rivularine

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analysis

The identities of the analytes were confirmed by comparing retention times with authenticated standards. Fig. 2 shows distinct peaks for heliotrine and rivularine in both plant extracts, while Table 4 presents their retention times, areas, and heights, providing qualitative and quantitative data.

Assessments of Cytotoxicity by MTT Assay

MCF-7 cells viability decreased dose-dependently (25–400 µg/mL), with heliotrine showing the strongest cytotoxicity (29% viability), followed by H. crispum (48%) and H. curassavicum (49%), compared to doxorubicin (25%) (Fig. 3, 4). IC_{50} and selectivity index (SI) values are shown in (Table 6).

Table 6
IC_{50} for MCF-7 and HdFn cell lines with SI by MTT Assay

Compound	HdFn IC_{50} µg/ml	MCF-7 IC_{50} µg/ml	SI
Heliotrine	130.9	74.5	1.75
H. crispum extract	134.5	81.87	1.64
H. curassavicum extract	182.5	64.17	2.84
Doxorubicine	120.7	103.0	1.17

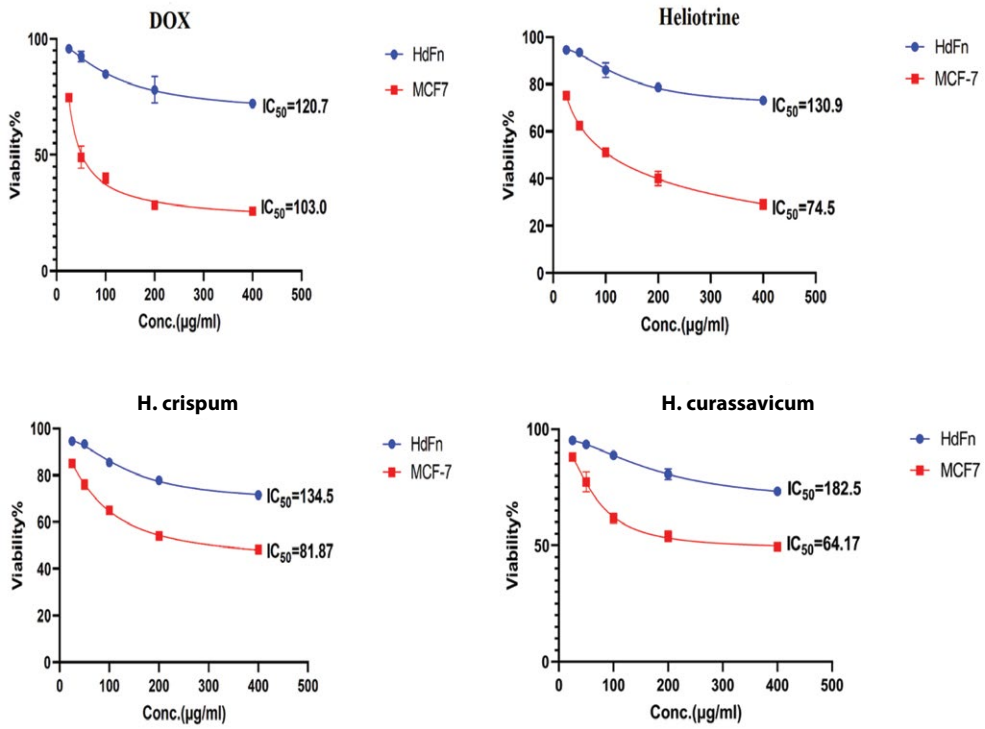


Fig. 5. In vitro cytotoxicity on MCF-7 and HdFn cell lines measured by MTT assay

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

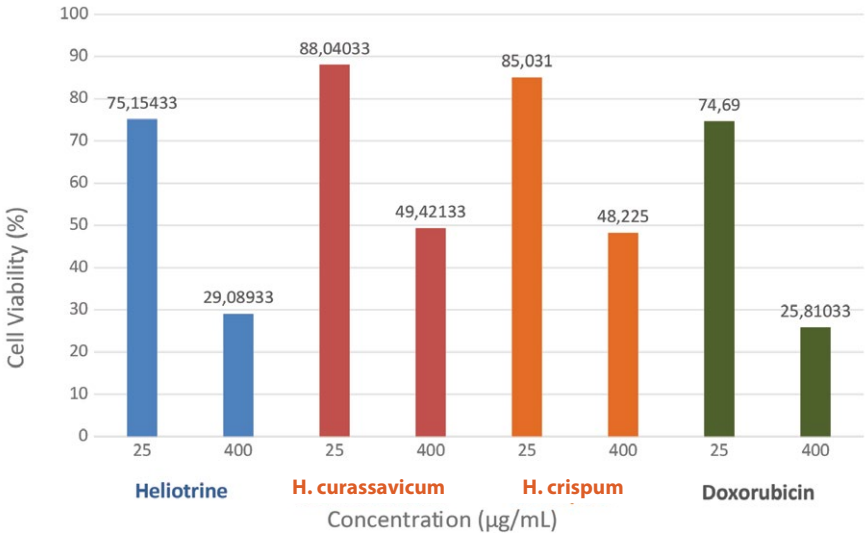


Fig. 6. Inhibition of MCF-7 cells

■ DISCUSSION

Extraction

The extraction conditions and solvent type significantly affect the quantity and quality of pyrrolizidine alkaloids (PAs). Since PAs, including their N-oxides, are more soluble in polar solvents [15], 70% methanol was used for extraction. To avoid reduced yields from increased temperatures [16] therefore, maceration at room temperature was employed. The darker color of the extract indicates a concentrated yield [17]. As a long-time method for extraction, maceration for 5 days, with continuous agitation to increase the level of tertiary bases of PAs detected in the extract [18].

Phytochemical Screening

This study aimed to identify pyrrolizidine alkaloids in polar and non-polar fractions of two Heliotropium species. Color changes or precipitate formation after reacting with specific reagents confirmed the presence of the analyzed compounds, as shown in Table 2. Both H. crispum and H. curassavicum tested positive for alkaloids in the crude methanolic extracts and final aqueous fractions (samples 1, 5, 6, and 10) using Dragendorff's, Wagner's, and Mayer's tests. Other fractions showed weak positive or negative results, suggesting that alkaloids were either absent or present in undetectable amounts in the nonpolar to moderately polar solvent fractions. Polar solvent maceration resulted in greater diversity of secondary metabolites, with aqueous fractions showing the highest PA content compared to other fractions [15]. This suggests that the alkaloids in these species are more water-soluble, making the aqueous fraction more concentrated. The method also serves as an effective purification technique for alkaloids, enhancing their detectability [19]. The polar aquous fractions of each plant extract exhibited the greatest diversity in content of PAs relative to the other fractions.

Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC–MS) Analysis

The analysis identified eight pyrrolizidine alkaloids in H. crispum and H. curassavicum, including heliotrine, rivularine, and echinatine. The use of polar solvents for extraction resulted in a greater diversity of secondary metabolites, as indicated by GC-MS results. Eight pyrrolizidine alkaloids were identified in both plant extracts, while fewer or none were found in the less or non-polar fractions. The polar solvent exhibited the highest diversity of PA content compared to other fractions [15]. The GC-MS results showed only PAs, with no PA N-oxides detected, possibly due to their chemical nature, which makes them non-volatile and undetectable via gas chromatography [16].

High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Analysis

According to GC-MS results, supported by NIST data, were validated using ≥98% pure heliotrine and rivularine standards in HPLC to confirm identity and quantify PAs in H. crispum and H. curassavicum. Preparative HPLC enabled effective separation despite challenges like isomer co-elution and similar fragmentation patterns in PA identification [16, 20]. The quantitative assessment demonstrated notable disparities in the quantities of heliotrine and rivularine between the two species, where heliotrine showed the highest concentration: 61 µg/g in H. curassavicum and 54 µg/g in H. crispum compared to rivularine concentrations which exhibit lower concentration: 11 µg/g in H. curassavicum and 15 µg/g in H. crispum (Table 5). HPLC technique is well suited for the separation, identification and quantification of PAs and related N-oxides due to several advantages, including efficient separation, the ability to identify an extensive variety of compounds, and straightforward sample preparation. Furthermore, the utilization of standard PAs yields defined outcomes. Quantitative analysis revealed higher heliotrine levels than rivularine in both species, with H. curassavicum containing the most (61 µg/g). HPLC proved effective for separating and quantifying PAs due to several advantages, including efficient separation, the ability to identify an extensive variety of compounds, and straightforward sample preparation. Furthermore, the utilization of standard PAs yields defined outcomes [10, 21].

The first recorded incidence of H. curassavicum in Iraq is a remarkable finding, highlighting the possibility for undiscovered plant diversity within the nation. The discovery and documentation of a novel plant species is a crucial aspect of botanical research as it enhances the overall comprehensive inventory of country's flora [5]. Heliotrine was identified as the major PA in both species studied, aligning with findings in 11 of 20 Heliotropium species. Its highest levels appeared in the inflorescences of H. lasiocarpium and H. suaveolens, observed by Yaseen AL-Shekhany [22] who we agree with in our result, suggesting it is the main PA produced by these plants. The higher heliotrine level in H. curassavicum may reflect a more active biosynthetic pathway, influenced by the presence of both saturated and unsaturated PAs. These differences in PAs content could affect each species' therapeutic potential and toxicity [23, 24]. Isolation of heliotrine (Fig. 5) and rivularine (Fig. 6) by P-HPLC; demonstrates well-isolated and symmetrical peaks for each one. The raised peak area and height confirm a significant presence of these PAs in the analyzed samples, with rivularine exhibiting a slightly smaller area than heliotrine.

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Assessments of Cytotoxicity by MTT Assay

For ages, plants have been utilized in cancer treatment, with about 3000 species recognized for their anticancer properties. Several anticancer medications are derived from plant-based chemicals [25]. The MTT assay evaluated the in vitro cytotoxic effects of heliotrine, H. crispum, and H. curassavicum extracts on MCF-7 and HdFn cells, with doxorubicin as a reference. All tested samples showed cytotoxicity against MCF-7 cells with varying selectivity, where H. curassavicum had the highest selectivity (SI=2.84), while heliotrine was the most potent. HdFn cells maintained higher viability, indicating a potentially safer therapeutic window.

Heliotropium species exhibit anticancer activity through different mechanisms. The PI3K/Akt/mTORC1 system is crucial in malignant growth, apoptosis suppression, metastasis and therapeutic resistance [26]. GSK-3β, regulated by this pathway, influences breast cancer cell response to treatment [27]. Activation of the WNT/β-catenin pathway supports cancer stem cell survival and tumor recurrence [28]. Investigations have shown H. bacciferum extract inhibited MCF-7 cell proliferation in a dose-dependent manner. Molecular docking revealed strong binding of heliotrine to Wnt2, GSK3β, and β-catenin, suggesting it may disrupt metastasis-related signaling and block epithelial-mesenchymal transition, highlighting its potential anticancer mechanism [29]. Cytotoxicity assay of H. curassavicum extract has been conducted on MDA-MB-231 (human breast cancer cells), exhibiting varying levels of cytotoxic and showing a dose-dependent decrease in cell viability against breast cancer cells [30].

As shown heliotrine has demonstrated potential anticancer activity by different mechanisms, so our findings agree with these litreture.

■ CONCLUSION

This is the first report from Iraq identifying various PAs in methanolic extracts of H. crispum and H. curassavicum, revealing their anticancer activities. The high heliotrine content suggests effective extraction and supports its use as a chemotaxonomic marker for Heliotropium. The in vitro investigations provide substantial evidence that these species exhibit anticancer activity, suggesting their potential as a value-added component for functional applications. It considered the first comprehensive study in Iraq for the newly recorded H. curassavicum. Future research should involve additional screening of the plants from this tribe for quantitative analysis and identification of novel PAs.

■ REFERENCES

1. Ahmad L, He Y, Semotiuk AJ, et al. Survey of pyrrolizidine alkaloids in the tribe Lithospermeae (Boraginaceae) from Pan-Himalaya and their chemotaxonomic significance. *Biochemical systematics and ecology.* 2018 Dec 1;81:49–57.
2. Nazaire M, Hufford L. A broad phylogenetic analysis of Boraginaceae: implications for the relationships of Mertensia. *Systematic Botany*. 2012 Sep 1;37(3):758–83.
3. Diane N, Förther H, Hilger HH. A systematic analysis of Heliotropium, Tournefortia, and allied taxa of the Heliotropiaceae (Boraginales) based on ITS1 sequences and morphological data. *American Journal of Botany.* 2002 Feb;89(2):287–95.
4. Mabberley DJ. Mabberley's plant-book: a portable dictionary of plants, their classification and uses. 2017.
5. Al-Rudainy YT, Al-Mayah AA. Heliotropium curassavicum l, 1753 (boraginaceae): a new record for flora of Iraq. *Bulletin of the Iraq Natural History Museum* (P-ISSN: 1017-8678, E-ISSN: 2311-9799). 2024 Jun 20;18(1):1–6.
6. Arshad A, Ahemad S, Saleem H, et al. RP-UHPLC-MS chemical profiling, biological and in silico docking studies to unravel the therapeutic potential of Heliotropium crispum Desf. as a Novel Source of Neuroprotective Bioactive Compounds. *Biomolecules*. 2021 Jan 4;11(1):53.
7. Arshad MA, Ahmad SA, Khurshid UM, Pervaiz IR. Studies on the antioxidant and xanthine oxidase inhibition potential of Heliotropium crispum. *Acta Pol. Pharm.* 2018 Jan 1;75:41–4.

8. Shahbaz A, Abbasi BA, Iqbal J, et al. Chemical composition of Gastrocotyle hispida (Forssk.) bunge and Heliotropium crispum Desf. and evaluation of their multiple in vitro biological potentials. *Saudi journal of biological sciences.* 2021 Nov 1;28(11):6086–96.
9. Suthar R, Solanki HA. Phytochemical screening of halophytic plant Cressa cretica L. *Life sciences leaflets.* 2021 Apr 1;134.
10. Kopp T, Abdel-Tawab M, Mizaikoff B. Extracting and analyzing pyrrolizidine alkaloids in medicinal plants: A review. *Toxins.* 2020 May 13;12(5):320.
11. Singh B, Sahu PM, Jain SC, Singh S. Antineoplastic and antiviral screening of pyrrolizidine alkaloids from Heliotropium subulatum. *Pharmaceutical biology*. 2002 Jan 1;40(8):581–6.
12. Dube N, van Heerden FR, Zachariades C, et al. First record of pyrrolizidine alkaloids in the southern African biotype of Chromolaena odorata (Asteraceae). *South African Journal of Botany*. 2021 Jul 1;139:19–25.
13. Kovats VE. Gas-chromatographische charakterisierung organischer verbindungen. Teil 1: retentionsindices aliphatischer halogenide, alkohole, aldehyde und ketone. *Helvetica chimica acta.* 1958;41(7):1915–32.
14. Mahmood RI, Abbass AK, Al-Saffar AZ, Al-Obaidi JR. An in vitro cytotoxicity of a novel pH-Sensitive lectin loaded-cockle shell-derived calcium carbonate nanoparticles against MCF-7 breast tumour cell. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021 Feb 1;61:102230.
15. Yusnawan E. The effectiveness of polar and non polar fractions of Ageratum conyzoides l. to control peanut rust disease and phytochemical screenings of secondary metabolites. *Jurnal Hama dan Penyakit Tumbuhan Tropika.* 2013;13(2):159–66.
16. Al-Subaie SF, Alowaifeer AM, Mohamed ME. Pyrrolizidine alkaloid extraction and analysis: Recent updates. *Foods.* 2022 Nov 30;11(23):3873.
17. Chmit MS, Wahrig B, Beuerle T. Quantitative and qualitative analysis of pyrrolizidine alkaloids in liqueurs, elixirs and herbal juices. *Fitoterapia.* 2019 Jul 1;136:104172.
18. Mroczek T, Widelski J, Glowniak K. Optimization of extraction of pyrrolizidine alkaloids from plant material. *Chemia analityczna.* 2006 Jan 1;51(4):567.
19. Beuerle T, Benford D, Brimer L, et al. Scientific opinion on pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA Journal*. 2011 Nov;9(11):1–34.
20. Avula B, Sagi S, Wang YH, et al. Characterization and screening of pyrrolizidine alkaloids and N-oxides from botanicals and dietary supplements using UHPLC-high resolution mass spectrometry. *Food chemistry.* 2015 Jul 1;178:136–48.
21. Carpinelli de Jesus M, Hungerford NL, Carter SJ, et al. Pyrrolizidine alkaloids of blue heliotrope (Heliotropium amplexicaule) and their presence in Australian honey. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2019 May 30;67(28):7995–8006.
22. AL-Shekhany YN, AL-Khesraji TO. Alkaloid and glycoside contents and antioxidant activity of two Heliotropium species (Boraginaceae) from Kurdistan Region-Northern Iraq. *Garmian University Online Journal.* 2012;2:963–79.
23. Birecka H, Frohlich MW, Hull L, Chaskes MJ. Pyrrolizidine alkaloids of Heliotropium from Mexico and adjacent USA. *Phytochemistry.* 1980 Jan 1;19(3):421–6.
24. Dreger M, Stanisławska M, Krajewska-Patan A, et al. Pyrrolizidine alkaloids – chemistry, biosynthesis, pathway, toxicity, safety and perspectives of medicinal usage. *Herba Pol.* 2009;55(4):127–47.
25. Asma ST, Bashir K, Ayyaz A, et al. Natural products/bioactive compounds as a source of anticancer drugs. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6203.
26. Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti MT, et al. The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: An updated review. *Cancers.* 2021 Aug 5;13(16):3949.
27. McCubrey JA, Steelman LS, Bertrand FE, et al. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer. *Oncotarget.* 2014 May 28;5(10):2881.
28. Pandey P, Khan F, Seifeldin SA, et al. Targeting Wnt/β-catenin pathway by flavonoids: implication for cancer therapeutics. *Nutrients*. 2023 Apr 26;15(9):2088.
29. Gauranga R, Suresh V, Selvamani M, et al. Anti-metastatic Effect of Heliotropium bacciferum on MCF-7 Human Breast Cancer Cell Line. *Cureus*. 2024 Apr 24;16(4).
30. Abutaha N, Alghamdi R, Alshahrani O, Al-Wadaan M. Heliotropium curassavicum extract: Potential therapeutic agent for liver cancer through cytotoxicity, apoptosis, and molecular docking analysis. *Arabian Journal of Chemistry.* 2024 Oct 1;17(10):105986.

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.006

Курченков А.Н.✉, Курчин В.П., Демидчик Е.Ю., Стефанович Ж.А.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Низкодозная компьютерная томография в скрининге рака легкого

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Курченков А.Н. – замысел, анализ и интерпретация литературных данных, подготовка статьи; Курчин В.П. – подготовка статьи, ее критический пересмотр, редактирование, окончательное одобрение для публикации; Демидчик Е.Ю. – критический пересмотр статьи, редактирование, окончательное одобрение для публикации; Стефанович Ж.А. – критический пересмотр статьи, редактирование, окончательное одобрение для публикации.

Подана: 18.06.2025
Принята: 12.08.2025
Контакты: akurchenkov@mail.ru

Резюме

В статье представлен анализ результатов опубликованных исследований по скринингу рака легкого (СРЛ) начиная с 60-х годов XX века. В настоящее время низкодозная компьютерная томография (НДКТ) является основным скрининговым тестом, эффективность которого интенсивно изучается в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ). Только в двух РКИ NLST (США) и NELSON (Нидерланды) было доказано снижение смертности от рака легкого при применении СРЛ, мощность других РКИ недостаточна для доказательства эффективности СРЛ с применением НДКТ. Обсуждаются различные аспекты СРЛ: терминология патологических изменений на НДКТ, методы проведения НДКТ, негативные эффекты скрининга, стоимость, обоснованность рекомендаций по проведению, перспективы использования искусственного интеллекта и биомаркеров.
Ключевые слова: рак легкого, скрининг рака легкого, низкодозная компьютерная томография, ранняя диагностика рака легкого

Kurchankou A. ✉, Kurchin V., Dziamidchyk E., Stefanovich Zh.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Low Dose Computed Tomography in Lung Cancer Screening Review

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Kurchankou A. – concept, analysis and interpretation of literary data, preparation of the article; Kurchin V. – preparation of the article, its critical revision, editing, final approval for publication; Dziamidchyk E. – critical revision of the article, editing, final approval for publication; Stefanovich Zh. – critical revision of the article, editing, final approval for publication.

Submitted: 18.06.2025
Accepted: 12.08.2025
Contacts: akurchenkov@mail.ru

Abstract

Lung cancer is the number one cause of cancer-related deaths of men in the world during the last 30 years after data of Globocan. There are many studies on lung cancer screening in the world. Only two research NLST (USA) and NELSON (Netherlands) showed a decline in mortality from this disease. Other studies lacked power, or the criteria were being not precise, or did not have enough follow up, or were problems in organizing study. Lung cancer screening with low dose computed tomography increases patient share lung cancer stage migration in I–II stages, however in addition to the benefits, has side effects. There are false positive and false negative results, latent lung cancer hyperdiagnosis, complications associated with invasive procedures, increase in radioinduced cancer risk despite low dose of radiation, development of anxiety after screening, depression and in some cases acute conditions after the screening results. In screening low dose computed tomography another gastrointestinal or cardiovascular disease can be detected. That would require additional surveys and increased costs. Smoking cessation in lung cancer screening is an added benefit for better results. It is necessary to unify the reporting in the description and conclusion of screening studies for the subsequent analysis of the data. Current research on tumor biomarkers and genetic testing will help in the future with individual prediction of the development of lung cancer.
Keywords: lung cancer, cancer screening lung, low dose computed tomography, early detection of lung cancer

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным GLOBOCAN 2022, рак легкого (РЛ) занимает первое место в мире среди мужчин и второе место среди женщин в структуре смертности от онкологических заболеваний. Стандартизованные показатели (World) заболеваемости и смертности при РЛ составили 22,4 и 18,0 на 100 000 мужского населения и 14,6, и 11,2 – женского населения [1]. Стандартизованная по возрасту скорректированная 5-летняя выживаемость в большинстве стран составляет 10–20% [1]. Прогноз определяется анатомической распространенностью опухоли или стадией процесса. Даже после радикальной операции по поводу немелкоклеточного рака легкого общая 5-летняя выживаемость прогрессивно снижается с 90% при IA1 стадии до 15% при IIIC стадии [2].

Заболеваемость РЛ в Беларуси имеет свою особенность: высокий показатель заболеваемости (стандарт World) у мужчин (45,8 на 100 000 мужского населения) и низкий – у женщин (6,4 на 100 000 женского населения) [3]. По этому показателю у мужчин Беларусь занимает 14-е место в мире, в то время как по заболеваемости женщин страна находится на 73-й строчке рейтинга. Если принимать во внимание показатель заболеваемости для обоих полов, то Беларусь занимает 50-е место [4].

По данным Белорусского канцер-регистра, РЛ I–II стадии диагностируется только у 29,5% пациентов с впервые установленным диагнозом, причем за последние 25 лет ситуация не имеет тенденции к улучшению. Скорректированная 5-летняя выживаемость при РЛ (все стадии) составляет 19,0%, в то время как при I–II стадии этот показатель возрастает до 49,6% [3].

Таким образом, смертность от РЛ существенно ниже на ранних стадиях, когда возможно радикальное удаление опухоли. Как и при некоторых других опухолях, эта закономерность привела к очевидной гипотезе, лежащей в основе скрининга: выявить опухоль как можно раньше на временной шкале ее естественного развития до появления клинических симптомов. Соответственно, отдаленные результаты радикального лечения таких опухолей на ранней стадии существенно лучше, что в конечном итоге должно приводить к снижению смертности от РЛ.

Однако на пути реализации этой понятной идеи возникает много подводных камней. И в первую очередь для эффективного скрининга необходим тест или инструмент, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью. Только с появлением низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) органов грудной клетки появилась перспектива успешного применения скрининга для снижения смертности от РЛ [5].

Несмотря на очевидную важность проблемы снижения смертности от РЛ, занимающего первую строчку в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире, количество публикаций по профилактике и скринингу рака легкого (СРЛ) занимает лишь 7-е место среди других злокачественных опухолей [6].

Цель исследования – обобщить важные результаты скрининга РЛ с применением НДКТ и оценить перспективу метода на популяционном уровне с позиции доказательной медицины.

■ ИСТОРИЯ СКРИНИНГА РАКА ЛЕГКОГО

Основные принципы скрининга были сформулированы более 50 лет назад. Скрининг – это не просто использование скринингового теста, а целая стратегия. Ее осуществление требует больших материальных затрат, соответствующего материального обеспечения и квалифицированных кадров. Ведь нужно выделить целевую популяцию, провести в ней скрининг, обеспечить квалифицированное дообследование и лечение. Решение о внедрении скрининга на популяционном уровне, помимо экономической стороны вопроса, должно опираться на доказательные данные о способности скрининга предотвращать смерти от болезни с учетом возможных негативных последствий от самого скрининга [5].

В ранние исследования по скринингу РЛ, оценивающие роль рентгенографии грудной клетки (РГК) и цитологии мокроты в качестве инструментов скрининга, в 1960–80-е годы [7–12] было вовлечено более 86 000 обследуемых. При скрининге выявлялось в 1,5 раза больше пациентов с РЛ, чем в контрольных группах,

резектабельность повысилась с 26% до 40%. Однако половину случаев РЛ при скрининге составляли пациенты с III–IV стадиями. В итоге не удалось показать снижение смертности от РЛ в группе скрининга по сравнению с контролем.

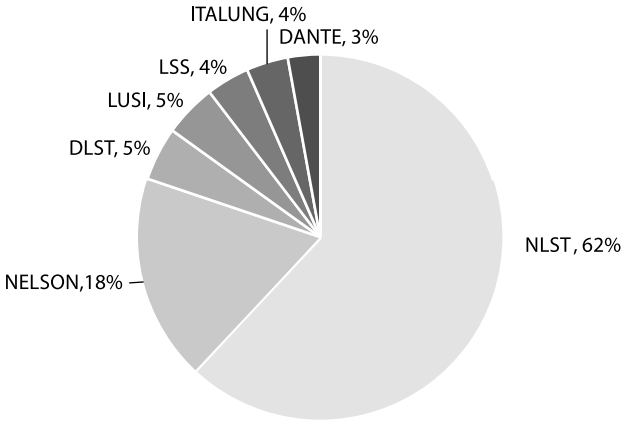
Одна из причин отрицательного результата кроется в недостаточной статистической мощности проведенных исследований. Анализ показал, что для получения статистически значимого результата с учетом определенных условий (снижение смертности на 25% при статистической мощности 80%) при СРЛ необходимо включить в исследование 60 000 человек [13].

Другая причина заключается в неэффективности РГК в качестве инструмента скрининга, что было показано в испытании PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial). PLCO было рандомизированным контролируемым исследованием, в котором принял участие 154 901 американец в возрасте от 55 до 74 лет с 1993 по 2001 г. [11]. В группе скрининга (77 445 человек) в течение 4 лет проводилась ежегодная РГК, а в контрольной группе (77 456 человек) осуществлялось обычное медицинское обслуживание. Период наблюдения составил 13 лет вплоть до 2009 г. В исследуемой группе было зарегистрировано 1213 смертей от РЛ, в контрольной группе – 1230 (относительный риск смерти (ОР) составил 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87–1,22). Стадия и гистологические формы рака были подобны в обеих группах. Таким образом, ежегодный рентгенологический скрининг не привел к снижению смертности от РЛ.

В 1990-е гг. в качестве скринингового теста для выявления РЛ стала использоваться НДКТ. Она способна выявлять опухоль менее 1 см в легком и наблюдать изменение ее формы и размеров в динамике, не прибегая к инвазивным вмешательствам. Исследования эффективности НДКТ при скрининге показали, что этот метод выявлял в 3 раза больше образований малого размера в легких по сравнению с рентгенографией, при этом от 64% до 85% РЛ диагностировалось в первой стадии [14–18]. Однако невысокая статистическая мощность исследований не позволила установить снижение смертности от РЛ.

■ СКРИНИНГ РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ НДКТ

Первое свидетельство об эффективности скрининга в отношении снижения смертности от РЛ было получено в Национальном исследовании скрининга легких (National Lung Screening Trial, NLST), результаты которого были опубликованы в 2011 г. [16]. В исследовании участвовали 33 скрининговых центра. За период с 2002 по 2004 г. 53 454 человека были рандомизированы в группы скрининга с НДКТ (26 772 человека) и с РГК (26 733 человека). Обследования проводились ежегодно в течение 3 лет. Количество смертей в группах, в том числе от РЛ, регистрировалось за период с момента рандомизации до 15 января 2009 г. В группе с НДКТ умерли от РЛ 356 человек, а в группе РГК – 443. Относительное снижение смертности от РЛ при скрининге с НДКТ с медианой наблюдения 6,5 года составило 20% (p=0,004). Отмечалось также снижение смертности от любых причин на 6,7% (p=0,02) в группе скрининга. Для предотвращения одной смерти от РЛ необходимое количество НДКТ-исследований составило 320. В более поздней публикации [14] были приведены результаты для периода наблюдения, продленного до 31 декабря 2009 г. Относительное снижение смертности от РЛ составило 16% (ОР=0,84; 95% ДИ 0,75–0,95), смертности от всех причин – 6,4%, а необходимое количество НДКТ – 322. Смещение оценки ОР смерти



Структура РКИ в зависимости от количества участников
Structure of RCT depending on the number of participants

от РЛ при более продолжительном периоде наблюдения после завершения скрининга обусловлено отсутствием влияния скрининга на смертность в этом временном отрезке и соответствует одному из описанных теоретических сценариев наблюдения при скрининге [15].

Наиболее крупные исследования из этого списка – NLST (США) и NELSON (Нидерланды, Бельгия), которые включали 80% от числа включенных в скрининг участников (см. рисунок).

Эти исследования имели отличия в дизайне (табл. 1). В NLST (США) целевая популяция была старше и женщины составляли 41% от участников, предполагалась также более высокая интенсивность курения – среднее значение индекса пачка/лет составило 56 против 38 в NELSON. Если в американском исследовании интервал между раундами составлял 1 год, то в NELSON изучалась возможность увеличения интервала от 1 года до 2 и 2,5. Еще одним существенным отличием являлся способ оценки выявленных легочных узелков (ЛУ) в динамике: в NLST измерялся наибольший диаметр, в NELSON – объем, а по темпу роста определялось время удвоения опухоли [16].

Суррогатный критерий эффективности скрининга – сдвиг выявленных стадий рака в сторону более ранних – был примерно одинаковым: в NLST 70% приходилось на долю I–II стадий, а в NELSON – 67,9% (у мужчин). Кумулятивный относительный риск смерти от РЛ за 10-летний период наблюдения у мужчин в группе скрининга

Таблица 1
Основные отличия в дизайне исследований NLST и NELSON
Table 1
Major differences in study design between NLST and NELSON

РКИ	Возраст	Пол (м), %	Курение, пачка/лет	Кол-во раундов	Интервал, годы	Оценка ЛУ
NLST	55–74	59	≥30	3	1	Размер
NELSON	50–74	84	≥15	4	1–2–2,5	Объем

НА ПЕРВУЮ НА СЛЕДУЮЩУЮ НА ПРЕДЫДУЩУЮ К СОДЕРЖАНИЮ

с НДКТ составил 0,76 (p=0,01), а в небольшой подгруппе женщин – 0,67 (95% ДИ 0,38–1,14), однако снижение смертности у женщин было статистически незначимым [17]. Исходя из данных, представленных в статье, показатель смертности у мужчин с меньшим стажем курения составил 134. Таким образом, исследование NELSON продемонстрировало снижение смертности у мужчин с менее тяжелым анамнезом курения при снижении нижнего ограничительного возрастного порога по сравнению с NLST.

Вместе с тем в NELSON не было достигнуто снижения смертности от всех причин (ОР=1,01). Это объективный показатель для оценки эффективности скрининга, поскольку он свободен от ошибок, присущих показателю канцероспецифической смертности [18, 19]. Если рандомизация приводит к образованию групп участников, сбалансированных по возрасту и состоянию здоровья, то снижение канцероспецифической смертности должно приводить и к снижению смертности от всех причин. Конечно, последнее менее выражено и имеет более широкий доверительный интервал, затрудняющий получение статистической значимости различий. Тем не менее изменение этих показателей должно быть однонаправленным, если смерти, не явно связанные со скринингом, не были ошибочно отнесены в категорию смерти от других причин. В исследовании NELSON [16] в группе скрининга зарегистрировано 868 смертей против 860 в контрольной группе, хотя, принимая во внимание достигнутое снижение канцероспецифической смертности, смертей при скрининге должно быть меньше на 4,4% (на 38 смертей). Подобный сценарий описан Black et al. в разделе «Статистические соображения» статьи [20]. Сами исследователи NELSON не дают объяснения полученному результату. В табл. 2 представлены данные о риске смерти у пациентов, прошедших НДКТ, в сравнении с контрольной группой.

Результаты итальянского исследования MILD по скринингу РЛ были опубликованы в 2019 г. В этом исследовании 4099 участников, отвечающих критериям возраст 49–75, стаж курения до 20 лет, были рандомизированы в группы скрининга и наблюдения. Ежегодный скрининг проводился на протяжении 10 лет. Было достигнуто снижение относительного риска смерти от РЛ на 39% и общей смертности – на 20%. Ранее опубликованные 5-летние результаты этого исследования были неутешительны: не было выявлено влияния скрининга ни на смертность от РЛ, ни на общую смертность [21].

В процессе скрининга возникают побочные эффекты, которые могут снижать эффективность скрининга и приводить к нежелательным последствиям. К таким побочным явлениям относятся гипердиагностика (выявление клинически незначимого рака) и ложноположительные результаты, обусловленные недостаточной специфичностью НДКТ. По обобщенным данным, чувствительность и специфичность НДКТ при СРЛ составляют 0,97 (95% ДИ 0,94–0,98) и 0,87 (95% ДИ 0,82–0,91) [22].

Таблица 2
Относительный риск смерти (НДКТ/контроль) в РКИ NLST и NELSON
Table 2
Relative risk of death (LDCT/control) in the NLST and NELSON RCTs

РКИ	Рак легкого	Все причины
NLST	0,80 (p=0,004)	0,93 (p=0,02)
NELSON	0,76 (p=0,01)	1,01

В Республике Беларусь с 2019 по 2024 г. проведено исследование по СРЛ с применением НДКТ в группе риска развития РЛ. Мужчины (курильщики со стажем курения не менее 20 лет) в возрасте 50–70 лет заполняли анкету-опросник, при введении в базу данных которой автоматически на онлайн-калькуляторе (PLCOm2012) рассчитывался риск развития РЛ, и при превышении порогового значения 1,51% пациент включался в исследование. 2062 пациента прошли 3 раунда скрининговой НДКТ.

К гипердиагностике относится выявление рака, который при жизни пациента не вызовет клинических проявлений и, соответственно, не станет причиной смерти. Эта концепция подтверждается увеличением количества случаев раннего РЛ, выявляемых при скрининге, которое не компенсируется в последующем соответствующим ростом количества выявленных случаев РЛ в контрольной группе в процессе наблюдения. В обоих исследованиях NLST и NELSON отмечалось превышение выявленных случаев РЛ при скрининге по прошествии запланированного периода времени наблюдения, которое составило 119 и 40 наблюдений соответственно [17, 23]. Исследование с моделированием данных NLST оценило вероятность гипердиагностики как 18,5% (95% ДИ 5,4%–30,6%) [24]. В исследовании DLCT [25] в группе скрининга было выявлено на 43 случая РЛ больше, чем в контрольной группе, а частота гипердиагностики составила 67,2% (95% ДИ 37,1%–95,4%). В то же время в исследовании ITALUNG превышение выявленных случаев РЛ в группе скрининга в течение первых 5 лет было компенсировано к 6-му году увеличением заболеваемости РЛ в контрольной группе, что было расценено как отсутствие гипердиагностики [26]. Однако точная оценка частоты гипердиагностики затруднена вследствие различий в продолжительности периодов наблюдения и неполных данных об участниках из-за объективных причин.

Ложноположительными результатами являются такие заключения НДКТ, которые влекут дополнительное обследование и лечение, не приводящее к установлению диагноза РЛ. Доля ложноположительных результатов при СРЛ колеблется в широких пределах, что зависит от установленных размеров ЛУ в качестве положительного результата скрининга, требующего дообследования. Уменьшая это пороговое значение, можно увеличить чувствительность НДКТ, но при этом увеличится и частота ложноположительных заключений, и наоборот. В исследовании NLST размер ЛУ более 4 мм считался положительным результатом, приводящим к ложноположительным результатам в 96,2% при базовом скрининге (относительно положительных результатов) или 26,3% относительно всех базовых НДКТ [17]. Эти показатели при заключительном раунде составили 94,8% и 15,9% [17]. Моделирование показателей информативности НДКТ на основе данных NLST в зависимости от порогового значения размера ЛУ показало, что увеличение этого размера до 8 мм приводило к снижению частоты ложноположительных результатов на 64,8%, но увеличивало до 9,9% случаи недиагностированного РЛ [27].

В исследовании NELSON показатель ложноположительных результатов был высоким при базовом скрининге и составил 21,1%, а затем снизился до 3,1% при последнем раунде. С учетом всех раундов скрининга этот показатель составил 10,3% [17].

Ложноположительные результаты приводят к тому, что возникает необходимость в проведении дополнительных методов диагностики, включая инвазивные (трансторакальную игольную биопсию, бронхоскопию, торакоскопию, медиастиноскопию, торакотомию). По данным NLST, из 17 053 участников в группе с НДКТ было выполнено 457 инвазивных исследований у пациентов без РЛ, тяжелые осложнения

наблюдались в 0,07% случаев, умерли 11 (0,06%), в том числе 4 пациента после 227 бронхоскопий [17]. Результаты метаанализа [28], включавшего 17 исследований по СРЛ с НДКТ, показали, что частота хирургических вмешательств по поводу доброкачественной патологии в группе с НДКТ составила 22,0% (4,7 на 1000 скрининговых НДКТ), а нехирургических (игольная биопсия и бронхоскопия) – 37%. По данным систематического обзора [29], частота игольной биопсии при ложноположительных результатах среди всех участников скрининга колебалась от 0,09% до 0,56%, а частота хирургических вмешательств – от 0,1% до 0,5%.

Для снижения частоты ложноположительных результатов при СРЛ Американский колледж радиологии разработал классификационную систему Lung-RADS (L-R) для оценки ЛУ, выявляемых при НДКТ, которая с 2014 г. претерпела 3-ю редакцию [30]. Ретроспективное исследование на материале NLST первой редакции Lung-RADS v.1.0 показало, что классификация способствует снижению частоты ложноположительных результатов при базовом скрининге с 26,6% до 12,8%, но сопровождается снижением чувствительности с 93,5% до 84,9% [31]. При этом возможно было избежать 117 инвазивных процедур, выполненных по поводу ложноположительных результатов, что снизило бы частоту этих вмешательств на 23,4% [31].

Сравнение показателей информативности модифицированной Lung-RADS v.1.1 (изменения в которой в последующем реализованы в Lung-RADS-v2022) и NELSON-алгоритма в отношении ЛУ промежуточного размера от 6 до 10 мм продемонстрировало более высокую диагностическую специфичность: 58–59% против 12–14% при одинаковой чувствительности. Использование обоих критериев (среднего диаметра и волюметрии) в модифицированной Lung-RADS v.1.1 способно повысить специфичность без снижения чувствительности и уменьшить количество ЛУ, нуждающихся в 6-месячном наблюдении [32].

В настоящее время мало что известно о радиационно-индуцированном раке легкого (РИРЛ) или других органов вследствие проведения скрининга с НДКТ. Оценки дополнительного риска развития рака при скрининге являются результатом моделирования и носят противоречивый характер. Эффективная доза облучения, обусловленная проведением одной НДКТ, колеблется от 0,65 до 2,36 мЗв [29]. Кумулятивная эффективная доза многократно возрастает с учетом продолжительности скрининга и с проведением других обследований (КТ, ПЭТ/КТ). Прогнозируемый риск РИРЛ при проведении скрининга в течение 25 лет, начиная с 50-летнего возраста, составляет 1,8% [33]. Для современной популяции США, включающей курящих и бывших курильщиков, эта оценка риска приводит к возникновению РИРЛ у 36 000 человек за 25-летний период ежегодного скрининга [33]. Более консервативная оценка риска РИРЛ и других органов за 10 лет скрининга составляет 0,05%, что соответствует прогнозируемому развитию одного индуцированного рака на 108 случаев РЛ, выявленных при скрининге, или 0,46 индуцированной злокачественной опухоли на 1000 прошедших скрининг [34].

Влияние скрининга на обобщенный показатель «качество жизни, связанное со здоровьем», изучалось в NLST [23] и NELSON [17], а на психологический статус участников скрининга – в DLCST [35]. Не было выявлено статистически значимых различий по данному показателю между различными группами скрининга. Частота негативных психологических реакций была выше в группе с ложноположительным результатом теста, однако эти проявления были кратковременными [35].

Данные о влиянии скрининга на частоту отказа от курения, в том числе при консультировании по вопросам прекращения курения и индивидуальной мотивации участников, имеют противоречивый характер [36]. Предполагается, что сочетание скрининга и программ по прекращению курения повысит соотношение стоимость – эффективность скрининга на 20–45% [37]. Имитационное моделирование продемонстрировало увеличение ожидаемой продолжительности жизни при сочетании скрининга и программ прекращения курения за счет снижения смертности от РЛ и смертности, обусловленной курением [38]. По инициативе Национального института рака (США) осуществляется сотрудничество SCALE, целью которого является разработка системы, позволяющей максимально эффективно отказаться от курения в контексте СРЛ [39].

В последние годы для выявления наиболее эффективных сценариев скрининга получило распространение имитационное моделирование, которому и в будущем отводится важная роль [40]. Так, R. Mezo et al. показали, что увеличение периода прекращения курения более 15 лет на момент включения в программу скрининга способствует значительному увеличению числа предотвращенных смертей от РЛ. Увеличение возраста участников на момент прекращения скрининга также увеличивает показатель «годы спасенной жизни», но после 80 лет возрастает и частота гипердиагностики, однако на этот показатель можно влиять, если ограничивать скрининг участниками с ожидаемой продолжительностью жизни более 5 лет [41]. При сравнении сценария 50–80–20–15 (начало скрининга в 50 лет, завершение – в 80, курение ≥20 пачко-лет и период прекращения курения ≤15 лет) со сценарием без последнего критерия было выявлено увеличение на 37,3% количества скрининговых обследований, на 20,8% числа предотвращенных смертей от РЛ и на 19,1% количества лет спасенной жизни на 100 000 населения [42].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для проведения эффективного СРЛ необходимо сформировать группу риска развития этого заболевания на основе анкетирования и отбора с помощью калькуляторов, которые способны оценить факторы, приводящие к опухолевому процессу. НДКТ – эффективный инструмент СРЛ у пациентов группы риска.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V., et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;17;391(10125):1023–1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
2. Asamura H., Chansky R., Crowley J., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1675–1684. doi: 10.1097/JTO.0000000000000678
3. Kurchin V.P., Kurchenkov A.N., Evmenenko A.A., et al. Dynamics of incidence and mortality in lung cancer in the Republic of Belarus (1990–2019). *Oncology and radiology of Kazakhstan*. 2021;62(4):9–15. (in Russian)
4. World Health Organization (WHO) [Internet]. *Electron. journal.* Available at: https://gco.iarc.fr/today, accessed [15.04.2025]
5. O'Dowd E.L., Samuel W.D., Merriel S.W.D., et al. Clinical trials in cancer screening, prevention and early diagnosis (SPED): a systematic mapping review. *BMC Cancer*. 2023;23(1):820. doi: 10.1186/s12885-023-11300-8
6. Wilson J.M., Jungner Y.G. Principles and practice of screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281–393.
7. Brett G.Z. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*. 1968;23(4):414–420. doi: 10.1136/thx.23.4.414
8. Lilienfeld A., Archer P.G., Burnett C.H., et al. An evaluation of radiologic and cytologic creening for the early detection of lung cancer: a cooperative pilot study of the American Cancer Society and the Veterans Administration. *Cancer Res*. 1966;26(10):2083–2121.
9. Kubik A.K., Parkin D.M., Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment. *Cancer*. 2000;89(11 Suppl):2363–2368. doi: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11+<2363::aid-cncr9>3.3.co;2-n

10. Frost J., Ball W.C., Levin M., et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(4):549–554. doi: 10.1164/arrd.1984.130.4.549
11. Melamed M.R. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer*. 2000;89(11 Suppl):2356–2362. doi: 10.1002/1097-0142(20001201)89:11+<2356::aid-cncr8>3.3.co;2-q
12. Fontana R., Sanderson D.R., Woolner L.B., et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup Med*. 1986;28(8):746–750. doi: 10.1097/00043764-198608000-00038
13. Smart C.R. Limitations of the randomized trial for the early detection of cancer: a clinical perspective. *Cancer*. 1997;79(9):1740–1746. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970501)79:9<1740::aid-cncr16>3.0.co;2-y
14. Pinsky P.F., Church T.R., Izmirlian G., et al. The National Lung Screening Trial: results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer*. 2013;119(22):3976–3983. doi: 10.1002/cncr.28326
15. Duffy S.W., Smith R.A. A note on the design of cancer screening trials. *J. Med. Screen*. 2015;22(2):65–68. doi: 10.1177/0969141315577847
16. Xu D.M., Gietema H., Koning H., et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006;54(2):177–184. doi: 10.1016/j.lungcan.2006.08.006
17. de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A., et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(6):503–513. doi: 10.1056/NEJMoa1911793
18. Brown B.W., Brauner C., Minnotte M.C. Noncancer deaths in white adult cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst*. 1993;85(12):979–987. doi: 10.1093/jnci/85.12.979
19. Penston J. Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? Yes. *B.M.J*. 2011:343:d6395. doi: 10.1136/bmj.d6395
20. Black W.C., Haggstrom D.A., Welch H.G. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(3):167–173. doi: 10.1093/jnci/94.3.167
21. Pastorino U., Silva M., Sestini S., et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1162–1169. doi: 10.1093/annonc/mdz117
22. Guo L., Yu Y., Yang F., et al. Accuracy of baseline low-dose computed tomography lung cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(9):1047–1056. doi: 10.1097/CM9.0000000000002353
23. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873
24. Patz E.F. Jr., Pinsky P., Gatsonis C., et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):269–274. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12738
25. Heleno B., Siersma V., Brodersen J. Estimation of overdiagnosis of lung cancer in low-dose computed tomography screening. a secondary analysis of the danish lung cancer screening trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(10):1420–1422. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3056
26. Paci E., Puliti D., Pegna A.L., et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax*. 2017;72(9):825–831. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209825
27. Gierada D.S., Pinsky P., Nath H., et al. Projected outcomes using different nodule sizes to define a positive CT lung cancer screening examination. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11):dju284. doi: 10.1093/jnci/dju284
28. Mazzone P.J., Silvestri G.A., Souter L.H., et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(5):e427–e494. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.063
29. Jonas D.E., Reuland D.S., Reddy S.M., et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services. *JAMA*. 2021;325(10):971–987. doi: 10.1001/jama.2021.0377
30. Christensen J., Prosper A.E., Wu C.C., et al. ACR Lung-RADS v2022: assessment categories and management recommendations. *Chest*. 2024;165(3):738–753. doi: 10.1016/j.chest.2023.10.028
31. Pinsky P.F., Gierada D.S., Black W., et al. Performance of Lung-RADS in the National lung screening trial: a retrospective assessment. *Ann Intern Med*. 2015;162(7):485–491. doi: 10.7326/M14-2086
32. Hammer M.M., Hunsaker A.R. Strategies for reducing false-positive screening results for intermediate-size nodules evaluated using Lung-RADS: a secondary analysis of national lung screening trial data. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;219(3):397–405. doi: 10.2214/AJR.22.27595
33. Brenner D.J. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology*. 2004;231(2):440–445. doi: 10.1148/radiol.2312030880
34. Rampinelli C., De Marco P., Origgi D., et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017:356:j347. doi: 10.1136/bmj.j347
35. Rasmussen J.F., Siersma V., Malmqvist J., et al. Psychosocial consequences of false positives in the danish lung cancer CT screening trial: a nested matched cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(6):e034682. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034682
36. Hunger T., Wanka-Pail E., Brix G., et al. Lung cancer screening with low-dose CT in smokers: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1040. doi: 10.3390/diagnostics11061040
37. Villanti A.C., Jiang Y., Abrams D.B., et al. A cost-utility analysis of lung cancer screening and the additional benefits of incorporating smoking cessation interventions. *PLoS One*. 2013;8(8):e71379. doi: 10.1371/journal.pone.0071379
38. Cadham C.J., Cao P., Jayasekera J., et al. Cost-effectiveness of smoking cessation interventions in the lung cancer screening setting: a simulation study. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(8):1065–1073. doi: 10.1093/jnci/djab002
39. Joseph A.M., Rothman A.J., Almirall D., et al. Lung cancer screening and smoking cessation clinical trials. SCALE (smoking cessation within the context of lung cancer screening) collaboration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):172–182. doi: 10.1164/rccm.201705-0909CI
40. Jaklitsch M.T., Jacobson F.L. The future of lung cancer screening with low-dose computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160(1):289–294. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.141
41. Meza R., Cao P., de Nijs K., et al. Assessing the impact of increasing lung screening eligibility by relaxing the years-since-quit maximum threshold: A simulation modeling study. *Cancer*. 2024;130(2):244–255. doi: 10.1002/cncr.34925
42. Morgan L., Choi H., Reid M., et al. Frequency of incidental findings and subsequent evaluation in low-dose computed tomographic scans for lung cancer screening. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(9):1450–1456. doi: 10.1513/AnnalsATS.201612-1023OC

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.009

Короткевич П.Е.✉, Пивоварчик С.Н., Малькевич В.Т., Красный С.А.
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Место хирургии в лечении пациентов с синхронным олигометастатическим немелкоклеточным раком легкого

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Подана: 18.04.2025
Принята: 24.06.2025
Контакты: pavelkorotkevich@mail.ru

Резюме

Рак легкого остается основной причиной смерти среди онкологических пациентов. К олигометастатическому раку легкого относят случаи заболевания с максимум 5 метастазами в 3 органах. Техническая возможность лечения является важной составляющей, так как даже при ограниченном количестве метастазов радикальное лечение не всегда возможно из-за их локализации либо сопутствующей патологии у пациента. Установлено, что у 60% пациентов с олигометастатическим раком легкого, пролеченных системной терапией, рецидив возникает локально в зонах первичного поражения. Это послужило поводом для изучения локального консолидирующего лечения у этой категории пациентов. В ряде исследований продемонстрировано, что использование локального лечения всех опухолевых очагов в комбинации с системной терапией позволяет увеличить показатели выживаемости. Особые дискуссии вызывает выбор метода локального лечения первичной опухоли. В статье проведен обзор основных публикаций, посвященных лечению синхронного олигометастатического рака легкого с использованием хирургии первичной опухоли.
Ключевые слова: олигометастатический немелкоклеточный рак легкого, локальная консолидирующая терапия, хирургия первичного очага

Korotkevich P. ✉, Pivovarchik S., Malkevich V., Krasny S.
N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

The Place of Surgery in the Management of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: all authors contributed equally to the writing of the article.

Submitted: 18.04.2025
Accepted: 24.06.2025
Contacts: pavelkorotkevich@mail.ru

Abstract

Lung cancer remains the leading cause of death among cancer patients. Oligometastatic lung cancer refers to cases with a maximum of 5 metastases in 3 organs. It was determined that definition oligometastatic desease is relevant when a radical treatment that may modify the disease course (leading to long-term disease control) is technically feasible for all tumor sites with acceptable toxicity. It has been demonstrated that in 60% of patients with oligometastatic lung cancer treated with systemic therapy, relapse occurs locally in the areas of the primary lesion. This was the reason for studying local consolidative therapy of this category of patients. A number of studies have demonstrated that the use of local consolidative therapy of all tumor foci in combination with systemic therapy can increase survival rates. The choice of the method of local treatment of the primary tumor is particularly controversial. The article provides a literature review on the treatment of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer using resection of the primary site.
Keywords: oligometastatic non-small cell lung cancer, local consolidative therapy, surgery of the primary site

■ ВВЕДЕНИЕ

В 2022 г. в мире было зарегистрировано более 2,4 миллиона новых случаев рака легкого, что составило 12,4% от общего числа вновь выявленных опухолей [1]. В Республике Беларусь в 2023 г. диагностирован 4401 новый случай рака легкого. Стандартизированные показатели заболеваемости и смертности составили 48,0 и 31,4 случая на 100 000 населения соответственно [2]. Наличие отдаленных метастазов обычно ассоциируется с низкой медианой выживаемости (8–11 мес.) и общей 5-летней выживаемостью 4–6% [3, 4]. Эти пациенты в большинстве случаев признаются неоперабельными и получают лишь системную терапию и/или паллиативную помощь, в то время как операции выполняются у тщательно отобранных пациентов и в большинстве случаев являются диагностическими.

Концепция олигометастатического рака впервые описана в 1995 г. Предполагалось, что у пациентов данной группы промежуточная стадия метастатической болезни, характеризующаяся ограниченным числом метастазов и индолентной биологией

опухоли, позволяет рассчитывать на улучшение показателей выживаемости при локальном радикальном лечении всех определяемых опухолевых очагов [5]. Данные ряда исследований продемонстрировали, что у 60% пациентов с олигометастатическим раком легкого (ОМНМРЛ), пролеченных системной терапией, рецидив возникает в основном локально в зонах первичного поражения. Это послужило поводом для изучения консолидирующего лечения у этой категории пациентов.

В Дублине (Ирландия) 23 января 2018 г. состоялось заседание Европейской мультидисциплинарной группы (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lung Cancer Group (LCG)) для достижения консенсуса по синхронному олигометастатическому немелкоклеточному раку легкого (сОМНМРЛ). Определено, что использование термина сОМНМРЛ уместно, когда технически возможно радикальное лечение всех опухолевых очагов с приемлемой токсичностью, что может позволить достичь длительного контроля над болезнью. Техническая возможность лечения является важной составляющей, так как даже при ограниченном количестве метастазов радикальное лечение не всегда возможно из-за их локализации либо сопутствующей патологии у пациента. По результатам встречи принято решение относить к сОМНМРЛ случаи заболевания с максимум 5 метастазами не более чем в 3 органах. Наличие диффузных метастазов по серозным оболочкам (плевре, перикарду, твердой мозговой оболочке, брюшине), а также вовлечение в опухолевый процесс костного мозга являются признаками распространенного опухолевого процесса. Достигнутые соглашения стандартизировали критерии включения в будущие проспективные исследования, что обеспечит сопоставимость полученных результатов [6].

■ ПРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из наиболее значимых завершенных проспективных рандомизированных исследований 2-й фазы, изучавших роль консолидирующей локальной терапии у пациентов с сОМНМРЛ, является исследование Daniel R. Gomez с соавторами. Набор пациентов проходил в 3 центрах США: MD Anderson Cancer Center, London Health Sciences Center, The University of Colorado. Критериями включения были: 1) морфологически верифицированный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ); 2) IV стадия заболевания согласно TNM 7-го пересмотра; 3) ≤3 отдаленных метастазов; 4) ECOG≤2; 5) возраст ≥18 лет; 6) проведена стандартная терапия первой линии (по крайней мере 4 курса платиносодержащей полихимиотерапии (ПХТ) у пациентов без активирующих мутаций, или эрлотиниб или другой ингибитор тирозинкиназы в течение 3 мес. у пациентов с мутацией EGFR, или кризотиниб в течение 3 мес. у пациентов с реаранжировкой ALK). После индукционной терапии пациенты рандомизировались на группу локального консолидирующего лечения (лучевая терапия или хирургия) и группу поддерживающей химиотерапии либо наблюдения. Выбор между хирургией и химиотерапией осуществлялся мультидисциплинарной командой. Допускался переход из 2-й группы в группу консолидирующего лечения при прогрессировании. Исследование было закрыто досрочно после включения 49 пациентов в связи со статистически значимым увеличением выживаемости без прогрессирования в группе консолидирующей локальной терапии (медиана времени до прогрессирования 14,2 мес. (95% ДИ: 7,4–23,1 мес.) в группе локальной консолидирующей терапии против 4,4 мес. (2,2–8,3 мес.) в группе поддерживающего лечения; p=0,022). Также

продемонстрированы лучшие показатели общей выживаемости в группе консолидирующей локальной терапии (медиана 41,2 мес. (95% ДИ: 18,9 мес. – не достигнута) против 17,0 мес. (10,1–39,8 мес.) в группе поддерживающей терапии; p=0,034).

Авторы исследования сделали вывод, что локальная консолидирующая терапия у пациентов с сОМНМРЛ без признаков прогрессирования после индукционной химиотерапии увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость [7, 8].

В рандомизированном одноцентровом исследовании 2-й фазы, включавшем пациентов с сОМНМРЛ (≤5 метастазов) без признаков прогрессирования после индукционной химиотерапии, продемонстрировано увеличение выживаемости в группе с консолидирующей лучевой терапией всех очагов опухолевого поражения (стереотаксическая лучевая терапия или лучевая терапия с гипофракционированием на первичную опухоль) с последующей поддерживающей химиотерапией против группы поддерживающей терапии. Рандомизация проводилась после индукционного лечения. Исследование было прекращено досрочно после включения 29 пациентов в связи с достоверным увеличением выживаемости без прогрессирования в группе консолидирующей лучевой терапии (9,7 против 3,5 мес., p=0,01) [9].

Еще одно рандомизированное мультицентровое исследование 2-й фазы (SABR-COMET) продемонстрировало достоверное увеличение общей выживаемости у пациентов с олигометастатическим раком при проведении стереотаксической лучевой терапии в сравнении со стандартом системного лечения. Критериями включения явились: ECOG 0–1, возраст ≥18 лет, излеченная первичная опухоль (без признаков прогрессирования), 1–5 метастазов. Дизайн исследования позволял включать опухоли различных локализаций. Всего в исследование набраны 99 пациентов: 18 – рак молочной железы, 18 – колоректальный рак, 18 – рак легкого, 16 – рак предстательной железы и другие. Медиана общей выживаемости составила 28 мес. в контрольной группе против 41 мес. в группе стереотаксической лучевой терапии (p=0,09). Данное исследование показало эффективность консолидирующей стереотаксической лучевой терапии у пациентов с олигометастатическим раком, однако, на наш взгляд, результат невозможно распространять на все опухоли, так как включались новообразования различных локализаций с отличной агрессивностью и, соответственно, прогнозом [10].

Несмотря на то, что эти исследования были позитивными и показали преимущество использования локальной консолидирующей терапии у пациентов с сОМНМРЛ, они оставили целый ряд вопросов. В частности, не получено ответа на вопрос, какой метод локального лечения первичной опухоли предпочтителен, так как сравнения методик лучевой терапии и хирургии не проводилось. Более того, лишь у 24% пациентов в исследовании Daniel R. Gomez проведено хирургическое лечение опухоли легкого, а в исследованиях P. Lyengar и D. Palma таких пациентов не было. Таким образом, информация о возможности и эффективности хирургии в лечении пациентов с сОМНМРЛ в основном получена из ретроспективных исследований.

■ РЕТРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Европейские исследования

Isabelle Opitz et al. ретроспективно проанализировали 124 случая лечения сОМНМРЛ в 4 центрах Швейцарии с 2001 по 2018 г. Олигометастатическими при-

няты наблюдения с ≤5 метастазами в ≤2 органах. У всех пациентов произведена анатомическая резекция легкого. Для радикального лечения отдаленных метастазов использованы хирургический метод, лучевая терапия, а также их комбинация. У 67 пациентов (54%) диагностированы метастазы в регионарных лимфатических узлах. Преобладали метастазы в головном мозге (n=76; 61%), реже встречались метастазы в надпочечниках (n=13; 10%) и костях (n=12; 10%). У 96 пациентов (77,4%) был одиночный метастаз, в 121 случае (97,6%) был поражен лишь 1 орган. Системную терапию получили 82% пациентов. Медиана времени до прогрессирования составила 11 мес. (95% ДИ: 8–13). При этом 30- и 90-дневная летальность составила 0 и 2,4% соответственно, 1-, 2- и 5-летняя общая выживаемость составила 80, 58 и 36% соответственно. При мультивариантном анализе (регрессия Кокса) возраст ≤60 лет (HR 0,41; 95% ДИ: 0,24–0,69, p=0,0001), pN0 (HR 0,38; 95% ДИ: 0,21–0,69, p=0,002) статистически значимо увеличивали показатели выживаемости. В данной подгруппе пациентов была достигнута 5-летняя общая выживаемость 83%. Наличие метастазов в костях являлось неблагоприятным прогностическим фактором (HR 2,53; 95% ДИ: 1,05–6,09, p=0,04) [11].

Во французском многоцентровом ретроспективном исследовании проведен анализ лечения 59 пациентов с ОМНМРЛ с метастазами в надпочечниках. В качестве компонента комплексного лечения им выполнялась хирургическая резекция первичной опухоли и метастазов в надпочечниках, что позволило добиться 5-летней общей выживаемости 59%. Поражение лимфатических узлов средостения являлось неблагоприятным прогностическим фактором и характеризовалось ухудшением отдаленных результатов. Так, 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов с N2 составила 27%, а в группе N0–N1 – 68%. Авторы пришли к выводу, что резекция надпочечников является безопасным и эффективным методом в комплексном лечении пациентов с ОМНМРЛ и характеризуется удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами [12].

Monica Casiraghi et al. представили ретроспективный анализ результатов лечения 57 пациентов с сОМНМРЛ, проходивших лечение в Европейском институте онкологии IRCCS, Милан, Италия, с 1998 по 2018 г., которым проведено хирургическое лечение первичного очага. За указанный период времени в клинике по поводу НМРЛ были прооперированы 5225 пациентов, из них 57 (1,1%) были олигометастатическими с 1 (n=51; 90%) или 2 (n=6; 11%) синхронными отдаленными метастазами. Наиболее часто отдаленные метастазы локализовались в головном мозге (61%), костях (21%), надпочечнике (11%), коже (4%), глазу (2%) и противоположном легком (2%). Все пациенты получили комплексное лечение, включающее хирургию первичной опухоли, локальное лечение отдаленных метастазов и системную лекарственную терапию. Всем пациентам проведено радикальное хирургическое лечение первичного очага (R0) с систематической лимфодиссекцией. У 46 пациентов локальное лечение отдаленных метастазов было проведено до операции на легком: в 20 случаях использована лучевая терапия, 12 – хирургия, 12 – лучевая терапия и хирургия и у 2 пациентов – лазерная абляция. Неоадъювантная терапия проведена у 48 пациентов (84%) с использованием ПХТ на основе препаратов платины. Радикальные операции на легком включали 48 (82%) лобэктомий, 4 (7%) сегментэктомии и 6 (11%) пневмонэктомий. Среднее время пребывания в стационаре после операции составило 7 дней (4–20). Случаев 30-дневной послеоперационной летальности зарегистрировано не было. Осложнения после операции развились у 18 пациентов (32%).

У большинства пациентов (81%) гистологически установлена аденокарцинома, поражение лимфатических узлов подтверждено у 28 (49%) пациентов: pN1 – у 9 (16%) и pN2 – у 19 (33%). В 20 (35%) случаях после операции проведено адъювантное лечение: у 14 – лекарственная терапия, у 5 – лучевая терапия.

Медиана общей выживаемости составила 30 мес. (19–64 мес.) с 2-, 3- и 5-летней общей выживаемостью 57% (95% ДИ: 42–69), 50% (95% ДИ: 35–63) и 30% (95% ДИ: 17–45) соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 9 мес. (6–12) с 2-, 3- и 5-летней безрецидивной выживаемостью 26 (95% ДИ: 15–38), 21 и 21% (95% ДИ: 11–34). Статистически значимое влияние на показатели общей выживаемости оказывали следующие факторы: поражение регионарных лимфатических узлов (p=0,04), размер первичной опухоли (p<0,001), проведение неоадъювантной ПХТ (p=0,02). В заключение авторы указывают, что пациенты без поражения регионарных лимфоузлов являются наилучшими кандидатами для хирургического лечения [13].

Erkan Kaba et al. представили результаты лечения 28 пациентов с cОМНМРЛ с изолированными метастазами в головном мозге, которым проведено хирургическое лечение опухоли легкого. Авторы публикации сосредоточились на необходимом объеме резекции легкого у данной категории пациентов. Среди 812 пациентов с НМРЛ, оперированных в отделении торакальной хирургии Florence Nightingale Hospitals, Турция, у 28 пациентов (3,4%) были синхронные метастазы в головном мозге. Необходимым условием для включения пациентов в анализ было лечение метастазов в головном мозге с использованием лучевой терапии, хирургии или обеих методик в течение 1 месяца до или после операции на легком. Всем пациентам до операции проводились эндобронхиальное УЗИ (EBUS) с биопсией либо медиастиноскопия. При хирургическом удалении метастаза в головном мозге на первом этапе медиастиноскопия выполнялась одномоментно. Пациентам с подтвержденным метастатическим поражением лимфатических узлов средостения хирургическое лечение первичной опухоли не проводилось. До начала лечения обязательным было получение морфологической верификации диагноза. У 19 пациентов (67,9%) диагностирована аденокарцинома, у 5 (17,9%) – плоскоклеточный рак. У 8 пациентов опухоль соответствовала pT1, у 9 – pT2, у 4 – pT3 и у 7 – pT4. В 20 случаях не было метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN0), у 4 пациентов поражение соответствовало pN1, у 4 – pN2. У 21 пациента имелся одиночный метастаз в головном мозге, у 1 пациента – 2 и у 2 пациентов – 3 краниальных метастаза. У 16 пациентов (57,1%) лечение краниальных метастазов проведено с использованием хирургии в комбинации с SRS, у 12 (42,9%) – с использованием лучевой терапии.

Хирургическое лечение первичной опухоли легкого проведено у всех 28 пациентов. Лобэктомия выполнена у 13 пациентов (46,4%), пневмонэктомия – у 4 (14,3%), сегментэктомия – у 4 (14,3%), расширенные резекции – у 7 пациентов (25%). Все операции сопровождались систематической лимфодиссекцией. Все пневмонэктомии были левосторонними. В 1 случае выполнена завершающая пневмонэктомия на 1-е сутки после лобэктомии с циркулярной резекцией бронха в связи с бронхиальным стенозом. Среди расширенных резекций выполнены лобэктомия с циркулярной резекцией бронха (n=1), лобэктомия с циркулярной резекцией бронха и легочной артерии (n=1), билобэктомия (n=1), резекция позвонка (n=1), резекция грудной стенки (n=3). У 15 пациентов операции выполнены малоинвазивно

с использованием видеоторакоскопии (n=8) или робота (n=7). У всех пациентов (за исключением троих) хирургическое лечение первичной опухоли было проведено до локального лечения краниальных метастазов. У 8 пациентов до операции на легком проведена неоадъювантная химиотерапия.

Медиана общей выживаемости составила 32 мес. Установлено, что такие факторы, как опухоль T1–T2, отсутствие метастазов в лимфатических узлах средостения, сублобарная резекция, проведение неоадъювантной ПХТ, одиночный метастаз, хирургическое лечение краниальных метастазов, ассоциированы с лучшими показателями выживаемости. Наличие аденокарциномы, отсутствие лимфососудистой инвазии, отсутствие инвазии висцеральной плевры также коррелировали с лучшей выживаемостью. На основании проведенного анализа авторы полагают, что хирургия первичной опухоли легкого должна быть компонентом мультимодального лечения пациентов с ОМНМРЛ и изолированными краниальными метастазами [14].

Результаты вышеупомянутых европейских исследований подчеркивают важность строгого отбора пациентов. Разница в выживаемости между пациентами в группе N0 и N1–2 показывает, что лимфогенное метастазирование серьезно влияет на прогноз у пациентов с сОМНМРЛ.

Одним из основных направлений исследовательской деятельности в настоящее время является изучение роли иммунотерапии в лечении пациентов с ОМНМРЛ. В публикации из Франкфурта (Германия) представлен ретроспективный сравнительный анализ резекций легкого после химиоиммунотерапии против химиотерапии у пациентов с сОМНМРЛ. В анализ вошли случаи ОМНМРЛ, пролеченные по радикальной программе за период с 2017 по 2021 г. Всем пациентам проведены 2–4 курса лекарственной терапии. У 8 пациентов в качестве системного воздействия использована химиоиммунотерапия (группа А), у 7 – химиотерапия (группа Б). В группе А метастазы локализовались в головном мозге (3), костях (2), легких (2), экстраторакальных л/узлах (1). В группе Б имелось поражение головного мозга (4), легких (2), экстраторакальных л/узлов (1). Хирургическое лечение проводилось через 4–6 недель после окончания неоадъювантной терапии. Различий в частоте послеоперационных осложнений не было (p=0,626). Также не зарегистрированы случаи 30-дневной послеоперационной летальности. Медиана общей выживаемости в группе химиоиммунотерапии не достигнута при медиане наблюдения 25 мес. Медиана общей выживаемости в группе химиотерапии составила 26 мес. В первой группе все пациенты живы на момент окончания исследования, в то время как во второй группе умерли 4 пациента (p=0,026). Случаев местного рецидива не было в обеих группах. Системное прогрессирование развилось у 85,7% в группе химиотерапии против 12,5% в группе химиоиммунотерапии (p=0,009). Медиана времени до прогрессирования в группе А не достигнута, в группе Б составила 8 мес. Обращает внимание, что в группе химиоиммунотерапии частота полных патоморфологических ответов (CPR) и значимых патоморфологических ответов (MPR) составила 37,5 и 0%, в то время как в группе химиотерапии – 42,8 и 14,2% соответственно, что существенно отличается от результатов других исследований. Данная публикация показывает возможность хирургии после неоадъювантной химиоиммунотерапии и демонстрирует обнадеживающие отдаленные результаты в группе пациентов с сОМНМРЛ, получавших неоадъювантную химиоиммунотерапию [15].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Ученые из Германии и Австрии провели ретроспективное исследование, целью которого было оценить отдаленные результаты лечения пациентов с сОМНМРЛ в сравнении с пациентами 3-й стадии. В общей сложности в исследование были включены 272 последовательных случая за период с 2016 по 2020 г. (220 пациентов с 3-й стадией, 52 пациента с сОМНМРЛ). До начала лечения проводились ФДГ-ПЭТ/КТ и МРТ или КТ головного мозга. Необходимым условием для включения было наличие гистологической верификации и молекулярно-генетическое исследование опухоли. Пациенты с активирующими мутациями в генах EGFR, ALK или ROS1 были исключены. Дополнительно у всех пациентов оценивался уровень экспрессии PD-L1. Все пациенты получили конкурирующую химиолучевую терапию (ХЛТ) или ХЛТ в неоадъювантном режиме с последующим хирургическим лечением (тримодальная терапия).

В группе пациентов с сОМНМРЛ почти во всех случаях (86,5%) имелся одиночный метастаз. У остальных определялось менее 5 метастазов в 1 или 2 органах. У 12 пациентов были выявлены отдаленные метастазы в легких, у 11 – в головном мозге, у 7 – в костях, у 6 – в надпочечниках. В 94,3% случаев имел место местнораспространенный процесс. В данной группе 45 пациентов получили конкурирующую ХЛТ на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования, а 7 – мультимодальную терапию, включая хирургическое лечение опухоли легкого. В общей сложности 86,5% всех пациентов получили радикальное лечение отдаленных метастазов (удаление или ЛТ). Лабораторными параметрами мониторинга в процессе лечения были показатели гемоглобина, С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с сОМНМРЛ составила 28,3% (95% ДИ: 16,4–41,5%), что статистически значимо не отличалось от показателей выживаемости в группе пациентов с 3-й стадией (34,9% (95% ДИ: 27,4–42,8%)). Однако выживаемость без прогрессирования была выше в группе пациентов с 3-й стадией (24,3 против 13,0%, p=0,0048), что связано с более высокой кумулятивной частотой отдаленного метастазирования в группе пациентов с ОМНМРЛ (50,2 против 20,4% к 48 месяцам, p<0,0001). Дальнейший подгрупповой анализ показал, что наличие исходно тяжелой сопутствующей патологии, низкий статус по шкале ECOG, мужской пол и повышенный уровень СРБ в сыворотке крови до начала лечения были наиболее важными неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов сОМНМРЛ. Исследователи сделали вывод, что использование мультимодального подхода лечения в данной нозологической группе позволит ожидать увеличения выживаемости, особенно у пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний [16].

По результатам ряда исследований наличие метастазов в костях является неблагоприятным фактором прогноза у пациентов с ОМНМРЛ, и многие авторы подвергают сомнению использование агрессивной тактики, особенно хирургии, у пациентов с олигометастазами данной локализации [11]. Maria Teresa Congedo et al. ретроспективно проанализировали результаты лечения 27 пациентов с синхронными метастазами в костях и показали, что хирургическое лечение первичной опухоли и метастазов может быть проведено безопасно с удовлетворительными отдаленными результатами. Показатели 1- и 5-летней общей выживаемости в представленной группе пациентов составили 96 и 38%, а 1- и 3-летней выживаемости без прогрессирования – 66 и 30% соответственно [17].

В русскоязычной литературе имеются единичные сообщения, посвященные лечению ОМНМРЛ [18–20]. Юдин Д.И. с соавторами представили результаты радикального комплексного лечения 14 пациентов с ОМНМРЛ: 9 – синхронный, 5 – метахронный. У половины пациентов имелось поражение лимфатических узлов средостения, у 2 выявлены активирующие мутации в гене EGFR. Медиана общей выживаемости составила 20 мес. (95% ДИ: 16–32,6), а 1- и 2-летняя общая выживаемость – 84,5 и 65,7% соответственно [18].

Мурадян А.Г. с соавторами опубликовали результаты лечения 13 пациентов с солитарным метастазом в надпочечнике за период с 1993 по 2014 г. Синхронное поражение было у 5, метахронное – у 8 пациентов. Двое пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде. Общая 3-летняя выживаемость в группе синхронного поражения составила 25,0±2,2%, в группе метахронного – 57,1±1,9% (p=0,63). Объем хирургического вмешательства, морфологический тип опухоли, статус регионарных лимфатических узлов, сторона поражения надпочечника не являлись факторами, влияющими на выживаемость (p>0,05) [19].

В ретроспективное исследование, проведенное в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, включены 132 последовательных случая морфологически верифицированного олигометастатического рака легкого за период с 2014 по 2019 г. У большинства пациентов имелись 1 метастатическая область (82,6%) и 1 отдаленный метастаз (49,6%). В 22 случаях (16,7%) проведено радикальное лечение всех опухолевых очагов, 94 пациента (71,2%) получили паллиативное лечение, у 16 пациентов (12,1%) лечение не проводилось ввиду тяжести состояния и наличия противопоказаний. На момент окончания исследования умерли 127 пациентов (96,2%). Медиана общей выживаемости составила 8,98 мес. В группе пациентов, получавших лечение (n=116), 1-летняя общая выживаемость составила 42±5%, медиана – 9,97 мес.; 1-летняя бессобытийная выживаемость – 14±4%. Среди пациентов, получивших радикальное локальное лечение, достигнуты лучшие показатели общей выживаемости (p<0,0001). Медиана общей выживаемости составила 14,64 мес., в то время как в группе паллиативного и симптоматического лечения – 8,72 и 3,65 мес. соответственно. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (p=0,0357) и плоскоклеточный вариант рака (p=0,0356) ухудшали результаты лечения. Локализация отдаленных метастазов не оказывала статистически значимого влияния на продолжительность жизни, однако имелась тенденция к снижению показателей общей выживаемости у пациентов с метастатическим поражением костей (p=0,0613) [20].

Североамериканские исследования

Arvind Kumar et al. провели исследование, в которое были включены пациенты с синхронным ОМНМРЛ с изолированным метастатическим поражением головного мозга. Лечение метастазов в головном мозге выполнялось с помощью SRS или нейрохирургического вмешательства. В последующем данной группе пациентов проводилось хирургическое лечение первичной опухоли в легком. Пациенты, получавшие лучевую терапию на весь головной мозг после нейрохирургического вмешательства или SRS, были исключены из исследования. Радикальные операции на легком проводились в течение 4 месяцев после локального лечения метастазов в головном мозге. За период с 2010 по 2017 г. были выявлены 1240 пациентов с верифицированным

НМРЛ (cT1–3, N0–1, M1b–c), у которых на дооперационном этапе наблюдались синхронные метастазы только в головном мозге. Пациенты были разделены на 2 группы: группа, в которой радикальное хирургическое вмешательство по поводу рака легкого выполнялось как часть мультимодальной терапии (270 пациентов (21,8%)), и группа пациентов, которым проводилось только консервативное лечение (970 пациентов (78,2%)). Преобладающим гистологическим типом в обеих группах была аденокарцинома (180 (69,8%) в первой группе, 686 (78,1%) во второй соответственно). SRS в группе хирургического лечения первичной опухоли проведено у 80 (29,6%), в группе без торакального этапа хирургического лечения – у 371 (38,3%) пациента. Операции по удалению метастаза в головном мозге в первой группе были выполнены у 190 (70,4%) пациентов, во второй – у 599 (61,8%). В группе, в которой не проводилось радикальное хирургическое лечение первичной опухоли, 16,7% (162/970) пациентов получили иммунотерапию. В группе хирургического лечения таких пациентов было 3,0% (8/270). Медиана наблюдения за всей когортой составила 20,9 мес.

Общая 2-летняя выживаемость в группе пациентов с хирургией первичной опухоли была выше, чем в группе без торакального вмешательства (HR 0,62; 95% ДИ: 0,49–0,78; p<0,001). Авторы сделали вывод, что радикальное хирургическое лечение первичной опухоли улучшает показатели выживаемости у пациентов с cOMHMРЛ с изолированными метастазами в головном мозге. Резекция первичной опухоли, предшествующая нейрохирургическая операция, отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов являются благоприятными прогностическими факторами [21].

В ретроспективном исследовании учеными из MD Anderson Cancer Center (США) проведен анализ результатов лечения пациентов с cOMHMРЛ cT1–3N0–2M1 с ≤3 отдаленными метастазами за период с 2000 по 2017 г., получивших локальное консолидирующее лечение. Критериям включения соответствовали 88 пациентов. У 63 пациентов (71,6%) проведена лучевая терапия на первичный очаг, у 25 (28,4%) выполнена хирургическая резекция первичной опухоли легкого: у 80% – лобэктомия, у 12% – пневмонэктомия и у 8% – сублобарная резекция. У большинства пациентов (64,8%) были 2 или 3 метастатические области. Наиболее часто метастазы локализовались в головном мозге (n=47; 53,4%), костях (n=23; 26,1%) и надпочечнике (n=10; 11,4%). Пациенты, которым проводилась операция на легком, были моложе и имели меньшее местное распространение опухоли в сравнении с группой пациентов, которым проводилась лучевая терапия. Среднее время от постановки диагноза до операции составило 3,7 месяца. Послеоперационная 90-дневная летальность в данной группе отсутствовала. Медиана общей выживаемости у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по удалению первичной опухоли, составила 55,2 мес. (95% ДИ: 20,1 – не достигнута), а 1-и 5-летняя общая выживаемость 95,7 и 48,0%. В группе лучевой терапии медиана общей выживаемости составила 23,4 мес. (95% ДИ: 17,2–35,9), а 1-и 5-летняя общая выживаемость – 74,3 и 24,2% соответственно. Однако статистически значимых различий в кумулятивной частоте локорегионарных рецидивов (p=0,635) и системного прогрессирования (p=0,747) получено не было. Авторы делают вывод, что хирургия первичной опухоли осуществима у отобранных пациентов с cOMHMРЛ и ассоциируется с долгосрочной выживаемостью. Хирургия первичной опухоли должна оставаться неотъемлемым компонентом локальной консолидирующей терапии для операбельных пациентов с олигометастазами [22].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

В 2022 г. в журнале торакальной онкологии коллективом авторов из M.D. Anderson Cancer Center представлены непосредственные результаты хирургического лечения первичной опухоли легкого при сОМНМРЛ. Среди 194 пациентов с сОМНМРЛ 173 (89%) получили локальное лечение, и из них у 30 (15%) проведено удаление первичной опухоли. Лобэктомия выполнена у 25 (83%), пневмонэктомия у 3 (10%) и сублобарная резекция у 2 (7%) пациентов. Средний объем кровопотери составил 200 (50–600) мл, среднее время операции – 200 (72–492) мин. Проксимальный контроль легочной артерии потребовался у 4 (15%) пациентов. Бронхопластика выполнена в 4 случаях (15%). Изменение объема операции потребовалось у 2 пациентов (7%). У 3 пациентов выполнена резекция грудной стенки. В 33% случаев лимфатические узлы были плотно спаяны с окружающими структурами. Операция характеризовалась повышенной сложностью в 16 случаях (59%). В 97% случаев удалось выполнить R0-резекцию. Среднее время стационарного лечения после операции составило 5,7 сут. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями были фибрилляция предсердий (n=7; 23%) и продленный сброс воздуха (n=3; 10%). Случаев послеоперационной летальности зарегистрировано не было. Медиана выживаемости в данной группе пациентов составила 58,6 мес. (8,8–210 мес.). На основании проведенного анализа авторы делают вывод, что резекции легкого у пациентов с сОМНМРЛ могут быть проведены безопасно, однако чаще требуют продвинутой техники и подготовленной к сложностям операционной бригады [23].

Zhexue Hao et al. в 2021 г. представили результаты анализа базы данных SEER, целью которого было определить оптимальный объем операции на легком у пациентов с метастатическим НМРЛ. SEER – это национальная база данных США, охватывающая примерно 28% популяции. Отобраны случаи метастатического НМРЛ с резекцией первичного очага за период с 2004 по 2016 г. Среди 24 268 пациентов с метастатическим НМРЛ выделены 4114 (16,9%), которым проведено удаление первичной опухоли. Из них 2045 (49,7%) подверглись лобэктомии и 1766 (42,9%) – сублобарной резекции. После псевдорандомизации в каждую группу были включены 644 пациента. Выполнение операции в объеме лобэктомии является независимым фактором прогноза и коррелирует с лучшей скорректированной выживаемостью (HR 0,70; 95% ДИ: 0,61–0,80; p<0,001). Выполнение лобэктомии также ассоциируется с лучшими показателями 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости, которые составили 72,7; 54,9 и 44,8% в группе лобэктомий против 59,0; 43,2 и 31,9% в группе сублобарных резекций (p<0,001). При проведении подгруппового анализа после исключения пациентов с краниальными метастазами и опухолями T4 продемонстрировано, что выполнение лобэктомии ассоциируется с лучшими показателями общей выживаемости во всех группах пациентов. При этом статистически значимых различий в показателях выживаемости между группой сегментэктомии и атипичной резекции не выявлено (HR 0,96; 95% ДИ: 0,70–1,31; p=0,490). Также авторы публикации изучили роль систематической лимфодиссекции у пациентов с метастатическим НМРЛ. Согласно мультивариантному анализу Кокса, выполнение лимфодиссекции независимо ассоциируется с лучшей скорректированной (HR 0,76; 95% ДИ: 0,66–0,88; p<0,001) и общей выживаемостью (HR 0,74; 95% ДИ: 0,65–0,86; p<0,001). Причем выполнение лимфодиссекции улучшает показатели выживаемости как в группе лобэктомий, так и в группе сублобарных резекций. На основании проведенного анализа авторы делают вывод, что у пациентов с метастатическим НМРЛ при показаниях к хирургическому лечению первичного очага следует выполнять операцию в объеме лобэктомии [24].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Азиатские исследования

Группа исследователей из Южной Кореи представила результаты ретроспективного исследования, в которое включены 117 пациентов с синхронным ОМНМРЛ, за период с 2014 по 2017 г. Всем пациентам проведено хирургическое лечение первичной опухоли легкого. Из исследования исключались пациенты с массивным поражением лимфатических узлов средостения (N2–N3 bulky), так как эти случаи считались нерезектабельными. Всем пациентам выполнялись ПЭТ-КТ и МРТ головного мозга. При подозрении на поражение лимфатических узлов средостения выполнялись эндобронхиальное УЗИ с биопсией либо медиастиноскопия. Все пациенты обсуждались мультидисциплинарной командой для определения возможности радикального лечения и его этапности. Неоадъювантная ПХТ назначалась пациентам с нерезектабельной первичной опухолью, а также пациентам, требующим пневмонэктомии. Адъювантная терапия рекомендовалась всем пациентам моложе 75 лет за исключением случаев pT1N0. Проводилось 4 курса АПХТ на основе препаратов платины в сроки 4–6 недель после операции.

Из 117 пациентов, включенных в исследование, 76 (64,9%) были младше 65 лет. У большинства (82,9%) диагностирована аденокарцинома. Молекулярно-генетическое исследование (EGFR, ALK, ROS-1) проведено у 89 пациентов, у 53 выявлены активирующие мутации. У 29 (24,8%) пациентов первичная опухоль соответствовала T1, у 47 (40,2%) – T2, у 32 (27,4%) – T3, у 9 (7,7%) – T4. Поражение регионарных лимфатических узлов не выявлено (N0) у 33 пациентов (28,2%), метастазы в бронхопульмональных лимфатических узлах (N1) диагностированы у 37 пациентов (31,6%), у 47 (40,2%) имелось поражение лимфатических узлов средостения (40,2%). У 94 пациентов (80,3%) выполнена операция в объеме лобэктомии, у 2 (1,7%) – пневмонэктомия, у 5 (4,3%) – сегментэктомия, у 16 (13,7%) – атипичная резекция. Резекция R0 выполнена в 94,9% случаев.

Неоадъювантная терапия проведена у 11 пациентов (9,4%), у 76 пациентов (73,5%) назначалось адъювантное лечение, у 24 (20,5%) – лекарственная терапия не проводилась. ПХТ использована у 57 пациентов, у пациентов с активирующими мутациями проводилась таргетная терапия. У большинства пациентов (73; 62,4%) имелись метастазы в головном мозге, у 12 (10,3%) – в надпочечнике, у 19 (16,2%) – в костях. Метастазы пролечены с использованием лучевой терапии у 91 пациента (69,2%), хирургии – у 27 пациентов (23,1%).

Медиана общей выживаемости составила 2,9 года. Общая 1-, 3-, 5-летняя выживаемость составила 82,8; 52,6 и 37,2% соответственно. Лучшие показатели выживаемости достигнуты у пациентов с драйверными мутациями (p=0,031), опухолями T1–T2 (p=0,008). Поражение регионарных л/узлов не оказывало статистически значимого влияния на отдаленные результаты (p=0,179). Также не оказывали влияния на показатели выживаемости локализация и количество отдаленных метастазов. Авторы публикации делают вывод, что хирургия первичной опухоли является подходящим компонентом мультимодального лечения пациентов с ОМНМРЛ [25].

В исследовании из Тайваня изучили отдаленные результаты лечения в зависимости от сроков выполнения операции на легком: до лекарственного лечения либо после неоадъювантного воздействия. В ретроспективное исследование включен 51 пациент за период с 2005 по 2017 г. У 84% пациентов имела место аденокарцинома, при этом в 64,7% наблюдений были выявлены активирующие мутации.

Локализация отдаленных метастазов была следующей: головной мозг (41), кости (12), надпочечник (8), печень (1), подмышечные л/узлы (1). У 41 пациента (80%) был одиночный метастаз. У 33 (64,7%) пациентов на 1-м этапе выполнена резекция легкого, у 18 (35,3%) лечение начато с лекарственной терапии. Лобэктомия проведена у 40 пациентов, билобэктомия – у 2, пневмонэктомия – у 1, атипичная резекция – у 8 пациентов. Статистически значимых различий как в частоте периоперационных осложнений, так и в показателях выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости не было. По данным мультивариантного анализа, единственным независимым фактором прогноза выживаемости без прогрессирования было наличие более 1 отдаленного метастаза (HR 2,27; 95% ДИ: 1,07–4,81; p=0,033). Авторы делают вывод, что хирургическое лечение первичной опухоли как до неоадъювантной терапии, так и после нее имеют преимущества при cОМНМРЛ [26].

На наш взгляд, наличие большого числа пациентов с активирующими мутациями в азиатских исследованиях существенно затрудняет интерпретацию полученных результатов, так как ответ опухоли на таргетную терапию и прогноз у пациентов с активирующими мутациями существенно отличаются от группы пациентов без драйверных мутаций. В представленной когорте пациентов таргетную терапию получали 74,5% включенных в исследование, химиотерапию – 86,3%.

■ МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В 2024 г. вышли рекомендации общества торакальных хирургов (The Society of Thoracic Surgeons (STS)) по хирургическому лечению пациентов с ОМНМРЛ. Согласно рекомендациям, у пациентов с ОМНМРЛ резекция легкого, применяемая в качестве местной консолидирующей терапии, обеспечивает преимущества в виде увеличения показателей общей выживаемости и времени до прогрессирования по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией или поддерживающей противоопухолевой лекарственной терапией. Таким образом, резекцию легкого следует рассматривать как метод локального консолидирующего лечения у пациентов с ОМНМРЛ. Недостаточно доказательств, чтобы поддерживать рутинное выполнение систематической лимфодиссекции во время резекции легкого у пациентов с ОМНМРЛ. Однако это может иметь прогностическую ценность, и преимущества должны быть сопоставлены с рисками. В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать лобэктомию вместо сублобарной резекции при олигометастатическом раке легкого. Преимущества от местной консолидирующей терапии, вероятно, имеются только в случае ≤3 метастазов. Хирургическое вмешательство следует выполнять у тщательно отобранных пациентов [27].

Согласно рекомендациям национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)), у компенсированных пациентов (PS 0–2) с IVA (M1b) стадией и отобранных пациентов с IVB (M1c) стадией (до 3–5 отдаленных метастазов) необходимо обсуждать возможность локальной консолидирующей терапии. При метастатическом поражении головного мозга лечение рекомендовано начинать с радиохирургии, хирургии или их комбинации с облучением всего головного мозга и без него. В последующем проводится системная лекарственная терапия (продолжительность не уточнена). После ее завершения у пациентов без признаков прогрессирования рекомендована морфологическая оценка лимфатических узлов средостения. При T1–3N0 рекомендована хирургия или стереотаксическая

лучевая терапия; при T1–3N1 рекомендовано проведение химиолучевой терапии (предпочтительно), или хирургии, или лучевой терапии; при T1–3N2 и T4N0–2 рекомендована химиолучевая терапия. После завершения лечения первичной опухоли проводится локальное лечение отдаленных метастазов (если оно не было проведено ранее) [28].

Эксперты Американского и Европейского общества радиологов в своих рекомендациях указывают на возможность использовать как хирургию, так и лучевую терапию при лечении первичной опухоли у пациентов с ОМНМРЛ. При этом предпочтительно применять малоинвазивные технологии. Лучевую терапию следует использовать в случаях мультиорганного поражения, а также в ситуациях, когда необходимо сократить перерыв в системной терапии. До начала локального лечения рекомендовано проведение системного лекарственного лечения продолжительностью ≥3 мес. [29].

Во всех международных рекомендациях указывается на необходимость использования мультидисциплинарного подхода для определения тактики лечения пациентов с ОМНМРЛ [27–29].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2023 г. в журнале торакальной онкологии вышли 2 статьи в разделе «Противоречия в торакальной онкологии», посвященные роли локального лечения у пациентов с олигометастатическим раком легкого. Авторы первой публикации приводили доводы, почему локальное лечение должно быть стандартом оказания помощи пациентам с ОМНМРЛ, другие же, проведя анализ литературы, говорили, что доказательной базы эффективности локального лечения при ОМНМРЛ недостаточно, чтобы включать его в стандарты. Хирургия, стереотаксическая лучевая терапия и радиочастотная абляция ассоциируются со значительными рисками вреда для пациента при отсутствии доказанной пользы и не должны рутинно использоваться у пациентов с ОМНМРЛ. Авторы как одной, так и другой публикации сходятся во мнении, что необходимо проведение рандомизированных исследований 3-й фазы для разработки стандартов лечения данной категории пациентов с высоким уровнем доказательности [30, 31].

В настоящее время продолжаются по крайней мере 27 проспективных исследований, посвященных ОМНМРЛ. Они гетерогенны по своему дизайну, включают исследования 2-й и 3-й фазы с различными конечными точками, используют различные варианты таргетной и иммунотерапии, а также разные варианты локального лечения [32].

Основываясь на результатах представленных исследований, не только сложно сделать выбор между хирургией и лучевой терапией при лечении пациентов с сОМНМРЛ, но и невозможно однозначно определить когорту пациентов, которым локальное лечение принесет пользу. Daniel H. Schanne проанализировал 54 публикации за период с 1987 по 2018 г. и отметил, что, несмотря на значительные различия в определении критериев ОМНМРЛ, у 90,1% пациентов, включенных в исследования, наблюдался одиночный метастаз. Хирургический метод был предпочтительным в ранних исследованиях, однако после 2011 г. стремительно возросло использование лучевой терапии. Не получено различий в общей выживаемости в зависимости от выбранного подхода (хирургия против лучевой терапии) в лечении как первичной опухоли, так и отдаленного метастаза. Обнаружена тенденция увеличения общей выживаемости после 2011 г. [33].

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

У отобранной группы пациентов с ОМНМРЛ использование агрессивного подхода с хирургией первичного очага позволило достичь 5-летней выживаемости, превышающей 30%, что сопоставимо с отдаленными результатами мультимодального современного лечения пациентов с 3-й стадией НМРЛ. Это говорит о перспективности использования локального лечения у пациентов с ОМНМРЛ. Для определения истинной роли и места хирургии в лечении пациентов с сОМНМРЛ необходимо проведение проспективных исследований, используя для включения пациентов стандартизованные критерии сОМНМРЛ. Также научный интерес представляет изучение роли циркулирующих опухолевых клеток, циркулирующей опухолевой ДНК, мРНК и других методов для выявления группы пациентов, которым агрессивное лечение действительно позволит увеличить продолжительность жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global cancer observatory. *International Agency for Research on Cancer*. Available at: https://gco.iarc.fr/en (accessed 27.02.2025).
2. Okeanov A.E., et al. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Registry for 2010–2019*. Polyakov S.L., ed. Minsk: RNPTS OMR im. N.N. Aleksandrova; 2021. 298 p. (in Russian)
3. Grossi F., Kubota K., Capuzzo F., et al. Future scenarios for the theatment of advanced non-small cell lung cancer: focus on taxane-containing regimens. *The oncologist.* 2010;15(10):1102–1112. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0322
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014. P. 1–72.
5. Hellman S., Weichselbaum R. Oligometastases. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
6. Dingemans A., Hendriks L., Berghmans T., et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer – A Consensus Report. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2019;14(12):2109–2119. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.025
7. Daniel Gomez R., Blumenschein Jr., George R., et al. Local Consolidative Therapy Versus Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Without Progression After First-Line Systemic Therapy – A Multicentre, Randomised, Con-trolled, Phase 2 Study. *The Lancet. Oncology*. 2016;17(12):1672–1682. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30532-0
8. Gomez D, Tang C., Zhang J. Local Consolidative Therapy vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer- Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2019;37(38):1558–1565. doi: 10.1200/JCO.19.00201
9. Iyengar P., Wardak Z., Gerber D., et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic Non–small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA oncology.* 2018;4(1):173501. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3501
10. Palma D., Olson R., Harrow St., et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomized, phase 2, open-label trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393:2051–2058. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5
11. Opitz I., Patella M., Payrard L., et al. Prognostic factors of oligometastatic non-small-cell lung cancer following radical therapy: a multicentre analysis. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2020;57(6):1166–1172. doi: 10.1093/ejcts/ezz384
12. Casiraghi M., Bertolaccini L., Sedda G., et. al. Exhaustive preoperative staging increases survival in resected adrenal oligomer tastatic Non-Small Cell Lung Cancer: a multicentre study. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2020;52:698–703. doi: 10.1093/ejcts/ezaa005
13. Casiraghi M., Bertolaccini L., Sedda G., et al. Lung cancer surgery in oligometastatic patients: outcome and survival. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2020;57:1173–1180. doi: 10.1093/ejcts/ezaa005
14. Kaba E., Yardımcı E., Kakuturu J., et al. In Spite of Curative Radical Pulmonary Procedures, Lesser Pulmonary Resection Shows More Favorable Prognosis in Surgically Treated NSCLC With Synchronous Isolated Cranial Oligometastases. *Frontiers in surgery.* 2021;8:645870. doi: 10.3389/fsurg.2021.645870
15. Sponholz S., Koch A., Mese M., et. al. Lung Cancer Resection after Immunochemotherapy Versus Chemotherapy in Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2023;71:656–663. doi: 10.1055/a-2028-7955
16. Guberina M., Pöttgen C., Guberina N., et al. Long-Term Survival in Patients with Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer by a Multimodality Treatment – Comparison with Stage III Disease. *Cancers.* 2024;16:1174. doi: 10.3390/ cancers16061174
17. Congedo M., Nachira D., Bertolaccini, L., et al. Multimodal therapy for synchronous bone oligometastatic NSCLC: The role of surgery. *Journal of surgical oncology*. 2022;125(4):782–789. doi: 10.1002/jso.26773
18. Yudin D.I., Laktionov K.K., Marinov D.T., et al. Overall survival in oligometastatic lesions in patients with non-small cell lung cancer in the combination treatment group. *Medical Council*. 2020;19:122–125. (in Russian)
19. Muradyan A.G., Kostin A.A., Tolkachev A.O., et al. Surgical treatment of solitary metastatic lesions of the adrenal gland in non-small cell lung cancer. *Siberian oncology journal.* 2020;19(4):105–111. (in Russian)
20. Korotkevich P.E., Pivovarchik S.N., Vahomchik T.G., et al. Retrospective analysis of treatment outcomes in patients with synchronous oligometastatic lung cancer. *Oncology journal*. 2024;18:5–11. (in Russian)
21. Kumar A., Kumar S., Potter A., et al. Surgical management of non–small cell lung cancer with limited metastatic disease involving only the brain. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;167(2):466–477. doi: 10.1016/j.jtcvs.2023.04.034

22. Mitchell K., Farooqi A., Ludmir E., et al. Pulmonary resection is associated with long-term survival and should remain a therapeutic option in oligometastatic lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2021;161(4):1497–1504. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.134
23. Antonoff M., Feldman H., Mitchell K., et al. Surgical complexity of pulmonary resections performed for oligo metastatic NSCLC. *JTO clinical and research reports*. 2022;3:100288. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100288
24. Hao Z., Liang H., Zhang Y., et al. Surgery for advanced-stage non-small cell lung cancer: lobectomy or sub-lobar resection? *Translational lung cancer research*. 2021;10(3):1408–1423. doi: 10.21037/tlcr-21-39
25. Yoo S., Cho W., Lee G. Long-term Surgical Outcomes in Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Single-Center Study. *Journal of chest surgery*. 2023;56(1):25–32. doi: 10.5090/jcs.22.101
26. Shyr B., Huang, C. Chen H., et. al. Sequence for Surgical Resection of Primary Lung Tumor for Oligometastatic Non-Small Cell Lung. *The Annals of thoracic surgery*. 2022;113:1333–1340. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.057
27. Antonoff M., Mitchell K., Kim S., et al. The Society of Thoracic Surgeons (STS) Clinical Practice Guideline on Surgical Management of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2024;119(3):495–508. doi: 10.1016/j.athoracsur.2024.11.010
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2025 – January 14, 2025.
29. Iyengar P., All S., Berry M., et al. Treatment of Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: An ASTRO/ESTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation oncology*. 2023;13(5):393–412. doi: 10.1016/j.prro.2023.04.004
30. Videtic G. Local Treatments of Oligometastatic and Oligoprogressive NSCLC Should Become the Standard of Care. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(8):986–998. doi: 10.1016/j.jtho.2023.05.003
31. Macbeth F., Treasure T. Local Treatments of Oligometastatic and Oligoprogressive NSCLC Should Not Become the Standard of Care. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(8):981–998. doi: 10.1016/j.jtho.2022.09.227
32. Baydoun A., Lee V, Biswas T. Oligometastatic non-small cell lung cancer: a practical review of prospective trials. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):5339. doi: 10.3390/cancers14215339
33. Schanne D., Heitman J., Guckenberger M., et al. Evolution of treatment strategies for oligometastatic NSCLC patients – A systematic review of the literature. *Cancer Treatment Reviews*. 2019;80:101892. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101892

https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.3.008

Макаревич О.О.[1]✉, Пролесковская И.В.[1], Конопля Н.Е.[2]
[1] Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь
[2] Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Кавитарная ретинобластома: дифференциальная диагностика и особенности ответа на лечение

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Макаревич О.О. – идея, дизайн, сбор клинической информации и литературных данных, подготовка рисунков и текста статьи; Пролесковская И.В. – сбор и анализ клинических данных; Конопля Н.Е. – редактирование текста, оформление статьи.

Подана: 26.05.2025
Принята: 12.08.2025
Контакты: vogika@yandex.ru, proleskai@mail.ru, nkonoplya@mail.ru

Резюме

Кавитарная ретинобластома является редкой злокачественной высокодифференцированной внутриглазной опухолью детского возраста. Представлен случай кавитарной ретинобластомы с целью выделения клинических особенностей данной опухоли, к которым относятся наличие псевдокист в структуре опухоли, возможно наличие участков хориоретинальной атрофии у основания опухоли; кавитарная ретинобластома растет медленно, при магнитно-резонансной томографии наблюдается неинтенсивное накопление контрастного вещества. Также проиллюстрированы особенности ответа данного клинического паттерна ретинобластомы на проводимое лечение, учитывая низкую степень злокачественности данной формы опухоли, а именно: низкую чувствительность к миелоаблятивному препарату мелфалану, использованному для проведения интраартериальной химиотерапии, а также значимый эффект от комбинации лазерного воздействия на опухоль и интраартериальной химиотерапии, что позволило достичь четвертого типа опухолевой регрессии в ходе проведенного лечения.
Ключевые слова: кавитарная ретинобластома, псевдокисты, хориоретинальная атрофия, интраартериальная химиотерапия, транспупиллярная термотерапия

НА ПЕРВУЮ | НА СЛЕДУЮЩУЮ | НА ПРЕДЫДУЩУЮ | К СОДЕРЖАНИЮ

Makarevich O.[1]✉, Proleskovskaya I.[1], Konoplya N.[2]
[1] Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus
[2] N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Belarus

Cavitary Retinoblastoma: Differential Diagnosis and Characteristics of Response to Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Makarevich O. – idea, design, collection of clinical information and literature data, preparation of figures, collection and analysis of clinical data; Proleskovskaya I. – collection and analysis of clinical data; Konoplya N. – text editing, article design and text of the article.

Submitted: 26.05.2025
Accepted: 12.08.2025
Contacts: vogika@yandex.ru, proleskai@mail.ru, nkonoplya@mail.ru

Abstract

Cavitary retinoblastoma is a rare malignant well-differentiated intraocular tumor of childhood. A case of cavitary retinoblastoma is presented to highlight the clinical features of this tumor, which include the presence of pseudocysts in the tumor structure, possible areas of chorioretinal atrophy at the base of the tumor, slow-growing cavitary retinoblastoma, and non-intensive accumulation of contrast agent observed in magnetic resonance imaging. The features of the response of this clinical pattern of retinoblastoma to treatment are also illustrated, given the low degree of malignancy of this tumor form, namely: low sensitivity to the myeloablative drug melphalan used for intra-arterial chemotherapy, as well as a significant effect of a combination of laser exposure to the tumor and intra-arterial chemotherapy, which made it possible to achieve the fourth type of tumor regression during the treatment.
Keywords: cavitary retinoblastoma, pseudocysts, chorioretinal atrophy, intra-arterial chemotherapy, transpupillary thermotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Кавитарная ретинобластома (от англ. cavitary – полостной) – это редкий вариант эндофитной опухоли низкой степени злокачественности с внутриопухолевыми псевдокистами, которые при офтальмоскопии выглядят как серые прозрачные полости, при флуоресцентной ангиографии – как гипофлуоресцентные полости, а при ультразвуковом исследовании – как пустые пространства [1]. Так как опухоль является высокодифференцированной и способна существовать на протяжении длительного времени, то может иметь признак ретиноцитомы – хориоретинальной атрофии у основания опухоли. Ретинобластома с небольшой полостью была впервые описана в 1952 г. Сэмюэльсом и Фуксом. При кавитарной ретинобластоме обычно наблюдается в среднем 2–3 полости диаметром около 3 мм [2, 3]. Диагноз ставится в среднем в возрасте около 15 месяцев, и примерно в 2/3 случаев наблюдается двустороннее поражение [2, 3]. Эти опухоли могут сосуществовать с некавитарными очагами ретинобластомы в том же или другом глазу. Вторичное формирование псевдокист в ходе лечения, по данным швейцарских исследователей, отмечается в 10% (n=2/20)

случаев. Примечательно, что при кавитарной форме ретинобластомы во время лечения могут образовываться новые полости, а вторичные полости могут стать видимыми в изначально некавитарной опухоли после в среднем 2 курсов химиотерапии [2]. Также полости могут появляться в опухолях без псевдокист после лечения в 2,8% случаев (вторичные кавитарные ретинобластомы) [2], что считается рядом авторов признаком стабилизации опухолевого процесса, как и 2-й и 3-й типы опухолевой регрессии, требующие пожизненного наблюдения, так как в ряде случаев у пациентов с данным типом опухолевой регрессии могут быть рецидивы заболевания. С другой стороны, полости могут исчезать в процессе лечения, что наблюдалось в 44% случаев после в среднем 18 месяцев наблюдения, по данным некоторых исследователей [2]. В отличие от некавитарной ретинобластомы, при которой системная или внутриартериальная химиотерапия вызывает среднее уменьшение опухоли примерно на 30–35% в диаметре основания и на 50–56% по высоте [4], кавитарные опухоли обычно уменьшаются в среднем только наполовину [3], а иногда и вовсе не уменьшаются [5]. Кроме того, рецидив кавитарной ретинобластомы, по-видимому, является исключительным явлением, не возникшим ни на одном из 18 глаз после среднего периода наблюдения 40 месяцев, по данным исследователей Великобритании [2], и только на 1 из 26 глаз (4%) в серии из Филадельфии после среднего периода наблюдения в 4 года [3], что отличается от показателя рецидивов в 20–28%, характерного для некавитарной ретинобластомы [4, 6, 7]. В целом, несмотря на кажущуюся устойчивость, кавитарная ретинобластома не требует агрессивного или длительного лечения. Однако, учитывая, что риск рецидива составляет около 4%, как и при ретиноме, рекомендуется наблюдение в течение всей жизни пациента [8–10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать случай кавитарной ретинобластомы с акцентом на клинические особенности и подход к лечению данной формы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фоторегистрация глазного дна осуществлялась с помощью немидриатической цифровой портативной фундус-камеры Aurora Optomed и широкоугольной мидриатической системы визуализации 3nethra neo. Эхоскопия В-методом осуществлялась с помощью офтальмологической ультразвуковой диагностической системы ABSOLU компании Quantel Medical. Офтальмоскопия проводилась с использованием бинокулярного налобного офтальмоскопа и асферических бесконтактных линз 20Д, 28Д. МРТ проводилась на высокопольном магнитно-резонансном томографе с мощностью магнитного поля 1,5 Т с парамагнитной контрастной средой гадовист.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка в возрасте 2 года 3 месяца, обращавшаяся в течение полугода к офтальмологу по месту жительства с жалобами на косоглазие правого глаза, была направлена в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с подозрением на образование оболочек правого глаза. Семейный онкологический анамнез не отягощен. По органам и системам – без особенностей. Патологических изменений в общеклинических анализах выявлено

не было. При осмотре определялась девиация правого глаза кверху около 5° и к виску около 5° по Гиршбергу. Передние отделы глазных яблок не изменены, реакция зрачков на свет сохранена, справа рефлекс с глазного дна в верхнем сегменте белый, в нижнем – розовый, слева рефлекс с глазного дна розовый. В Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии была выполнена офтальмоскопия под наркозом в условиях медикаментозного мидриаза с применением склерокомпрессии для определения образований на крайней периферии, также фоторегистрация глазного дна, эхоскопия В-методом и магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит и головного мозга с контрастным усилением. При офтальмоскопии в заднем полюсе было выявлено образование белого цвета с питающими сосудами, у основания образования обнаружены участки хориоретинальной атрофии, свидетельствующие о длительно протекающем процессе, в толще образования визуализировались 2 полупрозрачные псевдокисты, диск зрительного нерва не изменен (рис. 1). По данным эхоскопии, высота образования составляла 2,26 мм, основание – 9,2 мм (рис. 2).

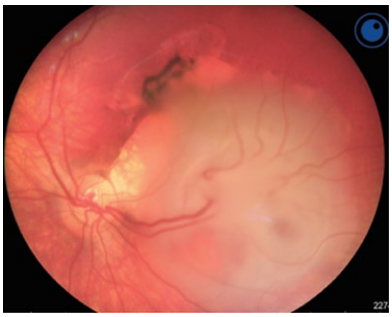


Рис. 1. Глазное дно пациента при поступлении
Fig. 1. Ophthalmoscopic image of the patient at admission

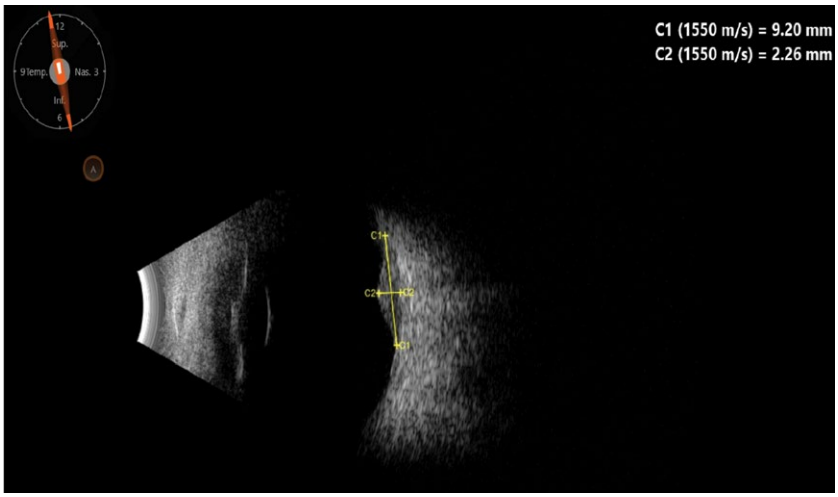


Рис. 2. Данные ультразвукового исследования глаза с образованием сетчатки при поступлении
Fig. 2. Ultrasound data of the eye with retinal lesion upon admission

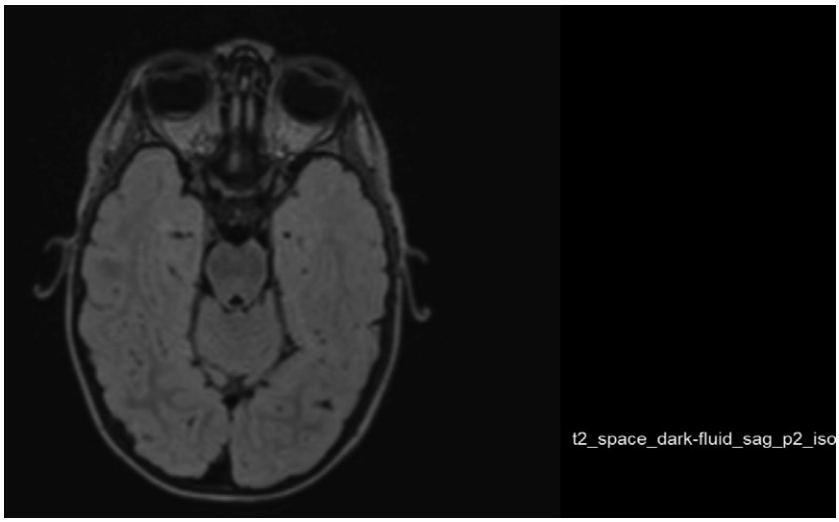


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография орбит и головного мозга
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of orbits and brain

По данным МРТ, по задней стенке правого глазного яблока, проминируя в стекловидное тело, определялось гипоинтенсивное на Т2-взвешенном изображении (на Т1-нативных не визуализировалось) образование 6×3 мм, после контрастного усиления неинтенсивно накапливающее контрастное вещество. Содержимое стекловидного тела однородное. Распространение процесса за пределы глазного яблока не определялось. Ретроорбитальное пространство свободно. Оптический нерв не утолщен. Мышечный аппарат глаз без особенностей (рис. 3).

На основании анамнеза, клинической картины и данных инструментальных методов исследований был выставлен диагноз «ретинобластома правого глаза, группа В по Международной классификации интраокулярной ретинобластомы, низкой степени злокачественности».

После проведения консилиума было принято решение о проведении интраартериальной химиотерапии (ИАХТ) препаратом мелфалан в дозе 5 мг. Через 4 недели после проведения ИАХТ оценивали ответ опухоли на лечение. Клинически значимой динамики не отмечалось; по данным эхоскопии, высота опухоли уменьшилась на 0,7 мм, что возможно оценить как погрешность метода исследования. После проведения повторного консилиума было принято решение о проведении повторной ИАХТ препаратом мелфалан в той же дозе. Через 4 недели клинически значимой динамики процесса не отмечалось; по данным эхоскопии, высота образования уменьшилась на 0,6 мм, что расценивалось как погрешность метода исследования. Следующим этапом было принято решение о проведении транспупиллярной термотерапии опухоли лазером с длиной волны 532 нм в непрерывном режиме мощностью 250–300 мВт с последующим проведением ИАХТ мелфаланом на следующий день в дозе 5 мг (фото после проведения лазерного этапа лечения – на рис. 4). Через 4 недели после проведенного этапа лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде резорбции опухоли на 90%

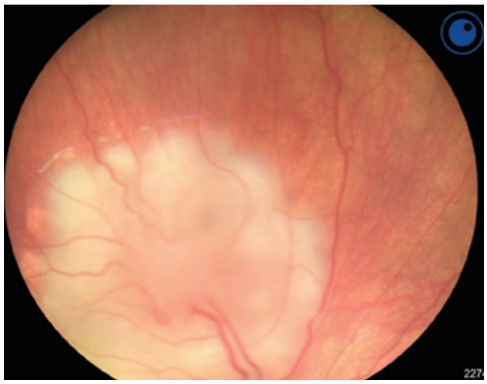


Рис. 4. Глазное дно пациента после проведенного лазерного лечения (TTT)
Fig. 4. Ophthalmoscopic image of the patient after laser treatment (TTT)

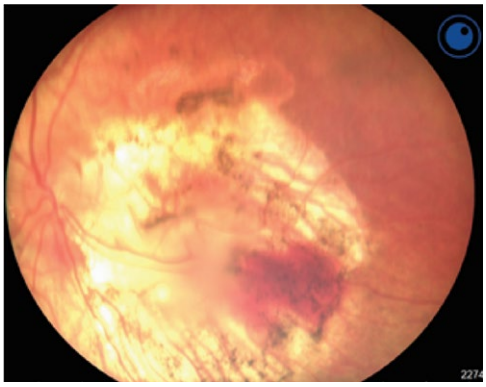


Рис. 5. Глазное дно пациента спустя 3 недели после проведения TTT и 3 курсов ИАХТ
Fig. 5. Ophthalmoscopic image of the patient 3 weeks after TTT and 3 courses of IACT

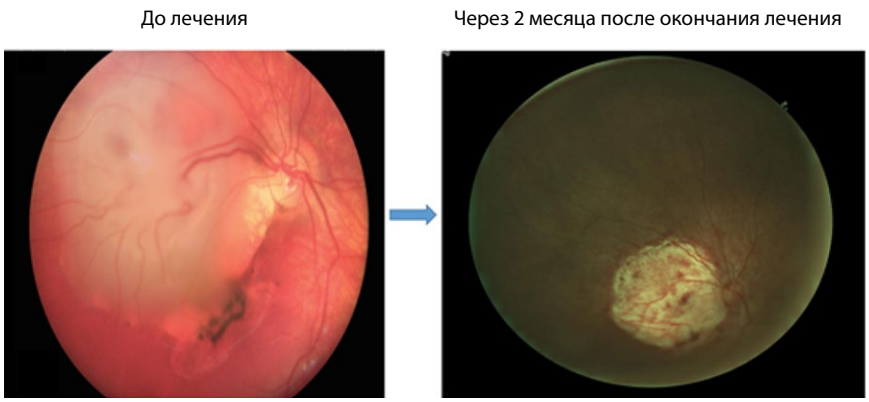


Рис. 6. Глазное дно пациента при поступлении и после проведенного лечения
Fig. 6. Ophthalmoscopic image of the patient at admission and after treatment

с замещением хориоретинальным рубцом с остаточной опухолевой тканью в центральной зоне (рис. 5). Дополнительно провели транспупиллярную термотерапию (ТТТ) с применением диодного лазера с длиной волны 810 нм, длительностью импульса 5000 мс, мощностью 500 мВт в сканирующем режиме. Через 4 недели отмечалась положительная динамика, однако полной резорбции опухолевой ткани в центральной зоне не произошло, и была проведена ТТТ диодным лазером с длиной волны 532 нм в непрерывном режиме мощностью 300 мВт. Каждый этап лазерного лечения прекращался после побеления опухоли. Через 4 недели после проведения последнего сеанса ТТТ была достигнута полная резорбция опухолевой ткани (рис. 6).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение кавитарной ретинобластомы с помощью внутривенной химиотерапии, по данным зарубежных исследователей, не всегда приводит к желаемому результату (сохранению глазного яблока), несмотря на то, что опухоль является высокодифференцированной и рецидивирует только в 4% случаев, как и ретиноцитома. Так, Mashayekhi и соавторы [11] сообщали, что 3 из 16 глаз (19%) потребовали выполнения энуклеации после проведения системной химиотерапии, по данным Rojanaporn и соавторов [3], 3 из 26 глаз с кавитарной ретинобластомой потребовали проведения энуклеации после системной химиотерапии. По данным некоторых зарубежных клиник, интраартериальная химиотерапия является методом выбора при данной форме ретинобластомы [12], позволяющим отказаться от проведения энуклеации, однако отмечается, что некоторые опухоли требуют проведения 7 курсов ИАХТ с применением 3 препаратов для достижения опухолевой регрессии, что, вероятно, также является неоправданным в отношении опухоли с низкой степенью злокачественности. В Республике Беларусь ежегодно выявляется в среднем около 6 случаев заболевания, кавитарная форма ретинобластомы встречается очень редко (по данным зарубежных авторов, от 2,4 до 4% случаев [2, 3]). При проведении ретроспективного анализа медицинских карт стационарных пациентов, наблюдавшихся в Центре детской онкологии с 1997 по 2024 г., не отмечалось наличия псевдокист в структуре выявленных ретинобластом. Описанный клинический случай является уникальным для детской онкоофтальмологии в Республике Беларусь.

Вероятно, не получив достаточного ответа опухоли на проведенную ИАХТ мелфаланом в дозе 5 мг, необходимо было провести ИАХТ с применением лазерного лечения как второй этап терапии, не использовав ИАХТ мелфаланом в дозе 5 мг повторно. Использование на втором этапе комбинированной ИАХТ с применением 2 или 3 препаратов одновременно, возможно, также не дало бы ожидаемого эффекта, так как в зарубежных публикациях отмечаются случаи, при которых применение ИАХТ 3 препаратами проводилось до 7 раз для сохранения органа зрения. Применение брахитерапии, учитывая, что опухоль является высокодифференцированной и оказалась устойчивой к миелоаблятивному препарату, использованному при ИАХТ, также является спорным в отношении метода выбора в данном случае. Таким образом, потенцирование эффекта ИАХТ лазерным лечением является действующей моделью лечения кавитарной ретинобластомы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кавитарная ретинобластома является высокодифференцированной злокачественной опухолью, поэтому необходимо создание особого подхода к лечению, позволяющему достичь 1-го (полная кальцификация опухоли) или 4-го (хориоретинальная атрофия) типа опухолевой регрессии с применением минимального химиотерапевтического воздействия, учитывая низкий риск развития рецидива заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Palamar M., Pirondini C., Shields C.L., Shields J.A. Cavitary retinoblastoma: ultrasonographic and fluorescein angiographic findings in 3 cases. *Arch. Ophthalmol*. 2008;126:1598–1600.
2. Chaudhry S., Onadim Z., Sagoo M.S., Reddy M.A. The recognition of cavitary retinoblastoma tumors. *Retina.* 2017;1. doi: 10.1097/iae.0000000000001597
3. Rojanaporn D, Kaliki S, Bianciotto CG, et al. Intravenous chemoreduction or intra-arterial chemotherapy for cavitary retinoblastoma: long-term results. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:585e590.
4. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch. Ophthalmol*. 2011;129:1399–1406.
5. Francis L. Muniera, Maja Beck-Popovicb, Guillermo L. Chantada. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. Alive, with good vision and no comorbidity.
6. Gombos D.S., Kelly A., Coen P.G., Kingston J.E., Hungerford J.L. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *Br. J. Ophthalmol*. 2002;86:80–83.
7. Shields C.L., Mashayekhi A., Cater J., Shelil A., Meadows A.T., Shields J.A. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am. J. Ophthalmol*. 2004;138:329–337.
8. Abouzeid H., Balmer A., Moulin A.P., Mataftsi A., Zografos L., Munier F.L. Phenotypic variability of retinocytomas: preregression and postregression growth patterns. *Br. J. Ophthalmol*. 2012;96:884–889.
9. Balmer A., Munier F., Gailloud C. Retinoma. Case studies. *Ophthalmic Paediatr. Genet*. 1991;12:131–137.
10. Singh A.D., Santos C.M., Shields C.L., Shields J.A., Eagle Jr. R.C. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch. Ophthalmol*. 2000;118:199–205.
11. Mashayekhi A, Shields CL, Eagle Jr RC, Shields JA. Cavitary changes in retinoblastoma: relationship to chemoresistance. *Ophthalmology*. 2005;112:1145e1150.
12. Zheng Y., Froehler M. T., Friedman D., Daniels A. *Intra-arterial chemotherapy (IAC) as primary treatment for cavitary retinoblastoma: Excellent response in 8 tumors. Ophthalmology Retina.* 2020. doi: 10.1016/j.oret.2020.08.011