

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет медицины»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Турупаев Кирилл Андреевич**

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДЕСМОИДНЫМ  
ФИБРОМАТОЗОМ ЗАБРЮШИННОЙ И АБДОМИНАЛЬНОЙ  
ЛОКАЛИЗАЦИИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Будурова Марина Дмитриевна**

Москва – 2025 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Общая информация и эпидемиология десмоидного фиброматоза .....	12
1.2 Молекулярно-генетические особенности развития десмоидного фиброматоза.....	14
1.3 Современные представления о топографо-анатомической классификации десмоидного фиброматоза.....	19
1.4 Морфологическое строение ДФ .....	22
1.5 Особенности диагностики десмоидных опухолей забрюшинной локализации .....	25
1.6 Современные представления о лечении больных с десмоидными опухолями забрюшинной локализации .....	30
1.6.1 Радиотерапия .....	39
1.6.2 Лекарственная терапия .....	41
1.6.3 Химиотерапия.....	44
1.6.4 Тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ) .....	46
1.6.5 Перспективы лекарственной терапии .....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	52
2.1 Методы обследования пациентов.....	54
2.2 Морфологическое исследование .....	55
2.3 Молекулярно-генетическое исследование .....	56
2.4 Статистическая обработка данных.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	59
3.1 Характеристика изучаемой группы больных .....	59
3.2 Непосредственные результаты хирургического лечения .....	71
3.3 Отдаленные результаты.....	78
3.4 Молекулярно-генетический ландшафт десмоидных опухолей.....	90

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
ВЫВОДЫ .....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	144

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, десмоидные опухоли (десмоид, десмоидный фиброматоз, агрессивный фиброматоз, ДФ) относятся к категории пограничных мезенхимальных опухолей с неопределенным или низким потенциалом злокачественности [12, 126, 259]. В отличие от других злокачественных опухолей, десмоидные опухоли не обладают метастатическим потенциалом, однако характеризуются местно-деструктивным, инвазивным характером роста и высоким потенциалом рецидивирования. Низкая частота встречаемости (2–4 новых случая на 1 млн. человек ежегодно; не более 0,01–0,03% среди всех новообразований; менее 3% среди опухолей мягких тканей) этого заболевания объясняет редкость имеющихся публикаций [12, 25, 74, 78, 126, 247].

Как известно, основной контингент больных десмоидными опухолями (80%) представляют собой пациенты моложе 40 лет. Развитие десмоидных опухолей в раннем детском возрасте и возрасте более 55 лет встречается казуистически редко [126, 176, 259]. Манифестация заболевания у наиболее социально активной и трудоспособной категории населения обуславливает выраженные последствия социально-трудовой дезадаптации и снижения качества жизни из-за симптомного течения заболевания и функциональных нарушений вследствие прогрессирования заболевания или перенесенных мультивисцеральных хирургических вмешательств с большими объемами резекций.

В связи с различной локализацией, отсутствием стандартов лечения в каждой из групп локализации, отсутствием прогностических факторов и непредсказуемым клиническим течением, лечение и диагностика десмоидных опухолей является актуальнейшей проблемой, требующей изучения и анализа полученных новых данных.

Единые протоколы лечения пациентов с агрессивным фиброматозом в настоящее время отсутствуют. Не существует также чётких критериев выбора метода лечения, несмотря на довольно широкий спектр существующих опций [193].

Современные достижения в области хирургии, лекарственной терапии, радиотерапии, бурное развитие диагностических технологий, в том числе и лабораторных, а также накопленный опыт во всех областях онкологии позволяют добиваться хороших результатов лечения и приемлимого качества жизни больных злокачественными опухолями различных локализаций. Достижения научно-практического прогресса в онкологии за последние 15 лет позволили кардинально улучшить результаты лечения онкологических пациентов, особенно в группе пациентов с локализованными формами заболевания, при котором возможно достижение полного излечения больного. При диссеминированных опухолевых процессах стало возможным значительное продление жизни за счёт использования персонализированных методов лечения, основанных, прежде всего, на индивидуальном молекулярно-генетическом профиле больного. Учитывая эти достижения, теоретически мало кто мог бы предполагать существование сложностей, связанных с лечением больных нематастазирующей незлокачественной опухолью. Вопреки этому, на практике, лечение больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации до сегодняшнего дня продолжает оставаться трудновыполнимой задачей даже в условиях специализированных онкологических учреждений [9, 10, 12, 161].

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации.

### **Задачи исследования**

1. Произвести анализ клинико-демографических характеристик больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации.
2. Произвести анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации.
3. Произвести анализ отдалённых результатов хирургического лечения больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации.
4. Определить прогностические факторы неблагоприятного прогноза больных десмоидными опухолями.
5. Изучить молекулярно-генетический профиль десмоидных опухолей и определить потенциальные различия, влияющие на клиническое течение и прогноз у больных.

### **Научная новизна**

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые в Российской Федерации на систематизированном клиническом материале получены результаты хирургического лечения больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации, основанные на анализе опыта ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Впервые в РФ проведено молекулярно-генетическое профилирование образцов десмоидных опухолей с использованием метода секвенирования нового поколения с последующим анализом полученных результатов и определением их влияния на безрецидивную выживаемость. В ходе работы установлены факторы, которые влияют на выбор тактики лечения и прогноз заболевания у больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании изучения результатов хирургического лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации выделены демографические особенности популяции пациентов, выявлены особенности клинической манифестации заболевания, доказано влияние на прогноз первичной локализации и мультифокального роста десмоидной опухоли. Продемонстрировано отсутствие прогностической значимости микроскопических признаков нерадикального удаления опухоли.

В исследовании впервые оценен мутационный профиль десмоидных опухолей, при этом выделены особенности мутационного статуса, влияющие на риск наследственных форм десмоидных опухолей и вероятность развития рецидива после хирургического лечения.

Доказано, что экспрессия  $\beta$ -катенина, Eт $\alpha$ , ER $\beta$  и PR не обладает прогностической значимостью и может использоваться только с диагностической целью.

## **Методология и методы исследования**

Работа содержит анализ историй болезни больных десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации, которым было выполнено хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1999 г. по 2022 г. Критериями включения в исследование было наличие достаточных клинических и инструментальных данных. Все случаи были гистологически верифицированы. Сбор и обработка материала выполнялись в разработанной электронной базе с деперсонализированными данными пациентов с применением многопольных электронных таблиц Excel (Microsoft). Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 26.0) (IBM, Чикаго, США) и StatTech v. 3.1.1 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

## Положения, выносимые на защиту

1. Десмоидный фиброматоз является крайне редким заболеванием, частота заболеваемости варьирует от 0,2 до 0,4 случаев на 100 тыс. населения. Лечение пациентов с десмоидными опухолями брюшинной и абдоминальной локализации должно производиться в специализированных клиниках, являющимися референс центрами по этой патологии, обладающих достаточным опытом проведения хирургических вмешательств, в том числе комбинированных. Тактика лечения больных десмоидными опухолями должна определяться решением мультидисциплинарного консилиума и базироваться на основании персонализированного онкологического и функционального прогнозов в соответствии с группами прогностического риска.

2. Брюшинная локализация десмоидной опухоли относится к группе высокого прогностического риска. Показанием к хирургическому вмешательству при десмоидной опухоли брюшинной локализации является симптомное течение заболевания или зафиксированное прогрессирование опухолевого процесса, при котором возможно достижение R0- или R1- краев резекции. В случае невозможности выполнения R0 или R1 резекции (возможна только R2 резекция), необходимо назначение лекарственной терапии в индукционном (в случае регрессии опухоли, повторно рассмотреть возможность хирургического вмешательства) или самостоятельном режиме.

3. В случаях развития осложнений показано паллиативное хирургическое вмешательство в объеме шунтирующих и дренирующих операций в ожидании положительных результатов лекарственного лечения и, в некоторых случаях, самопроизвольной регрессии опухоли. Качество жизни пациента с неметастазирующей опухолью пограничной степени злокачественности является ведущим аргументом при принятии тактического решения с приоритетом сохранения функции органов и систем.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.2 «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)» и п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Представленные результаты исследования, научные положения, выводы и практические рекомендации получены при ретроспективном изучении данных 121 больного десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1999 г. по 2022 г. Достоверность полученных данных подтверждается дизайном исследования, достаточным объемом выборки, продолжительным периодом наблюдения за больными, корректным использованием методов статистического анализа и апробированностью результатов. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, широко внедрены и используются в повседневной клинической практике отделения абдоминальной онкологии №1 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, для оптимизации, персонализации и определения тактики хирургического лечения и его объемов у больных десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной

локализации. Применение полученных результатов в отделении подтверждается актом внедрения от «22» января 2024 года.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции кафедры онкологии научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделения абдоминальной онкологии №1 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации 04 июля 2024 г.

### **Публикации по теме диссертации**

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 2 публикациях, из них 2 в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (литературный обзор, описание материалов и методов исследования, описание результатов исследования, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы

включает 271 источник, из которых 22 отечественных и 249 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 25 рисунками (из них 1 в приложении), 23 таблицами (из них 5 в приложениях).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Общая информация и эпидемиология десмоидного фиброматоза

Десмоидный фиброматоз (десмоидная опухоль, десмоид, агрессивный фиброматоз, ДФ) представляет собой редкую опухоль мезенхимального происхождения, характеризующуюся инвазивным местно-деструктивным характером роста, высокой частотой рецидивирования по данным литературы и, при этом, отсутствием метастазирования. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2020 г.), ДФ относится к категории пограничных мезенхимальных опухолей с неопределенным или низким потенциалом злокачественности [19, 102].

Первое описание десмоидной опухоли было сделано J. MacFarlane в 1832 г. [171]. Однако, впервые термин «desmoid» (от греческого «desmos» связь, схожий с сухожилием) был предложен J. Muller в 1838 году из-за характерной макроскопической картины десмоидного фиброматоза, напоминающей сухожилия [186].

Частота встречаемости ДФ довольно низкая и составляет 2-4 новых случая на 1 млн. человек ежегодно (не более 0,01–0,03% среди всех новообразований; менее 3% среди опухолей мягких тканей) [92, 176, 213].

Наиболее подверженными заболеванию десмоидным фиброматозом считаются люди в возрасте от 15 до 60 лет. ДФ редко встречается у детей и пожилых людей. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение М:Ж: 0,5:1), хотя у детей и пациентов старше детородного возраста заболевание демонстрирует равное распределение по полу [79, 120, 174, 213, 220].

Официальной статистики по заболеваемости ДФ в Российской Федерации нет. Но если интерпретировать общемировой показатель, то ежегодная заболеваемость ДФ в Российской Федерации может составлять около 400 новых случаев ежегодно [2].

В литературе нет доказательств расовой или этнической предрасположенности к развитию ДФ. Однако, некоторые авторы указывают на возможные различия в частоте мутаций гена CTNNB1 в различных этнических группах [143], что требует подтверждения независимыми многоцентровыми исследованиями с большими когортами пациентов.

Так в двух японских исследованиях сообщалось, что частота мутаций в гене CTNNB1 у пациентов со спорадическими десмоидными опухолями составляла 38,9% (7/18 пациентов) [219] и 52,4% (22/42 пациента) соответственно [244]; в научном исследовании Kim HS et l. из Республики Корея этот показатель составил 70 %, а большинство западных авторов указывают этот показатель в диапазоне от 83 до 87% [30, 88, 154].

Этиопатогенез ДФ продолжает оставаться неясным, но многими зарубежными авторами, описывается как мультифакториальный [99, 100, 139, 148, 176]. ДФ может носить спорадический или наследственный характер (FAP-ассоциированный ДФ). По данным мировой литературы, около 50% спорадических случаев ДФ ассоциировано с предшествующей травмой или хирургическим вмешательством в данной зоне, например «рубцовый» фиброматоз в зоне предшествующей нефрэктомии или длительно стоявшего диализного катетера [55, 99, 100, 139, 148, 176, 228]. Эндокринная модификация также обсуждается в качестве одного из этиологических факторов онкогенеза ДФ [12, 99, 100, 139, 176, 148]. Основаниями для данного предположения являются минимальная частота развития опухоли у детей и лиц пожилого возраста, преобладание абдоминального ДФ у женщин репродуктивного возраста в период беременности или в течение года после родов.

Хотя подавляющее большинство десмоидных опухолей являются спорадическими, ДФ также может быть наследственным. Наследственный ДФ развивается преимущественно у больных с синдромом семейного полипоза толстой кишки (синдром Гарднера). У пациентов с САП риск развития ДФ в 1000 раз выше [117]. В исследованиях сообщается, что ДФ может наблюдаться в 5–16 % случаев САП [96, 117, 148, 196].

Спорадические опухоли чаще имеют экстраабдоминальную локализацию. А FAP-ассоциированный ДФ, напротив, чаще имеет абдоминальную или забрюшинную локализацию [96, 117, 148, 196].

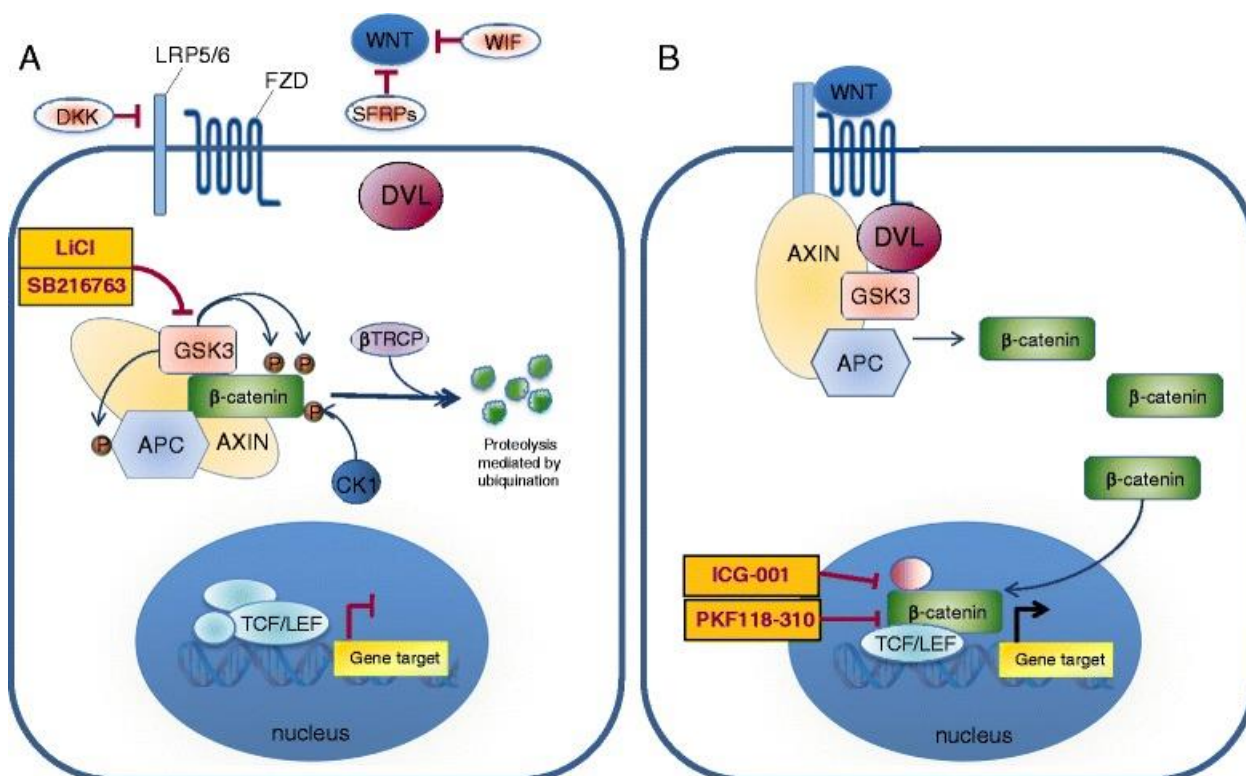
## **1.2 Молекулярно-генетические особенности развития десмоидного фиброматоза**

Центральным звеном каскада патофизиологических реакций при возникновении ДФ является избыточное накопление продукта гена CTNNB1 ( $\beta$ -катенина) в ядре фибробластов, что в свою очередь нарушает путь дифференцировки клетки и межклеточные взаимосвязи.

Вышеперечисленные реакции реализуются в рамках канонического сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин (Рисунок 1).

Канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин является наиболее изученным, поскольку он участвует во множестве биологических процессов и цепей передачи внутриклеточных сигналов. Он контролирует процессы эмбрионального развития, такие как плюрипотентность стволовых клеток, пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток. В зрелых клетках передача сигналов Wnt способствует поддержанию гомеостаза соматических стволовых клеток, дифференцировке и регенерации тканей после повреждения [32, 33, 93].

Отличительной чертой канонического пути Wnt от неканонических ( $\beta$ -катенин-независимых) путей является активация транскрипции с помощью стабилизации цитоплазматического белка  $\beta$ -катенина. Передача сигнала обеспечивается изменением концентрации клеточного  $\beta$ -катенина. Вследствие ингибирования процесса деградации цитоплазматического  $\beta$ -катенина концентрация его в цитоплазме повышается, что приводит к его накоплению и последующей транслокации в ядро. В ядре  $\beta$ -катенин путем взаимодействия с белками TCF/LEFT активирует транскрипцию генов-мишеней Wnt [57, 132, 147, 172].



APC – ген, а также одноименный белок (продукт экспрессии гена APC), мутации в котором ассоциированы с проявлением аденоматозного полипоза толстой кишки; GSK3 – киназа гликогенсинтазы-3; CK1 – казеинкиназа CK1; AXIN – каркасный белок Аксин, который удерживает вместе комплекс деградации; TCF/LEF – транскрипционные факторы TCF/LEF; Fzd – семипроходный трансмембранный рецептор Frizzled; Dvl – семейства многофункциональных белков, служащих центром канонической и неканонической передачи сигналов Wnt

**Рисунок 1** – Схема канонического сигнального пути Wnt/β-катенин [93]

В отсутствии сигнала Wnt цитоплазматический β-катенин связан с мультибелковым комплексом, который регулирует фосфорилирование и последующую деградацию β-катенина убиквитин-протеосомной системой.

Мультибелковый комплекс состоит из белков APC, казеинкиназы CK1 и протеинкиназы GSK3, расположенных на цитоплазматическом «поддерживающем» белке Axin [109, 123]. Axin взаимодействует с различными компонентами комплекса и координирует последовательное фосфорилирование β-катенина. Первоначально CK1 фосфорилирует β-катенин по серину 45, что делает возможным фосфорилирование, выполняемое GSK3 по треонину 41, серину 37 и серину 33 (Рисунок 1A) [145]. Впоследствии происходит фосфорилирование APC с помощью CK1 и GSK3, результатом которого является

увеличение сродства между APC и  $\beta$ -катенином. Вследствие чего происходит перенос  $\beta$ -катенина от Axin к APC. [129] Фосфорилированный  $\beta$ -катенин распознается убиквитин лигазой E3 ( $\beta$ TrCP), что приводит к убиквитинированию с последующей деградацией в протеасомах [118, 123, 172, 262]. Активация канонического сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин происходит в результате взаимодействия специфических внеклеточных молекул Wnt с рецепторным комплексом на мембране, состоящим из семипроходного трансмембранного рецептора Frizzled (Fzd) и его корецептора LRP6 или LRP5. Активированные рецепторы взаимодействуют с каркасным белком Dishevelled (Dvl). Что приводит к CK1 либо GSK3 опосредованному фосфорилированию LRP5/6. Каскад вышеописанных реакций запускает транслокацию Axin на мембрану, где он связывается с LRP5/6 [93, 175, 267]. Таким образом мультибелковый комплекс деградации не формируется,  $\beta$ -катенин накапливается в цитоплазме и транспортируется в ядро, где вытесняет репрессор Groucho из комплекса TCF/LEF (T-cell factor/ lymphocyte enhancer-binding factor) и привлекает коактиваторов транскрипции генов CBP/p300 (CREB-binding protein), PYGO (Pygopus), BCL9 (B cell lymphoma 9) и др. [14, 76, 227].

Основные гены, которые активирует  $\beta$ -катенин зависимый сигнальный путь это cyclin-D1, Axin 2, c-Myc, CCND1, DKK1, ITF2, PPAR-d, CD44, MMP2,7, c-jun, fra-1, claudin-1, VEGF, FGF18, и др. [14, 76, 214].

Помимо сигнальной функции в качестве транскрипционного фактора в рамках канонического пути Wnt,  $\beta$ -катенин также обеспечивает структурную роль в механизмах межклеточной адгезии и клеточной подвижности [7, 43, 75].

Высокий уровень экспрессии  $\beta$ -катенина может приводить к нарушению стабильности кадгерин-катенинового комплекса, приводя к ослаблению межклеточной адгезии и повышению потенциала таких клеток к инвазивному росту [5].

В некоторых работах также отмечается роль стабильности кадгерин-катенинового комплекса в осуществлении функции супрессии опухолевого роста молекулой E-кадгерина [119].

Фиброматоз десмоидного типа может быть одним из проявлений FAP, сцепленного с геном APC, но, как правило, это спорадические опухоли. Роль мутаций в гене APC в течении ДФ изучена недостаточно. Известно, что мутации гена APC влияют на развитие синдрома семейного полипоза толстой кишки (синдрома Гарднера). Одним из проявлений синдрома Гарднера является развитие APC-ассоциированных десмоидных опухолей (встречается в 15% случаев). Риск развития десмоидов у пациентов с синдромом Гарднера составляет 2,56 случая на 1 тыс. пациентов в год, что в 852 раза выше, чем в общей популяции [92]. При этом выявлено, что наличие патогенной мутации в промежутке от 148 до 1800 кодонов в гене APC увеличивает риск ДФ [197].

От 50% до 87% спорадических ДФ характеризуются мутациями в 41 и 45 кодонах 3 экзона (p.Thr41Ala, p.Ser45Phe и p.Ser45Pro) гена, кодирующего  $\beta$ -катенин, CTNNB1. Эти кодоны являются сайтами фосфорилирования серина и треонина, необходимыми для деградации  $\beta$ -катенина [154, 244].

Наличие этих мутаций делает фосфорилирование невозможным и способствуют ядерной транслокации  $\beta$ -катенина [179]. Высокий уровень ядерного окрашивания  $\beta$ -катенина является общепринятым диагностическим маркером DF. Ядерный  $\beta$ -катенин обнаруживается почти в 90% десмоидных клеток [93]. Однако, аномальная экспрессия  $\beta$ -катенина не зависит от мутаций CTNNB1, что позволяет предположить, что и другие факторы могут быть вовлечены в изменение сигнального канонического пути Wnt при ДФ. Enzo M. V. et al (2015) отметили увеличение ядерных GSK3 $\beta$  (95%), связанных с  $\beta$ -катенином, во всех клетках ДФ, что позволяет предположить о наличии других изменений, связанных с мультибелковым комплексом. [93, 179]. Кроме того, Caspi et al. (2008) продемонстрировали, что GSK3 $\beta$  может иметь ядерную функцию, которая нарушает путь Wnt по механизму, который не включает фосфорилирование и деградацию  $\beta$ -катенина [59, 265]. Эти результаты подтверждают потенциальное значение ядерного GSK3 $\beta$  как дополнительного маркера для клеток DF [179].

Ядерное накопление  $\beta$ -катенина в клетках ДФ также может быть вызвано факторами микроокружения, такими как провосполительные цитокины, факторы

роста или гормоны. Иммуногистохимические исследования показали, что EGF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , VEGF, фосфорилированные SMAD2/3, COX2 и рецепторы андрогенов были значительно повышены в десмоидных опухолях по сравнению с заживающей рубцовой тканью и неизменной соединительной тканью [31, 97, 167, 181].

В ряде исследований описана модулирующую роль TGF- $\beta$  в отношении уровня  $\beta$ -катенина. Культивируемые фибробласты *in vitro*, стимулированные TGF- $\beta$ , индуцировали ядерное накопление  $\beta$ -катенина и повышали активность TCF/LEF и транскрипцию гена-мишени AXIN2 [28, 84].

Данные об экспрессии цитокинов, связанных с TGF- $\beta$  в десмоидных опухолях, также были описаны некоторыми авторами [31, 142, 167, 181].

Colombo C. et al (2011) и Liegl B. et al (2006) в своих работах продемонстрировали наличие экспрессии PDGF $\alpha$  и PDGFR $\alpha$ , металлопротеиназ (ADAM12 и MMP2) и мидкина (гепарин-связывающего белка) в клетках ДФ [72, 163].

Ishizuka M. et al (2006) и Leithner A. et al (2005) сообщили об экспрессии рецепторов прогестерона и отсутствия экспрессии рецептора эстрогена-альфа в клетках ДФ [131, 157].

Ранние публикации о ДФ в большинстве случаев не сообщали об экспрессии ER в опухолевых образцах пациентов с ДФ. Однако открытие второй изоформы ER (ER $\beta$ ) впоследствии привело к большому количеству публикаций, в которых описывалась экспрессия ER в опухолевых образцах пациентов с ДФ [157]. Частота экспрессии ER $\beta$ , по данным мировой литературы, у пациентов с ДФ варьирует от 7,4 до 90% [52, 140, 131, 157, 221, 222].

Экспрессия ER $\alpha$  и PR определяется в единичных случаях [12, 71].

Прогностическая роль ER $\beta$ , ER $\alpha$ , PR в настоящее время изучена недостаточно. Некоторые авторы заявляют, что экспрессия ER $\beta$  может использоваться в качестве прогностического маркера развития рецидива после хирургического лечения ДФ [157], другие авторы опровергают влияние экспрессии ER $\beta$  на клиническое течение заболевания [221].

Ряд исследований продемонстрировал, что гиперэкспрессия  $\beta$ -катенина имеет как диагностическое, так и прогностическое значение [85, 58, 104, 135, 154, 164].

По данным С. Gebert и соавт. (2007), ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина связана с повышенной частотой местного рецидива опухоли (60,0% 1-летняя и 0% 5-летняя бессобытийная выживаемость;  $p < 0,05$ ) [104]. В работе А. Lazar и соавт. (2008), ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина наблюдалась в 98% образцов, а ее интенсивность обратно коррелировала с частотой рецидива десмоида ( $p < 0,01$ ) [154].

С. Colombo и соавт. (2013) наблюдали специфическую связь между типом мутации CTNNB1 и локализацией десмоидных опухолей. Частота встречаемости мутации p.S45F выше у десмоидов экстраабдоминальной локализации. При этом частота рецидивирования ДФ экстраабдоминальной формы (35–65%) в общей популяции выше ДФ абдоминальной локализации (15–30%) [70].

### **1.3 Современные представления о топографо-анатомической классификации десмоидного фиброматоза**

Десмоидные опухоли могут локализоваться в различных местах и развиваться из мышечно-апоневротических структур практически любой анатомической области тела, включая брюшную и грудную стенки, конечности, шею, малый таз, в ряде случаев может наблюдаться мультифокальный рост ДФ [11, 13]. По данным мировой литературы, наиболее распространенной локализацией десмоидных опухолей являются конечности (30-40% случаев). Частота поражения передней брюшной и грудной стенки составляет около 20% и 15% соответственно. Частота локализации десмоидных опухолей в забрюшинном пространстве или в брюшной полости около 15%. И в менее 10% случаев описывают поражение области головы и шеи [79, 159, 220, 259].

В настоящее время единой общепризнанной классификации по локализации десмоидных опухолей не существует. Согласно классификации опухолей ВОЗ (2020 г.) десмоидные опухоли разделяются на две группы: экстраабдоминальные и абдоминальные [259].

Такое разделение часто можно встретить в зарубежных и отечественных научных работах [11, 21, 78].

Однако, все большее количество авторов отдельно выделяют интраабдоминальную группу десмоидных опухолей, в связи с особенностями в течении заболевания и хирургического лечения [18, 22, 86, 150, 203, 217].

А.Б. Рябов и соавт. дают следующую характеристику группы интраабдоминальной локализации десмоидных опухолей: «это опухоли, исходящие из мезенхимальных структур брыжейки кишки, забрюшинного пространства и малого таза» [18].

Четких сформулированных топографо-анатомических характеристик интраабдоминальной локализации десмоидных опухолей в зарубежных источниках при анализе литературы обнаружить не удалось. При этом встречаются описания пациентов с десмоидными опухолями брыжейки кишки, забрюшинного пространства, малого таза, которые классифицируются как интраабдоминальные.

Однако, также существуют данные, что десмоидные опухоли в редких случаях могут развиваться в стенке кишки [26, 239], дивертикула Меккеля [188], желудка [24, 81, 91, 149, 156, 170, 183, 250, 258], в частности, исходя из серозной оболочки, что по органной принадлежности соответствует производной висцеральной брюшины. ГИСО, саркомы и метастатическое поражение в данных случаях были исключены. Соответственно, редкие случаи десмоидных опухолей кишки и желудка, можно отнести к внутрибрюшинной группе локализации десмоидных опухолей.

Исходя из вышеописанного, интраабдоминальную группу десмоидных опухолей, несмотря на редкость десмоидных опухолей желудка и кишки, можно

разделить на две: группу забрюшинной локализации (включая десмоидные опухоли брыжейки кишки) и внутрибрюшинной локализации.

Несмотря на различную локализацию десмоидных опухолей, они имеют идентичное морфологическое строение. Впервые на это обратил внимание Nichols в 1923 г., он подчеркнул существенное макро- и микроскопическое сходство десмоидных опухолей различных локализаций [195]. Идентичное морфологическое строение десмоидных опухолей различных локализаций в дальнейшем было подтверждено другими исследованиями. [55, 259, 271]

По данным анализа мировой литературы, в основном результаты лечения и частота рецидивирования большинством авторов анализируются в общей группе пациентов с десмоидными опухолями (частота рецидивов в общей группе 19–77%) [50, 176, 233].

Как известно, течение и результаты лечения десмоидных опухолей различных локализаций имеют свои отличия. Так, некоторые авторы обозначают абдоминальную локализацию (передняя брюшная стенка) более благоприятной с точки зрения течения заболевания (относительно невысокая частота рецидивирования – до 10%), чем собственно забрюшинных и внутрибрюшинных десмоидных опухолей (частота рецидивирования до 40%) и экстраабдоминальных форм (33%-53%) [18, 22, 61, 127, 232].

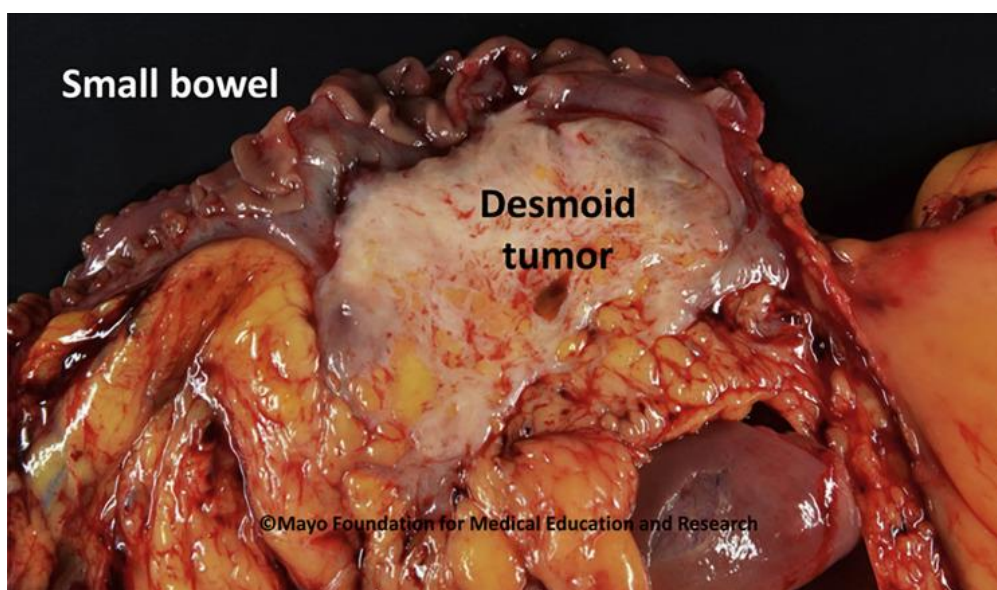
Наряду с высокой частотой рецидивирования после перенесенного хирургического вмешательства, по данным литературы, в 20-30% случаях зафиксирована спонтанная регрессия опухоли, что определяет непредсказуемость клинического течения ДФ [79, 113, 137].

В современных научных работах последних 5-ти лет уже демонстрируется внутригрупповая прогностическая неоднородность этого заболевания. Тактика лечения и объем хирургического вмешательства также стали рассматриваться в зависимости от локализации опухоли. В связи с вышеуказанными объективными различиями (принципиально разные согласно топографо-анатомической локализации результаты течения и лечения, несмотря на постулат об идентичности морфологического строения) классификация, предложенная ВОЗ

(2020 г.) [259], может быть модифицирована с целью более тщательной дифференциации пациентов и стандартизации тактики лечения в каждой из групп по локализации десмоидных опухолей.

#### 1.4 Морфологическое строение ДФ

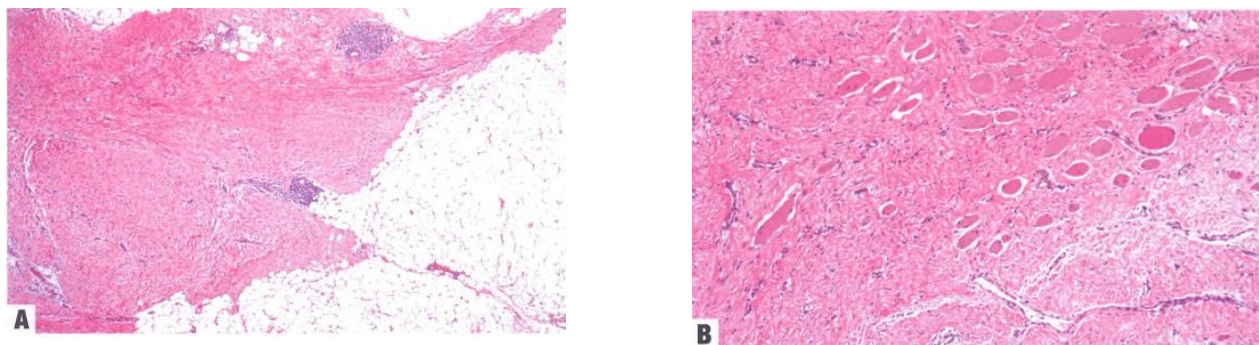
Типичными для десмоидных опухолей макроскопическими характеристиками являются: образования хрящевидной структуры неправильной округлой формы с отростчатыми краями без чётко определяемых границ с окружающими тканями. В литературе описаны десмоидные опухоли различных размеров от нескольких сантиметров до гигантских десмоидных опухолей, размеры которых могут превышать 50 см. в диаметре (Рисунок 2). При мультицентрическом характере роста может наблюдаться несколько сливающихся узлов, расположение которых может быть как в виде одного конгломерата, так и отдельных опухолевых образований. На разрезе поверхность десмоидной опухоли блестящая, серо-белого или серо-желтого цвета. При этом структура опухоли на разрезе может быть неоднородна за счет участков более плотной консистенции, что придает поверхности разреза мутовчатый вид [259].



**Рисунок 2** – Макроскопическое строение десмоидной опухоли на разрезе [192]

Микроскопически клетки десмоидных опухолей имеют бледную эозинофильную цитоплазму и лишены ядерной гиперхромии или цитологической атипии. Атипичные митозы отсутствуют. Митотическая активность достоверно не определяется или обнаруживаются немногочисленные фигуры митоза. Соединительнотканная строма характеризуется ярко выраженными линейно расположенными коллагеновыми волокнами, между которыми длинными и широкими пучками располагаются фибробласты и миофибробласты вытянутой веретенообразной формы с одинаковыми по форме и размерам небольшими ядрами, одержащими от одного до трех ядрышек. Большинство опухолей содержат плотно эозинофильный стромальный коллаген келоидного типа, что наиболее часто встречается среди интраабдоминальных десмоидных опухолей. К другим морфологическим паттернам характерных для десмоидных опухолей, относят миксоидные изменения, малоклеточные гиалинизированные области и зоны, напоминающие узелковый фасциит [55, 259, 271]. По периферии новообразований также отмечают глубокое проникновение лентовидных тяжей между мышечными волокнами, в жировую клетчатку. Фиброзная ткань изолирует мышечные волокна друг от друга, приводя к их атрофии. Признаки атрофии пограничных с новообразованием мышечных элементов следует считать патогномичными для десмоидных опухолей. Опухолевые кровеносные сосуды имеют тонкостенную структуру, иногда с зиянием или коралловидной формой, часто с наличием периваскулярного отека.

Иммуногистохимически пораженные клетки положительны на SMA (антитело к гладкой мускулатуре) и MSA (гладкомышечный актин). Большинство опухолей (около 80%) демонстрируют ядерную экспрессию  $\beta$ -катенина (Рисунок 3) [44, 58, 194].



**Рисунок 3** – Микроскопическая картина десмоидного фиброматоза [259]

В связи с тем, что типичным для клеток ДФ является формирование коротких и длинных пучков, а также радиальных структур, ДФ необходимо дифференцировать с фибросаркомой. Митотический индекс при фибросаркомах превышает таковой при десмоидах в 5-7 раз, а число атипических митозов достигает 50%. Кроме того, степень атипичии митозов в фибросаркомах значительно более выражена. Несмотря на возможное перекрытие митотического индекса этих опухолей, для фибросаркомы характерны высокая клеточность, выраженная ядерная атипичия, гиперхромия ядер и очаги некроза. Участки чередования в ДФ плотных коллагеновых и миксоматозных прослоек требуют дифференцировать ее с фибромиксоидной саркомой низкой степени злокачественности, для которой типичны отсутствие пучкового строения, отсутствие экспрессии  $\beta$ -катенина, экспрессия MUC4 и транслокация гена FUS [89, 259, 271]. Однако, в части случаев при биопсии дифференциальный диагноз ДФ и фибросаркомы низкой степени злокачественности может быть невозможен [55, 259, 271].

Нодулярный фасциит, в отличие от ДФ, не обладает инфильтративным ростом, не формирует пучковых структур и лишен ядерной экспрессии  $\beta$ -катенина. В отличие от истинной рубцовой ткани фиброматоз, возникший в рубце, отличается инфильтративным ростом и ядерной экспрессией  $\beta$ -катенина [89, 259].

Такие хронические фиброзирующе-воспалительные заболевания как склерозирующий мезентерит и идиопатический брюшинный фиброз (болезнь

Ормонда) от фиброматоза отличают наличие диффузного лимфоплазмоцитарного инфильтрата, наличие IgG4-позитивных плазмоцитов (болезнь Ормонда), локализация исключительно в области бифуркации аорты (болезнь Ормонда), отсутствие ядерной экспрессии  $\beta$ -катенина, очаги жирового некроза (склерозирующий мезентерит) [55]. Кроме того, указанные заболевания развиваются в более старшей возрастной группе в отличие от десмоидных опухолей, для которого характерно развитие в возрасте до 40 лет. Для воспалительной миофибробластической опухоли характерны более высокая клеточность, диффузный лимфоплазмоцитарный инфильтрат и экспрессия ALK в 50% случаев.

### **1.5 Особенности диагностики десмоидных опухолей забрюшинной локализации**

Клинические проявления десмоидных опухолей забрюшинной локализации не отличаются от таковых при других забрюшинных опухолях, особенностями которых являются зачастую случайное выявление заболевания ввиду позднего появления симптоматики [6, 200].

Для десмоидных опухолей забрюшинной локализации характерен широкий спектр симптомов – от неспецифических в виде чувства дискомфорта в области живота, легкой тошноты, чувства раннего насыщения или боли в пояснице до нарушения функции определенных органов (кишечная непроходимость, гидронефроз) или симптомы компрессии/инвазии магистральных сосудисто-нервных структур (отеки нижних конечностей, тромбозы, парестезии, кровотечения) [62, 66, 87, 201, 269].

Каприн А.Д. и соавт. (2016) отмечают, что в некоторых случаях десмоидные опухоли внутрибрюшинной локализации могут привести к летальному исходу вследствие развития фатальных осложнений при компрессии или инвазии магистральных сосудов или органов желудочно-кишечного тракта [8].

S.K. Clark и соавт. (1999), продемонстрировали, что около 60% пациентов с забрюшинной локализацией десмоидной опухоли имели осложненное течение на момент обращения за специализированной медицинской помощью. Структура осложнений течения заболевания носила следующий характер: непроходимость на уровне тонкой кишки – 18 (27%), обструкция мочеточников – 16 (24%), перфорация ободочной кишки – 6 (9%), наружный кишечный свищ – 3 (4%), кишечное кровотечение – 3 (4%) [67].

Согласно рекомендациям NCCN по диагностике и лечению мягкотканых сарком, в рамках которых также указываются десмоидные опухоли, ключевую роль в первичной диагностике забрюшинных десмоидных опухолей, планировании оперативного вмешательства и последующего наблюдения занимает компьютерная томография (КТ) [193].

По мнению Rosa et al. (2020), КТ считается методом визуализации первого уровня для оперативной диагностики десмоидных опухолей внутрибрюшной локализации и их возможных осложнений, особенно в экстренных случаях [217].

Зароднюк И.В. и др. (2022) также отмечает целесообразность использования КТ в качестве первичного метода визуализации, обуславливая это коротким временем сканирования (30-60 сек.), возможностью одновременно визуализировать органы брюшной полости и малого таза, сосудистые структуры, а также диагностировать нарушение кишечной проходимости и выделительной функции почек при вовлечении в процесс мочеточника [4].

Что касается диагностических возможностей КТ и МРТ в выявлении ДФ забрюшинной локализации, то одни авторы полагают, что оба метода могут применяться для определения локализации и распространенности опухоли [51, 210], другие отдают предпочтение МРТ, особенно у молодых пациентов для исключения облучения, и считают целесообразным применять КТ только для выявления осложнений [116, 235].

На КТ ДФ выглядит как мягкотканное образование чаще всего с нечеткими инфильтративными краями, как при забрюшинных неорганных злокачественных опухолях, с иррадирующими в окружающие ткани спикулами [233, 235]

(Рисунок 4). ДФ показывает смешанную интенсивность сигнала, с зонами гипер- и гипоинтенсивных участков, аналогично или немного выше, чем у скелетных мышц, вероятно, данная характеристика сигнала отражает коллагеновые и миксоидные элементы [189]. Некроз и кальцификация встречаются крайне редко [215].

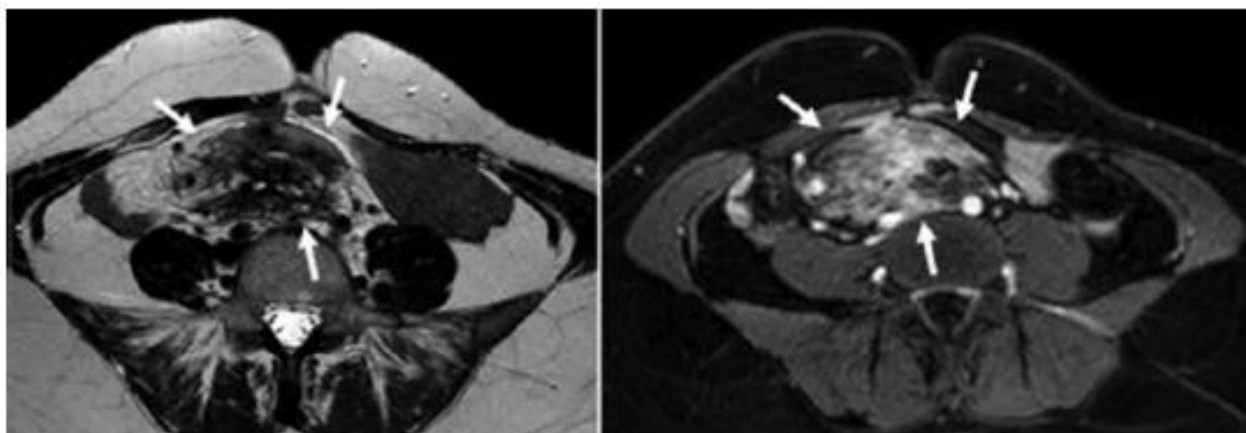


**Рисунок 4** – КТ-картина десмоидной опухоли забрюшинной локализации [51]

На МРТ данные опухоли имеют четко-нечеткие контуры, отмечается инфильтрация прилежащих мышц, выявляются внутренние фиброзные перегородки – «септы» (Рисунок 5). Даже при больших размерах образований, в опухоли не встречается центральный участок жидкостной структуры в виде некроза опухолевых масс, что отличает их от злокачественных опухолей, в то же время могут встречаться жидкостные образования в виде кистозных включений. На T1-ВИ опухоль имеет среднюю интенсивность сигнала, гипо- и/или изоинтенсивный по отношению к неизменным мышечным тканям [1].

МРТ обладает большими возможностями в определении структуры ДФ из-за высокой мягкотканой контрастности. Интенсивность сигнала на T2-ВИ и

постконтрастных T1-ВИ отражают соотношение клеточного и фиброзного компонентов опухоли [51, 124].



**Рисунок 5** – МРТ картина десмоидной опухоли забрюшинной локализации [4]

Чаще всего на МРТ-изображениях десмоиды имеют неоднородную структуру с изоинтенсивным или слегка гиперинтенсивным относительно мышечной ткани сигналом на T2-ВИ. Снижение интенсивности сигнала на T2-ВИ связывают с уменьшением количества веретенообразных клеток и увеличением количества коллагеновых волокон [51]. На T2-ВИ МР-сигнал также смешанного характера, отмечаются слабо гиперинтенсивные зоны и участки пониженного сигнала, фиброзные перегородки имеют пониженный сигнал во всех режимах сканирования [1]. Таким образом, интенсивность МР сигнала на T2-ВИ является важной характеристикой ДФ [51, 60, 124, 155, 235, 268].

Существуют данные, позволяющие применять МРТ в оценке динамики ДФ на фоне лекарственной терапии. Уменьшение размеров опухоли и гиперинтенсивности сигнала на T2-ВИ свидетельствуют о положительном ответе ДФ на проводимую системную терапию [231, 235, 270]. Этот феномен наблюдается при некоторых саркомах, теносиновиальных гигантоклеточной опухоли и гастроинтестинальной стромальной опухоли, при которых объем и плотность опухоли являются лучшими предикторами эффекта лечения, чем измерения по шкале RECIST (Приложение Б, Таблица Б.1) [64, 243].

Интенсивность сигнала на диффузионно-взвешенном изображении, а именно переход уменьшение соотношения клеточной массы к коллагеновым волокнам, может быть дополнительным маркером визуализации, который потенциально можно использовать для оценки воздействия лечения на десмоидные опухоли [240, 255].

Также считается, что десмоиды с высоким содержанием веретенообразных клеток активно накапливают контрастное вещество при внутривенном введении гадолинийсодержащих контрастных препаратов [51, 116].

Большие диагностические возможности по сравнению с КТ при динамическом наблюдении и оценке ответа десмоидной опухоли на системную терапию также подчеркивает Murphey MD et al., аргументируя это тем, что МРТ учитывает не только размеры десмоида, но и интенсивность МР сигнала на Т2-ВИ и характер накопления контрастного вещества на постконтрастных Т1-ВИ с жироподавлением [189].

При ультразвуковом исследовании забрюшинные десмоидные опухоли представляют из себя гипо- или изоэхогенные опухоли солидного строения с нечеткими контурами, неоднородной структуры, зачастую с многоузловым компонентом.

В структуре опухоли часто выявляется фибриллярный гиперэхогенный рисунок, степень выраженности которого может варьировать [182].

Lou L. et al. также отмечает наличие заднего акустического усиления в большинстве случаев при ультразвуковой диагностике десмоидных опухолей и отсутствие выраженных участков некроза и кальцификации. [169].

Lichtman et al. предположил, что заднее акустическое усиление десмоидных опухолей обусловлено однородностью опухолей, что приводит к отсутствию импеданса звуковых волн внутри масс [162].

Хотя этот признак не является специфическим, он может быть полезным специалистам ультразвуковой диагностики в проведении дифференциальной диагностики во время процедуры исследования.

В режиме эластографии выявляется смешанное картирование с преобладанием участков синего цвета, свидетельствующее о высокой степени жесткости образования, а также высокое значение коэффициента деформации, характерное для жестких образований [15].

При подозрении на вовлечение магистральных сосудов обязательным является выполнение доплерографии для оценки изменения внутрисосудистого кровотока.

Выполнение биопсии забрюшинной опухоли на предоперационном этапе рекомендуется в тех случаях, когда предполагаемый объем хирургического вмешательства по данным методов визуальной диагностики вызывает сомнения в возможном радикальном объеме или в случаях с сомнительной клинико-инструментальной картиной десмоидной опухоли, а также в случае выбора консервативной тактики лечения на первом этапе [193].

На сегодняшний день предпочтительным методом предоперационной морфологической верификации диагноза является чрескожная толстоигольная биопсия (Core - биопсия) опухоли под УЗИ или КТ навигацией [48, 178], так как она обеспечивает более надежные результаты информативности материала, чем тонкоигольная биопсия [47, 263].

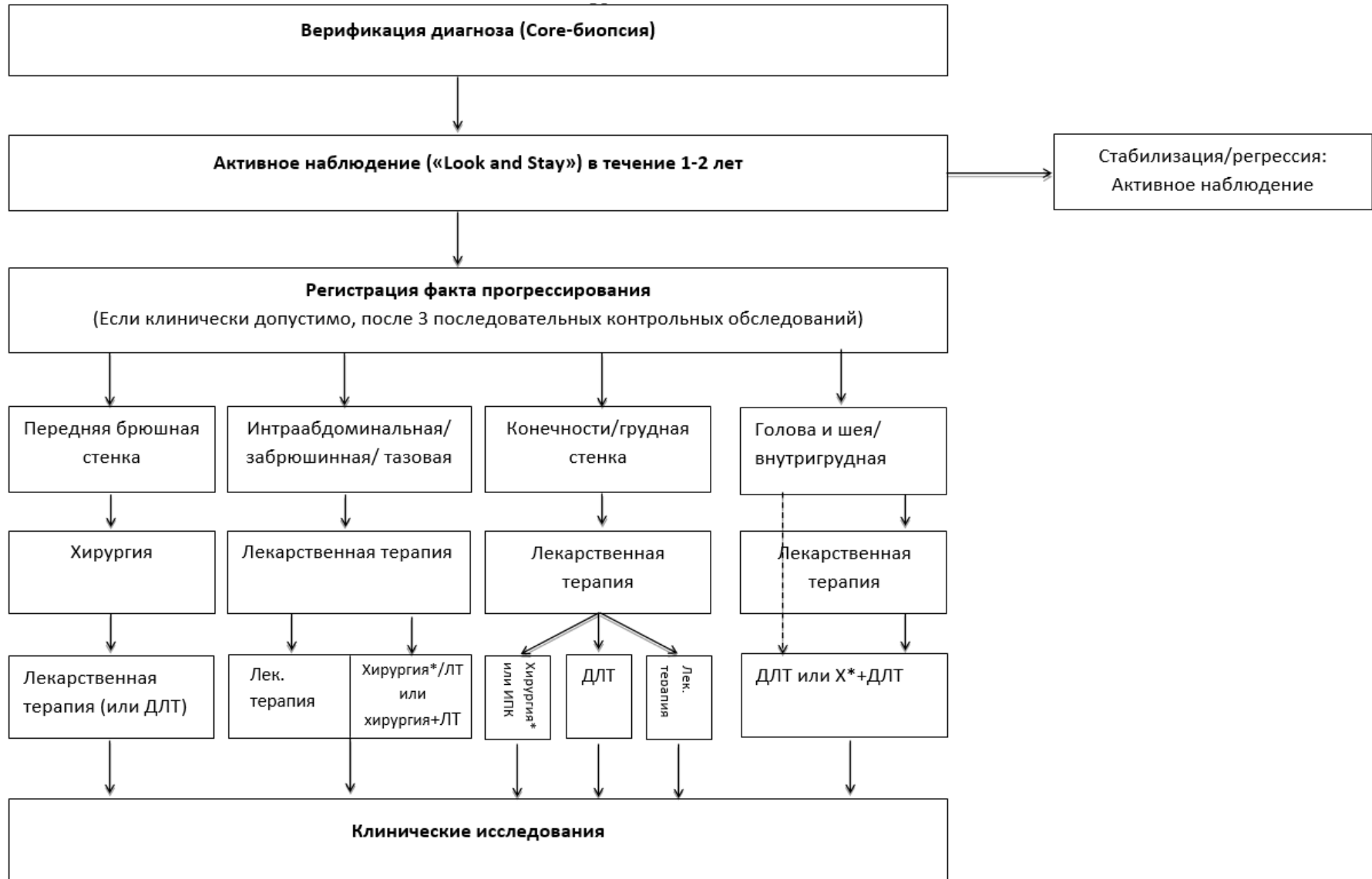
## **1.6 Современные представления о лечении больных с десмоидными опухолями забрюшинной локализации**

Традиционно хирургический метод лечения пациентов с забрюшинными десмоидными опухолями являлся основным. Однако, в связи с инвазивным характером роста опухоли, спецификой роста десмоидной опухоли в виде спикул, проблематичностью интраоперационного визуального определения границ забрюшинной опухоли, отмечается высокий риск продолженного роста опухоли и местного рецидива. Вовлечение смежных органов и тканей, анатомически важных структур связано с необходимостью выполнения расширенных объемов хирургического вмешательства (часто путем выполнения мультивисцеральных

резекций, резекций и протезирования магистральных сосудов), приводящих к значительным функциональным нарушениям и осложнениям [50].

Учитывая молодой возраст пациентов, высокий риск продолженного роста опухоли и местного рецидива, а также функциональных нарушений после перенесенного хирургического вмешательства, накапливающиеся данные о спонтанной стабилизации или регрессии десмоидной опухоли позволили пересмотреть сложившийся традиционный хирургический подход в сторону использования консервативных методик.

В последних публикациях авторы все чаще приходят к выводу о целесообразности начинать лечение пациентов с бессимптомными и малосимптомными десмоидными опухолями всех локализаций с периода динамического наблюдения. О преимуществе данной тактики говорят и алгоритмы лечения ДФ, разработанные в последние годы (Рисунок 6) [22, 86, 137, 193].



**Рисунок 6** – Алгоритм лечения десмоидных опухолей (адаптация автора) [137]

Анализ опубликованных ретроспективных работ демонстрирует, что частота прогрессирования заболевания во время тактики активного наблюдения варьирует от 4% до 63% (Me=20%, IQR: 13-35%), при этом частота перехода к методам активного лечения (хирургия, лекарственная терапия, лучевая терапия и др.) составляет от 5% до 58% (Me=29%, IQR: 17-40%). Результаты проведенного метаанализа опубликованных работ представлены в таблице 1.

В 2021 году на ESMO были доложены предварительные результаты проспективного французского исследования, проводившегося French Sarcoma Group на базе 9 онкологических клиник, оценивающего эффективность активного наблюдения при десмоидных опухолях. В период с 2012 по 2015 год в исследование было включено 100 пациентов с первичными десмоидными опухолями различных локализаций (конечности n = 28, брюшная стенка n = 49, грудная стенка n = 23). Пациенты находились в режиме активного наблюдения с регулярным обследованием, включающим МРТ через 1, 3 и затем каждые 6 мес. Оценка динамики опухолевого роста проводилась по системе RECIST. Медиана наблюдения составила 46,6 месяца (IQR 36,8–61,1). 2-летняя и 3-летняя ВБП составила 59,1% (49,2–68,4) и 53,4% (43,5–63,1) соответственно. В итоговый анализ вошло 90 пациентов. За время наблюдения у 8 из 90 пациентов (8,9%) зарегистрирован полный ответ, у 20 из 90 пациентов (22,2%) частичный ответ, стабилизация зарегистрирована у 60 из 90 пациентов (66,7%), прогрессирование зафиксировано у 2 из 90 пациентов (2,2%). Медиана времени до радиологического ответа составила 38,6 месяца (29,8-47,8).

Авторы делают вывод, что тактика активного наблюдения у пациентов с первичными десмоидными опухолями является эффективной и позволяет избежать последствий агрессивных методов лечения у трети пациентов [223].

**Таблица 1** – Метаанализ ретроспективных исследований, оценивающих влияние тактики активного наблюдения на исходы течения десмоидного фиброматоза

				Данные для пациентов группы активного наблюдения												
Автор, год публикации, период исследования	N (общее)	N (САП/ Синдром Гарднера)	П/Р (общее)	N	П/Р	Медиана возраста	Пол М/Ж	Локализация	Медиана наблюдения (r/ IQR/95% ДИ)	ПЗ	СЗ	ЧО	ПО	Н/Д	Переход к тактике АЛ	Вид АЛ
Dalén, 2006 [80] NS	8	Н/Д	6/2	8	6/2	32,5	3/5	5 ПБС 1 КОН 2 ТУЛ	4,6 лет (r: 0,8-7,5)	2 (25%)	1	2	3	0	Н/Д	Н/Д
Bertagnolli, 2008 [41] 2001-2006	52	21	Н/Д	4	Н/Д	Н/Д	4 Н/Д	4 ИА	Н/Д	0 (0%)	4	0	0	0	0/4 (0%)	-
Bonvalot, 2008 [46] 1988-2003	112	Н/Д	112/0	11	11/0	Н/Д	11 Н/Д	11 Н/Д	Н/Д	3 (27%)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	8	3/11 (27%)	1 СТ 2 СТ+ХИР
Nakayama, 2008[191] 1992-2003	11	Н/Д	9/2	11	9/2	28	2/9	2 ПБС 7 КОН 2 ГШ	56 мес, (r: 16-132)	1 (9%)	7	3	0	0	3/11 (27%)	2 ХИР 1 СТ
Fiore, 2009 [99] 1995-2008	142	6	74/68	83	54/29	Н/Д	22/61	33 ПБС 27 КОН 3 ГШ 6 ИА 14 ТУЛ	Н/Д	29 (35%)	35	3	Н/Д	16	26/83 (31%)	10 Н/Д 6 ХИР 10 СТ
Barbier, 2010 [36] 1989-2009	26	0	11/15	26	11/15	34,5	5/21	26 КОН	8 мес, (r: 0-80)	1 (4%)	24	0	1	0	0/26 (0%)	-

Salas, 2011 [220] 1965-2008	426	0	426/0	27	27/0	Н/Д	27 Н/Д	27 Н/Д	52 мес, (95% ДИ 43,6- 61,6%)	6 (22%)	16	5	0	0	Н/Д	Н/Д
Bonvalot, 2013[49] 1993- 2012	147	0	147/0	102	102/0	Н/Д	102 Н/Д	102 ПБС	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	102	37/102 (36%)	15 ХИР 22 СТ
Fiore, 2014 [98] 1985-2011	44	0	44/0	27	27/0	Н/Д	0/27	27 Н/Д	Н/Д	17 (63%)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	10	12/44 (27%)	6 ХИР 6 СТ
Huang, 2014 [128] 1987-2009	214	Н/Д	153/61	20	9/11	Н/Д	20 Н/Д	20 Н/Д	45 мес, (r: 24-90)	4 (20%)	14	2	0	0	Н/Д	Н/Д
Roussin, 2015 [218] 1992-2014	31	0	Н/Д	11	Н/Д	50	1/10	11 ТУЛ	23 мес, (r: 3-144)	2 (18%)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	9	3/11 (27%)	1 ХИР 2 СТ
Colombo, 2015 [73] 1992- 2012	216	0	216/0	70	70/0	41	22/48	26 КОН 10 ИА 2 ГШ 32 ТУЛ	39 мес, (r 15-62)	28 (40%)	24	15	Н/Д	3	28/70 (40%)	3 РТ 3 ХИР 22 СТ
Burtenshaw, 2016 [56] 1980-2012	194	80	176/18	120	109/11	Н/Д	120 Н/Д	120 Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	120 d	53/120 (44%)	16 ХИР 33 СТ 2 СТ + ХИР 2 РТ + ХИР
Park, 2016 [205] 2008-2015	47	Н/Д	39/8	20	20/0	40,2	6/14	9 КОН 1 ГШ 1 ИА 9 ТУЛ	Н/Д	1 (5%)	13	5	1	0	1/20 (5%)	1 ХИР

Cassidy, 2018 [60] 2008-2015	160	Н/Д	118/ 42	72	50/22 a	Н/Д	22/50	19 ПБС 21 КОН 21 ИА 6 ГШ 5 ТУЛ	25,1 мес, (r: 1,8-177)	10 (14%)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	62	42/72 e (58%)	42 Н/Д
Van Broekhoven, 2018[253] 1993-2013	91	6	91/0	37	37/0	36	9/28	17 ПБС 4 КОН 3 ГШ 13 ТУЛ	16 мес, (IQR: 7-31)	5 (14%)	21	4	2	5	15/37 (41%)	15 Н/Д
De Bruyns, 2019[82] 1990- 2013	227	14	Н/Д	59	Н/Д	Н/Д	59 Н/Д	59 Н/Д	Н/Д	Н/Д	20	13	9	17	Н/Д	Н/Д
Duazo-Cassin, 2019 [90] 1998-2016	63	0	63/0	17	17/0	59	1/16	17 ТУЛ	42,2 мес. (r: 0-214)	2 (12%)	9	6	0	0	2/17 (12%)	2 ХИР
Krieg, 2019 [151] Н/Д	96	Н/Д	Н/Д	15	Н/Д	Н/Д	15 Н/Д	15 Н/Д	3,4 лет (r: 2,4-11,6)	3 (20%)	9	3	0	0	3/15 (20%)	1 ХИР+Р Т 2 Н/Д
Shen, 2019 [230] 2010-2018	29	2	27/2	3	Н/Д	Н/Д	3 Н/Д	3 Н/Д	Н/Д	3 (100%)	0	0	0	0	1/3	1 ХИР
Van Houdt, 2019 [254] 1998-2016	168	0	168/0	168	168/0	42,2	50/118	61 ПБС 51 КОН 15 ИС 11 Н/Д 30 ТУЛ	40,5 мес.	60 (36%)	60	33	12	3	78/168 (46%)	40 ХИР 36 СТ 2 РТ
Kim, 2020 [144] 1995-2015	76	0	46/30	76	30/46	30,2	29/47	39 КОН 37 Н/Д	50.4 мес. (r 12-226)	Н/Д	54	8	1	13	Н/Д	Н/Д

Исследования, в которых допускалось одновременное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или гормональной терапии во время активного наблюдения																
Пациентам с симптомами заболевания назначались ненаркотические анальгетики и НПВП.																
Briand, 2014 [53] Н/Д	73	0	52/21	55	31/24	35	20/35	42 КОН 1 ГШ 12 ТУЛ	73 мес.	7 (13%)	42	Н/Д	5	1	5/55 (9%)	3 ХИР 1 СТ 1 ХИР + РТ
В группе активного наблюдения допускалось назначение НПВП																
Penel, 2017 [208] 2010-2016	771	Н/Д	771/0	388	388/0	Н/Д	388 Н/Д	388 Н/Д	Н/Д	117 (30%)	Н/Д	Н/Д	Н/Д	271	71/338 (21%)	3 КРТ 2 ХИР 61 СТ 1 РЧА 4 РТ
Назначение гормональной терапии пациентам группы активного наблюдения допускалось автором																
Turner, 2019 [249] 2004-2015	103	0	103/0	50	50/0	41	13/37	14 ПБС 20 КОН 3 ГШ 3 ИА 8 ТУЛ 2 Н/Д	Н/Д	21 (42%)	29	0	0	0	19/50 (38%)	9 ХИР 9 РТ 1 ХИР+ РТ+СТ
Примечание: АН – активное наблюдение; АЛ – активное лечение; П/Р – первичный /рецидивный; ПЗ- прогрессирование заболевания; СЗ – стабилизация заболевания; ЧО –частичный ответ; ПО-полный ответ; Н/Д –нет данных; ПБС-передняя брюшная стенка; КОН конечности, включая пояс верхних и нижних конечностей; ТУЛ-туловище; ИА-интраабдоминальная; ГШ – голова и шея; СТ –системная терапия; ХИР – хирургия; РТ – радиотерапия; КРТ – криотерапия; РЧА – радиочастотная абляция.																

В 2022 г. представлены результаты итальянского проспективного исследования оценки эффективности тактики активного наблюдения у пациентов с десмоидными опухолями. В период с 2013 по 2018 в исследование было включено 108 пациентов (82% женщин). При медиане наблюдения 32,3 месяца у 42 из 108 (39%) было выявлено прогрессирование по шкале RECIST. Спонтанная регрессия опухоли первоначально наблюдалась у 27 из 108 (25%), а также при последующем наблюдении еще у 33 (31%) пациентов с признаками прогрессирования опухоли на начальном этапе наблюдения. ВБП через 36 месяцев составила 54,5% [95% ДИ, 44,9–66,1%]. К методам активного лечения обратилось 35 из 108 (32%) пациентов, 18 из 108 (17%) после прогрессирования по данным оценки RECIST и 17 из 108 (15%) после симптоматического прогрессирования. Выживаемость без лечения (ВБЛ) через 36 месяцев составила 65,9% (95% ДИ, 57,3–75,9%). Авторы также отмечают, что больший размер опухоли и локализация на конечностях были связаны с более короткой ВБЛ, также наблюдалась тенденция к более короткой ВБЛ у пациентов с наличием мутации S45F ( $P = 0,06$ ), однако, ни одна из упомянутых переменных не была значимо связана с ВБП.

Авторы делают вывод, что при первичных десмоидных опухолях может быть предложена тактика активного наблюдения, так как часто наблюдается стабилизация и спонтанная регрессия опухоли. Однако, следует проявлять особую осторожность у пациентов с опухолями большего размера, расположенными на конечностях и наличием мутации S45F [69].

В 2023 представлены результаты голландского многоцентрового проспективного исследования GRAFITI (NTR 4714). В период с 2014 по 2018 г в исследование было включено 105 пациентов с неинтраабдоминальной локализацией десмоидной опухоли. Все пациенты находились в режиме активного наблюдения с регулярным обследованием. В 32% случаев отмечалась стабилизация, у 28% диагностировано регрессирование опухоли, у 40% отмечено прогрессирование заболевания. Частота перехода к методам активного лечения через 3 года наблюдения составила 30% (95 % ДИ 21–39), а ВБП — 58 % (95 %

ДИ 49–69). Медиана времени до начала активного лечения и ВВП не были достигнуты при медиане наблюдения 33,7 месяца.

Подводя итог в своем исследовании, авторы заявляют, что большинство пациентов с десмоидными опухолями не нуждаются в активном лечении, поскольку часто наблюдается стабилизация или регрессирование опухоли, даже после эпизода первоначального прогрессирования [226].

### **1.6.1 Радиотерапия**

Роль дистанционной лучевой терапии в лечении десмоидных опухолей на протяжении всего периода изучения данной патологии не претерпела кардинальных изменений. Чаще всего дистанционная лучевая терапия применялась в адъювантном режиме после нерадикальных хирургических вмешательств или в качестве самостоятельного метода лечения при невозможности выполнения радикальной операции без стойкой утраты функции органа [22].

Несмотря на сложившийся подход в использовании лучевой терапии в адъювантном режиме пациентам с положительным краем резекции после перенесенного хирургического вмешательства, продолжает оставаться спорным вопросом, какая категория пациентов получает максимальное преимущество от данного подхода [79, 264].

В метаанализе Janssen et al., 2017, включившем данные 16 исследований (n=1295), продемонстрировано преимущество адъювантной лучевой терапии у пациентов с экстраабдоминальной локализацией десмоидных опухолей в снижении риска местного рецидива после нерадикальных хирургических вмешательств (R1, R2 статус краев резекций) в группе с рецидивирующими десмоидными опухолями по сравнению с первичными десмоидными опухолями. Адъювантная лучевая терапия после радикальных хирургических вмешательств (с краями резекций R0) не была связана с улучшением прогноза [134].

Lev и соавт. получили незначительное улучшение в достижении локального контроля в группе хирургического лечения R1 с адьювантной лучевой терапией [159].

В ретроспективный анализ Gluck et al вошло 23 пациента с десмоидными опухолями экстраабдоминальной локализации, которые получали лучевую терапию по поводу резидуальной нерезектабельной опухоли. У 7 из 23 пациентов были зарегистрированы проявления местного рецидива. Таким образом, авторы заявили о достижении 5-летнего уровня локального контроля 69% [108].

Во II фазе многоцентрового проспективного исследования, проводимого Европейской организацией по лечению и исследованию рака (EORTC), 44 пациента с неоперабельными десмоидными опухолями туловища и конечностей проходили курс дистанционной лучевой терапии в режиме 2 Гр за фракцию, 5 фракций в неделю (СОД 56 Гр). Авторы исследования сообщили о достижении 81,5% 3-летнего уровня местного контроля при медиане наблюдения 4,8 лет. Частота полных ответов, частичных ответов и стабилизации за 3-летний период составил 13,6%, 36,4% и 40,9% соответственно [141].

Guadagnolo et al. сообщили, что разницы выживаемости в группах комбинированного лечения (Хирургическое вмешательство в сочетании с адьювантной лучевой терапией) и лучевой терапией в монорежиме достоверно не получено. Доза облучения свыше 56 Гр не улучшила локальный контроль и сопровождалась повышенным риском развития постлучевых осложнений, особенно у пациентов  $\leq 30$  лет, в результате этого развивался локализованный фиброз мягких тканей, некроз, парестезии, патологические переломы, отеки, сосудистые осложнения и редко постлучевые реакции приводили к образованию вторичных злокачественных опухолей [115].

При интраабдоминальном десмоидном фиброматозе дистанционную лучевую терапию применяют редко из-за близости радиочувствительных органов и высокого риска радиационно-индуцированного энтерита [146, 193].

Использование лучевой терапии при лечении опухоли пограничной злокачественности должно учитывать риск поздней радиоиндуцированной

токсичности, развития вторичного радиоиндуцированного злокачественного заболевания особенно в группе молодых пациентов.

Токсичность зависит от локализации облучения, объема, дозы и индивидуальной чувствительности к облучению. Острая лучевая токсичность, такая как радиодерматит, часто бывает обратимой, тогда как поздние токсические эффекты могут быть стойкими. Поздние токсические эффекты включают, например, тугоподвижность суставов и мышц, лимфедему, фиброз, невропатию, перелом костей и остеонекроз. Второе злокачественное новообразование в облучаемом объеме — редкое явление. [115, 264] Постоянное совершенствование методов визуализации и облучения снижает облучение здоровых тканей [146].

### 1.6.2 Лекарственная терапия

**НПВП.** Основанием для использования НПВП для лечения пациентов с десмоидными опухолями послужило сообщение Waddell and Gerner в 1980 г. о полной регрессии нерезектабельной десмоидной опухоли грудной стенки во время назначения индометацина для лечения радиоиндуцированного перикардита [257]. Однако, стоит отметить, что в описанном клиническом случае регрессия опухоли могла быть обусловлена и поздней реализацией терапевтического ответа на ранее проведенную лучевую терапию, и спонтанной регрессией. После сообщения Waddell and Gerner, 1980 пациентам с десмоидными опухолями стали назначать такие НПВП, как индометацин, мелоксикам, сулиндак, целекоксиб. Преимущество назначения НПВП обуславливалось минимальной токсичностью и данными о предотвращении развития полипов толстой кишки у пациентов с САП [68, 105, 106, 114, 153, 190, 202, 206, 224, 245, 246].

Механизм действия НПВП связан с ингибированием ЦОГ-1 и 2 (циклооксигеназа-1 и 2). В десмоидных опухолях экспрессия ЦОГ-2 может быть обусловлена коактивирующим действием  $\beta$ -катенина на семейства транскрипционных факторов TCF/LEF, которые в свою очередь влияют на транскрипцию генов, включая ЦОГ 2 [234].

Некоторые авторы сообщают, что в образцах десмоидных опухолей экспрессия ЦОГ-2 по данным ИГХ варьирует от 50% до 100% [63, 198, 234].

Roop et al. (2001 г.) сообщил, что ингибирование ЦОГ-2 *in vitro* в культурах клеток десмоидной опухоли приводило к уменьшению пролиферации, а ингибирование ЦОГ-2 *in vivo* на биологической модели мыши уменьшало размеры десмоидной опухоли [211].

Частота объективных ответов на НПВП в небольших исследованиях и опубликованных клинических случаях варьирует от 25 до 65% [63, 133, 198, 242].

Комбинация НПВП с гормональной терапией давала такую же частоту объективных ответов, как и при монотерапии этими агентами [212]. В ретроспективном исследовании Cho et al. 2018, включавшее 20 пациентов с десмоидными опухолями экстраабдоминальной локализации, не удалось выявить корреляции между уровнем экспрессией ЦОГ-2 в опухолевых клетках и ответом на лечение мелоксикамом [63]. Также авторами этого исследования было произведено не прямое сравнение собственных результатов лечения пациентов с назначением НПВП с пациентами из группы активного наблюдения по данным мировой литературы. Частота объективных ответов в первой группе составила 65% (13/20) и 80,3% (167/208) в группе активного наблюдения (Cho et al. 2018). Таким образом, авторы делают вывод об отсутствии преимуществ назначения НПВП перед тактикой активного наблюдения [63].

В настоящее время место НПВП в лечении десмоидных опухолей носит ограниченный характер и может быть рассмотрено у пациентов с медленно растущими десмоидными опухолями и/или наличием симптомов легкой степени тяжести [146].

### **Гормональная терапия.**

Впервые гипотезу об эндокринной этиологии в патогенезе десмоидных опухолей выдвинули в 1936 году, когда было обнаружено накопление гормонов передней доли гипофиза в клетках десмоидной опухоли [160]. В последующих экспериментальных исследованиях несколькими авторами на биологических моделях было продемонстрировано развитие схожих по строению с десмоидными

опухолями образований, возникших после местного введения больших доз эстрогенов, которые регрессировали после отмены инъекций эстрогенов или уменьшались в размерах после введения тестостерона, прогестерона, дезоксикортикостерона [165, 166, 180].

Клинические наблюдения, описанные в зарубежной и отечественной литературе, демонстрируют различия в течении заболевания у мужчин и у женщин. Так, у мужчин всех возрастных групп отмечается более низкая и равномерная скорость опухолевого роста. У женщин регистрируется различная скорость роста десмоидной опухоли в зависимости от возраста. Максимальная скорость опухолевого роста отмечается в пременопаузальном и репродуктивном возрасте, а минимальная скорость опухолевого роста в детском возрасте и после наступления менопаузы [3, 121].

Вышеописанные наблюдения стали обоснованием использования гормональной терапии у пациентов с десмоидными опухолями, хотя точный механизм гормональной терапии в отношении десмоидных опухолей не установлен.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM): тамоксифен, торемифен, ралоксифен являются наиболее частой фармакологической группой гормональных препаратов, используемых для лечения пациентов с десмоидными опухолями [54, 101]. Эффективность гормональной терапии противоречива. Сообщения об эффективности гормональной терапии ограничены отдельными наблюдениями, контролируемых клинических исследований мало [159].

В систематический обзор Vosale et al. 2011 вошло 168 пациентов с десмоидными опухолями различных локализаций, получавших антиэстрогеновую терапию, медиана наблюдения составила 24 мес. (r: 3–168). Авторы исследования сообщили о частоте объективных ответов 51% при медиане длительности антиэстрогеновой терапии 9 мес. [45].

В проспективном исследовании II фазы Skarek описаны результаты лечения 59 пациентов детского возраста с десмоидными опухолями, получавших высокие

дозы тамоксифена и сулиндака. Только 10 пациентов завершили терапию, результаты описаны только у 5 пациентов. В одном случае это была полная резорбция опухоли и в 4 – частичный ответ. Показатель двухлетней безрецидивной выживаемости составил 36%. Авторы делают вывод о низкой эффективности данной схемы [236].

В 2008 г. МНИОИ им. П.А. Герцена представил результаты применения тамоксифена у пациентов с десмоидными опухолями. Эффективность тамоксифена оценена у 21 пациента. Длительность лечения составила от 3 до 25 месяцев, в среднем 6,4 месяца. Случаев полной резорбции на фоне самостоятельной гормонотерапии тамоксифеном не наблюдалось. Частичная резорбция ДФ отмечена у 5 (24%) больных, стабилизация размеров опухоли – также у 5 (24%) больных. Практически в половине случаев зарегистрировано прогрессирование ДФ – у 11/21 (52%) пациентов [12].

Данные об использовании других групп гормональной терапии (ингибиторы ароматазы и аЛГРГ) носят весьма ограниченный характер [37, 83, 260].

### **1.6.3 Химиотерапия**

В качестве опций системной химиотерапии для лечения ДФ рассматриваются: комбинация метотрексата и винкаалколоидов (винбластин или винорельбина), а также препараты группы антрациклиновых соединений (Доксорубицин, Дакарбазин) по схемам лечения сарком мягких тканей.

В ретроспективном исследовании French Sarcoma Group проведено сравнение эффективности различных схем системного лекарственного лечения. В исследование включено 62 пациента. В рамках исследования терапия проводилась винбластином/винорельбином и метотрексатом, а также схемами, содержащими антрациклины. Частота объективных ответов была достоверно выше в группе пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклиновых соединений, чем у пациентов из группы комбинаций с использованием винкаалколоидов и

метотрексата (54% и 12 % соответственно,  $p=0,0011$ ). ВБП (время без прогрессирования) было сопоставимым в обеих группах исследования и составило 41 мес. Наиболее частым нежелательным явлением на фоне проводимого лечения стала гематологическая токсичность. В группе пациентов, которым проводилось лечение винкалоидами в сочетании с метотрексатом, нейтропения развилась у 10% больных, в то время как при применении антрациклинов этот показатель вырос до 31% [103].

В ретроспективном итальянском исследовании Palassini et al., 2017 оценивалась эффективность комбинации винкалоидов и метотрексата у пациентов с рецидивирующими десмоидными опухолями. В исследование включено 75 пациентов с рецидивными ДФ. Среди 75 пациентов, включенных в исследование, полный ответ диагностирован у 1 (1,3%) больного, частичный ответ у 35 (46,7%), стабилизация у 37 (49,3%) и прогрессирование у 1 (1,3%) пациента. Медиана ВБП составила 75 мес. Токсичность наблюдалась у 8 пациентов. Авторы делают вывод о высокой эффективности применения данной группы препаратов [204].

В работе О. В. Новиковой описаны результаты лечения 34 пациентов с десмоидными опухолями, получавших винбластин и метотрексат [161]. Длительность лечения составила в среднем 5,6 месяцев (4–16 мес.). В целом отмечена удовлетворительная переносимость полихимиотерапии винбластином и метотрексатом, что позволяло проводить лечение длительно в непрерывном режиме. Случаев полной резорбции ДФ на фоне применения винбластина и метотрексата отмечено не было. Частичный ответ отмечен у 48% (16/34) больных, при этом в отличие от гормонотерапии у 2/3 пациентов резорбция достигала 30% от максимального исходного размера опухоли, но не превысила 50% ни в одном случае. Стабилизация размеров ДФ на фоне введения винбластина и метотрексата наблюдалась у 26% (9/34) больных, прогрессирование также у 26% (9/34) [12].

### 1.6.4 Тирозинкиназные ингибиторы (ТКИ)

Развитие и внедрение в клиническую практику таргетных препаратов за последние 20 лет значительно улучшило результаты лечения больных злокачественными опухолями различных локализаций, многие из которых считались резистентными к химиотерапии и характеризовались крайне неблагоприятным прогнозом [16].

Обоснованием для назначения таргетной терапии пациентам с десмоидными опухолями, явилось сообщение Mace et al. в 2002 г. о выявленной экспрессии в опухолевых образцах 9 пациентов с десмоидными опухолями PDGFR $\alpha$  (рецептор тромбоцитарного фактора роста  $\alpha$ -тип) и PDGFR $\beta$  (рецептор тромбоцитарного фактора роста  $\beta$ -тип), а также экспрессии cKIT (рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток или белковая тирозинкиназа Kit) у 6 (66.7%) из них по данным проведенной ИГХ и полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [173].

**Иматиниб** был первым таргетным препаратом из группы тирозинкиназных ингибиторов, использованным для лечения пациентов с десмоидными опухолями.

В 4 проспективных исследованиях (общее кол-во включенных в исследования пациентов составило 141 человек) оценки эффективности иматиниба частота объективных ответов варьировала от 6% до 18%, а 1-летняя ВБП от 37% до 66%. Профиль безопасности отмечен авторами как удовлетворительный [65, 125, 138, 207].

Несмотря на выявленные молекулярные мишени Mace et al. в 2002 г. в клетках десмоидных опухолей, значимой корреляции между ответом на лечение и экспрессией c-KIT, PDGFR- $\beta$  выявлено не было [65].

Penel N et al. отмечают, что эффективность иматиниба выше у пациентов с наличием соматической мутации S45F в гене CTNNB1 [207].

Истинная эффективность иматиниба неизвестна, из-за отсутствия возможности исключить влияние спонтанной регрессии опухоли на результаты лечения [86].

**Сорафениб** является одним из наиболее изученных таргетных препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ при лечении ДФ. Gounder et al. в пилотном ретроспективном исследовании эффективности применения Сорафениба в дозировке 400 мг ежедневно у пациентов с симптомным или прогрессирующим ДФ (n=26), сообщили о достижении уменьшения интенсивности клинических симптомов у 70% (16/22) больных. Частичный ответ был достигнут в 25% наблюдений (6/24). Стабилизация была зарегистрирована в 70% случаев (17/24). Прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 1 пациента с установленным синдромом Гарднера [111].

Эффективность сорафениба была подтверждена в последующем рандомизированном исследовании III фазы, в котором результаты применения данного препарата в дозе 400 мг в день сравнивали с результатами использования плацебо у 87 пациентов с нерезектабельными прогрессирующими и симптомными десмоидными опухолями. При медиане наблюдения 27,2 мес объективный ответ отмечен у 16 (33 %) из 49 больных, получавших сорафениб, и у 7 (20 %) из 35 больных, получавших плацебо. Двухлетняя ВБП была значительно выше при использовании сорафениба (81 % против 36 %). Полученные данные в группе плацебо (ЧОО 20%) демонстрируют спонтанную регрессию опухоли и предоставляют полезную информацию о естественном течении этого заболевания [113].

**Сунитиниб** – мультикиназный ингибитор, основными мишенями которого являются PDGFR  $\alpha$ - и  $\beta$ , VEGFR, KIT, FLT-3, CSF-1R, RET, показал свою эффективность в отношении пациентов с десмоидными опухолями.

В проспективном исследовании II фазы, включающее 19 пациентов с десмоидными опухолями, частота объективных ответов составила 26%, 2-летняя ВБП 74% [136].

**Пазопаниб** является еще одним многоцелевым ингибитором тирозинкиназ, продемонстрировавший более высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности по сравнению с химиотерапией в лечении пациентов с десмоидными опухолями [27, 177, 241, 248].

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование II фазы DESMOPAZ проводимое French Sarcoma Group на базе 12 онкологических центров Франции оценивает безопасность и эффективность пазопаниба у взрослых пациентов с прогрессирующими десмоидными опухолями. По опубликованным в 2019 г. результатам, в исследовании приняло участие 72 пациента: 48 пациентам был назначен режим лечения на основе Пазопаниба в дозировке 800 мг. ежедневно; 24 пациента получали комбинацию системной лекарственной терапии метотрексат (30 мг/м<sup>2</sup>) и винбластин (5 мг/м<sup>2</sup>). Медиана наблюдения составила 23,4 месяца. По результатам контрольного обследования у 38 (82,6%) оцениваемых пациентов, получающих пазопаниб, зарегистрирован контроль над опухолью: частичный ответ достигнут у 17 (37%) и стабилизация опухолевого процесса у 21 (45,7%). В группе химиотерапии контроль над опухолью зарегистрирован у 11 (55%), из них частичный ответ у 5 (25%) пациентов и стабилизация у 6 (30%). Шестимесячная безрецидивная выживаемость составила 86% (95%-й ДИ = 72,1–94,7) в группе таргетной терапии (37/43) и 50% (95%-й ДИ = 27,2–72,8) в группе пациентов, получающих химиотерапию (10/20). Показатели редукции дозы из-за токсичности были одинаковыми в обеих группах (73 % против 77 %). Из-за токсичности лечение прекратили 8 % больных, принимавших пазопаниб, и 23 % пациентов, получавших химиотерапию. Примерно 3/4 больных группы пазопаниба потребовалась редукция дозы в связи с его токсичностью, что может свидетельствовать о том, что уменьшение дозы препарата является клинически эффективным. Авторы делают выводы о высокой эффективности пазопаниба у пациентов с прогрессирующими ДФ [248].

### 1.6.5 Перспективы лекарственной терапии

Накапливающиеся данные молекулярной биологии выявили ряд взаимодействий сигнальных путей Wnt и Notch: были описаны перекрестные связи между путями Wnt и Notch, включая генетические взаимодействия у *Drosophila* [34, 77, 107], физическое связывание Notch с  $\beta$ -catenin [122] или их связь с общими кофакторами [29], модулирование транскрипционной активности Notch посредством его фосфорилирования GSK3 $\beta$  в клетках млекопитающих [94], активация Notch вследствие активации транскрипции Jagged1 молекулой  $\beta$ -catenin [95].

Однако, в разных типах опухолевых клеток, наоборот, Notch активирует путь Wnt, стабилизирующий  $\beta$ -катенин, посредством неизвестных механизмов [35] или посредством транскрипционной активации slug [158].

Notch представляет собой семейство трансмембранных рецепторов, которые играют важную роль в клеточной регуляции. После связывания лиганда белок Notch подвергается протеолитическому расщеплению с помощью  $\gamma$ -секретазного комплекса (включающий presenilin, nicastrin, APH1 и PEN2), что приводит к высвобождению активного внутриклеточного домена Notch-IC [187, 225].

После активации Notch транслоцируется в ядро, чтобы связываться с транскрипционными факторами и активировать транскрипцию специфических генов.

Учитывая потенциальную роль Notch в онкогенезе за последние несколько лет в качестве потенциальных методов лечения появились новые препараты класса ингибиторов  $\gamma$ -секретазы. Ингибирование протеолитической активности  $\gamma$ -секретазы препятствует высвобождению Notch-IC и его транслокации в ядро – ключевого этапа активации всех последующих эффектов сигнального пути Notch [112, 229].

В I фазе исследования новый лекарственный препарат, пероральный ингибитор  $\gamma$ -секретазы (Nirogacestat) PF-03084014, продемонстрировал объективный ответ у 5 из 7 пациентов с прогрессирующими десмоидными

опухолями (ЧОО = 71%, 95% ДИ 29.0-96.3% ) со средним временем достижения ответа 11,9 месяцев (95% ДИ 2,5-21,4 месяцев) [180]. При последующем наблюдении у 5 пациентов, ответивших на лечение, отмечалось сохранение достигнутого эффекта от 47,9 до 73+ месяцев [256].

В исследовании II фазы ингибитора  $\gamma$ -секретазы (Nirogacestat) PF-03084014 было включено 17 пациентов с прогрессирующими десмоидными опухолями, которые принимали ингибитор  $\gamma$ -секретазы в дозе 150 мг 2 раза в сутки. Частичные ответы зарегистрированы у 5 из 17 пациентов (29%), стабилизация состояния у 11 из 17 пациентов (65%). Наиболее частыми побочными эффектами 1 и 2 степени тяжести были диарея (76%) и кожная токсичность (71%). Нежелательные явления 3 степени тяжести зарегистрированы у 8 пациентов (47%), во всех случаях это была обратимая гипофосфатемия, этот эффект, который может быть связан с воздействием ингибитора  $\gamma$ -секретазы на желудочно-кишечный тракт и может быть легко устранен пероральным замещением фосфатов без развития вторичных симптомов: гипокальциемии или гипомагниемии [152].

В марте 2023 г. были представлены результаты III фазы клинического исследования Nirogacestat. В период с мая 2019 г. по август 2020 г. в исследование было включено 142 пациента. 70 пациентов получали нирогацестат, а 72 — плацебо. Нирогацестат имел значительное преимущество в выживаемости без прогрессирования по сравнению с плацебо (ОР 0,29; 95% ДИ 0,15 – 0,55;  $P < 0,001$ ); 2-летняя БСВ (бессобытийная выживаемость) составила 76% для нирогацестата и 44% для плацебо. ЧОО была значительно выше при приеме нирогацестата, чем при приеме плацебо (41% против 8%;  $P < 0,001$ ), при медиане времени до ответа 5,6 мес. и 11,1 мес. соответственно; Частота полных ответов составила 7% и 0% соответственно.

Частые побочные эффекты нирогацестата включали диарею (у 84% пациентов), тошноту (у 54%), утомляемость (у 51%), гипофосфатемию (у 42%) и макулопапулезную сыпь (у 32%); 95% нежелательных явлений относились к 1 или 2 степени тяжести. Среди женщин детородного возраста, получавших

нирогацестат, у 27 из 36 (75%) были побочные явления, связанные с дисфункцией яичников, которые разрешились у 20 женщин (74%) [110].

В настоящее время в рамках исследования II фазы изучается ингибитор гамма-секретазы AL102 для лечения пациентов с прогрессирующими десмоидными опухолями в рамках исследования RINGSIDE фазы II/III [23].

Ингибитор бета-катенина Тегавивинт (BC2059) исследуется в рамках открытого исследования фазы 1 у пациентов с подтвержденной первичной или рецидивной десмоидной опухолью, которая является нерезектабельной и симптомной или прогрессирующей [130]. Ниволумаб и ипилимумаб проходят клинические испытания II фазы [199].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен комплексный анализ структуры заболеваемости пациентов с десмоидными опухолями различной локализации за период с 1999 года по 2022 год, проходивших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина за указанный период накоплен опыт лечения 262 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу первичного и рецидивирующего десмоидного опухолевого поражения различной локализации. Учитывая редкость изучаемой патологии, клинический опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России является самым большим в Российской Федерации и мире.

Ретроспективный анализ проводился по архивной медицинской документации. Отбор медицинской документации для анализа проводился в архиве НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в архиве отделения патологической анатомии онкологического центра. Поиск проводился по кодировке диагноза D48.1, D48.3 согласно классификации МКБ10 и по кодировке 8821/1 и 8822/1 согласно классификации МКБ-О.

Всего за период с 1999 по 2022 г. удалось идентифицировать 262 пациента с десмоидными опухолями различной локализации (Таблица 2).

Отобраны пациенты с абдоминальной (передняя брюшная стенка) и забрюшинной локализацией десмоидных опухолей (забрюшинная клетчатка парааортальной и паракавальной зоны, мезентериальной и тазовой локализации).

Проведен анализ клинических показателей, таких как пол, возраст, первичная симптоматика заболевания, характер заболевания (первичная, рецидивная опухоль), тип роста и характер роста по данным методов визуальной диагностики, размеры опухолевого образования, доля пациентов, имеющих гистологическую верификацию диагноза на предоперационном этапе.

**Таблица 2** – Структура распределения пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 1999 г. по 2022г. с десмоидными опухолями в зависимости от локализации

Локализация	Количество пациентов	% от общего количества пациентов
Передняя брюшная стенка	73	27,9%
Забрюшинная локализация	48	18,3%
Грудная стенка	22	8,4%
Спина	21	8%
Верхняя конечность	31	11,8%
Нижняя конечность	42	16%
Молочная железа	6	2,3%
Голова и шея	19	7,3%

Изучены и проанализированы непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной локализации, характер возникающего продолженного роста опухоли и рецидива заболевания. Анализировались такие показатели, как размер удаленной опухоли, объем интраоперационной кровопотери, характер выполненных операций с резекцией соседних органов и без, с резекцией магистральных сосудов и без, характер выполненных вмешательств R0/R1/R2, спектр и тяжесть послеоперационных осложнений (по шкале ClavienDindo), общая, безрецидивная продолжительность жизни, время до развития рецидива, летальные исходы. При анализе отдаленных результатов безрецидивной выживаемостью (БРВ) считался период от оперативного вмешательства до появления признаков рецидива опухоли или последнего наблюдения больного; общей выживаемостью (ОВ) считался период от оперативного вмешательства до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

## 2.1 Методы обследования пациентов

При первичном обращении пациента на амбулаторном этапе проводился сбор анамнеза жизни и заболевания. В случаях, когда пациенты ранее получали лечение в других клиниках, проводился тщательный анализ проведенного ранее лечения по предоставленной медицинской документации. После проведения беседы с пациентом о предстоящем дообследовании и лечении, пациенту предлагали подписать информированное добровольное согласие.

Состояние пациентов оценивалось в соответствии со шкалой оценки общего состояния пациента ECOG, болевой синдром по шкалам VAS и Watkins (Приложение А, Рисунок А.1, Таблица А.1), физикальный осмотр включал поверхностную и глубокую пальпацию живота, пальпаторную оценку расположения опухоли, консистенцию, подвижность, ее соотношение с окружающими тканями, наличие рубцов от предыдущих операций.

Всем пациентам на амбулаторном этапе перед предполагаемым хирургическим вмешательством проводилось обследование в соответствии с протоколами для онкологических больных.

Из лабораторных исследований пациентам выполнялись: госпитальная группа анализов (сифилис, ВИЧ, вирусы гепатита В и С), общий и биохимические анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи. Всем пациентам выполнялись электрокардиография, исследование функции внешнего дыхания, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. При наличии сопутствующей патологии назначались консультации профильных специалистов, при сердечно-сосудистой патологии – консультация кардиолога, при сахарном диабете – консультация эндокринолога. Все пациенты перед операцией были консультированы анестезиологом-реаниматологом, с целью оценки функциональной переносимости предполагаемого хирургического вмешательства.

Оценка степени распространенности заболевания проводилась с помощью методов лучевой диагностики: ультразвуковое исследование, компьютерная

томография с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием. В случае предполагаемой инвазии магистральных кровеносных сосудов проводилось ангиографическое исследование с целью оценки степени инвазии и внутрисосудистого распространения опухоли, а также оценки состоятельности коллатерального кровотока.

## 2.2 Морфологическое исследование

Диагноз десмоидная опухоль ставился на основании морфологического исследования операционного материала с помощью световой микроскопии и/или иммуногистохимического исследования, проводимого в отделе морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». При исследовании использовалась окраска гематоксилин – эозин, в некоторых случаях, с целью дифференциальной диагностики проводилась окраска по методу Ван-Гизону. Увеличение  $\times 50$ ;  $\times 100$ ;  $\times 200$ ;  $\times 400$ . Важным критерием для морфологической диагностики являлась оценка краев резекции: R0 (отсутствие признаков опухолевого роста в краях резекции), R1 (микроскопически определяемый опухолевый рост), R2 (макроскопически определяемый опухолевый рост).

Иммуногистохимическое исследование проведено на серийных парафиновых срезах ткани опухоли толщиной 2 мкм с использованием антител к  $\beta$ -catenin (B-Catenin-1, «Dako»), к рецепторам эстрогена ER $\alpha$  (Clone 1D5, «Dako») и ER $\beta$  (EMR02, Ventana), рецепторам прогестерона PR (Clone PgR 636) на платформе Dako Link 48 (системе детекции Dako EnVision Flex).

Оценка экспрессии  $\beta$ -катенина, ER $\alpha$ , ER $\beta$  и PR проводилась полуколичественным методом, путем анализа числа окрашенных опухолевых клеток и локализации специфической реакции. Результаты ИГХ-исследования оценивали исходя из наличия  $>10\%$  положительно окрашенных клеток опухоли. При исследовании препаратов с антителами к  $\beta$ -катенину принимался во

внимание тип окрашивания – цитоплазматический или ядерно-цитоплазматический. Интенсивность экспрессии маркеров не учитывалась.

### **2.3 Молекулярно-генетическое исследование**

Молекулярно-генетическое исследование – секвенирование нового поколения (NGS) проведено на срезах парафиновых блоков (FFPE) 31 пациента с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализацией, наблюдающегося после перенесенного хирургического лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ. Все препараты ткани опухоли были отобраны под контролем патоморфолога.

Секвенирование опухолевого генома проводилось с использованием онкопанели Onconetix (АО «Генетико»), которая включала в себя поиск соматических мутаций в 48 генах: AKT1, ALK, APC, BRAF, CDH1, CDKN2A, CTNNA1, DDR2, EGFR, EIF1AX, ERBB2, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FOXL2, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HIST1H3C, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, KDR, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, RET, ROS1, SF3B1, SMAD4, SMARCB1, SMO, SRC, STK11, TERT, TP53, TSC1, VHL. Полученные результаты были проанализированы совместно с имеющимися клиническими, инструментальными и морфологическими данными.

### **2.4 Статистическая обработка данных**

Для проведения статистической обработки результатов исследования данные пациентов были деперсонализированы и внесены в разработанную базу данных, созданную на основе электронных таблиц. Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 26.0) (IBM, Чикаго, США) и StatTech v. 3.1.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1 - Q3$ ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью  $t$ -критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью  $t$ -критерия Уэлча. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $U$ -критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по 95 количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость

количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент  $R^2$  Найджелкерка.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Общая выживаемость рассчитывалась исходя из периода наблюдения от момента постановки диагноза, безрецидивная выживаемость от момента выполнения операции. Для исключения потенциально неучтенных факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, и графической интерпретации полученных взаимосвязей проводился анализ с использованием метода построения дерева решений (CHAID).

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Характеристика изучаемой группы больных

Из общей выборки пациентов (N=262) с верифицированным диагнозом десмоидная опухоль (Таблица 3), проходивших лечение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина в период с 1999г. по 2022г. в исследование были отобраны пациенты с абдоминальной (передняя брюшная стенка) и забрюшинной локализацией десмоидных опухолей (забрюшинная клетчатка парааортальной и паракавальной зоны, мезентериальная и тазовая локализация). Общее число исследуемых составило 121 человек.

**Таблица 3 – Характеристика изучаемой группы больных**

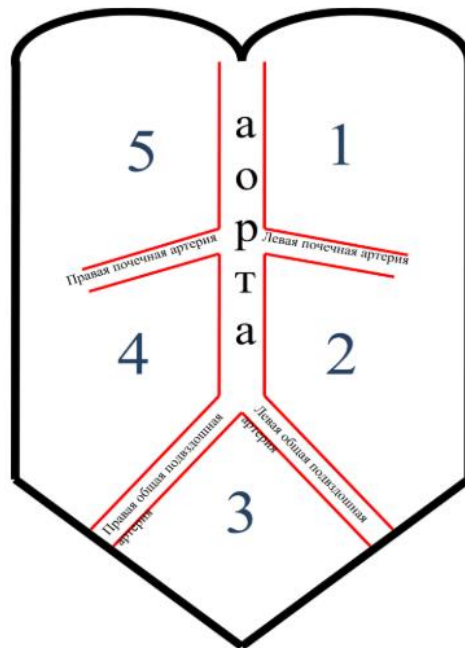
Признак		Локализация ДФ			p
		Общая группа n=121	Передняя брюшная стенка n=73	Забрюшинная n=48	
Пол, абс. (%)	Мужской, абс. (%)	24 (19,8%)	8 (11%)	16 (33%)	0,003*
	Женский, абс. (%)	97 (80,2%)	65 (89%)	32 (66,7%)	
Возраст пациентов, полных лет Me [IQR]		32 [26-41]	31 [25-39]	33 [26-48,5]	0,494
Вид опухоли при обращении, абс. (%)	Первичная	99 (81,8%)	62 (85%)	37 (77%)	0,061
	Рецидивная	22 (18,2%)	11 (15%)	11 (23%)	
Размер опухоли, см. Me [IQR]		7,6 [5-12]	6,1 [4,3-9,2]	9,6 [7-15]	<0,001*
Наличие симптомного течения, абс. (%)		88 (72,7%)	58 (79,5)	30 (62,5)	0,041*
Наличие пальпируемого образования, абс. (%)		62 (51%)	56 (76,7%)	6 (12,5)	<0,001*
Наличие болевого синдрома, абс. (%)		35 (29%)	13(17,8)	22 (45,8)	<0,001*

Наличие функциональных нарушений, абс. (%)		12 (10%)	0 (0)	12 (25,0)	<0,001*
Тип роста, абс. (%)	Локализованный	22 (18,2%)	18 (24,7%)	4 (8,3%)	0,005* P1-2= 0,03*
	Инfiltrативный	37 (31%)	14 (19,2%)	23 (48%)	
	Смешанный	20 (16,5%)	11 (15,1%)	9 (19%)	
Характер роста, абс. (%)	Моноцентрический	89 (73,6%)	58 (79,5%)	31 (64,6%)	0,03*
	Мультицентрический	17 (14%)	6 (8,2%)	11 (23%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).					

В группе забрюшинного ДФ (основная группа) представлено 48 пациентов, среди которых было 32 (66,7%) женщины и 16 (33,3%) мужчин. Медиана возраста на момент постановки диагноза в данной группе пациентов составила 33 года [IQR 26-48] минимум – 18 лет, максимум – 62 года.

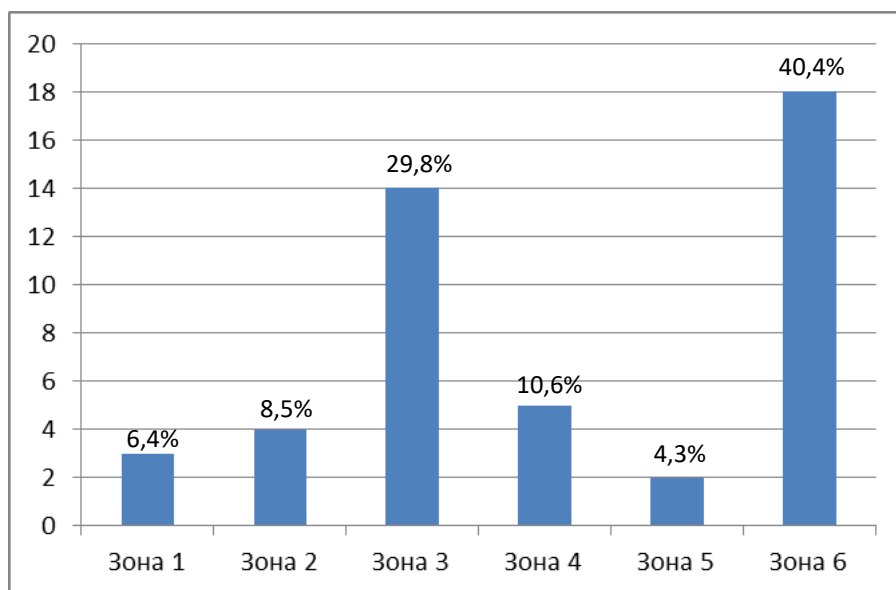
В группе пациентов с ДФ передней брюшной стенки (группа сравнения) представлено 73 пациента, среди которых было 65 (89,0%) женщин и 8 (11%) мужчин. Медиана возраста на момент постановки диагноза в данной группе пациентов составила 31 год [IQR 25-39] минимум – 17 лет, максимум – 68 лет.

Для более чёткого определения расположения десмоидных опухолей группы забрюшинной локализации нами была использована классификация зонального деления забрюшинного пространства, предложенная Цвиркун В. В. в 2001 году, включающая разделение забрюшинного пространства на пять областей (Рисунок 7) [20].



**Рисунок 7** – Зональное деление забрюшинного пространства [65]

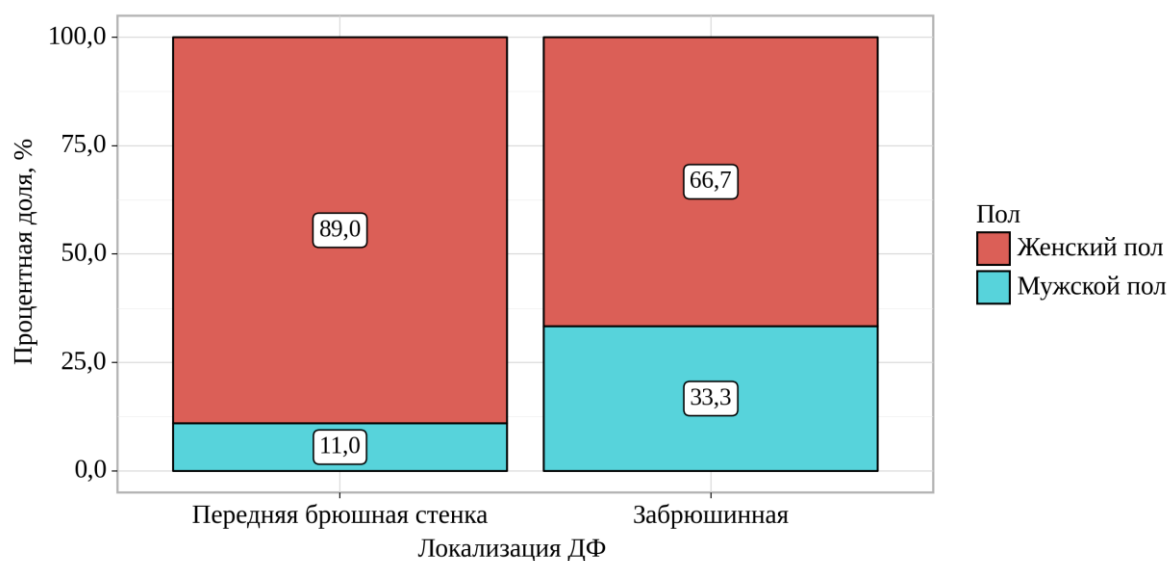
Учитывая наличие в нашей выборке больных десмоидными опухолями мезентериальной локализации, в вышеуказанную классификацию была добавлена 6 зона - корень брыжейки кишки. Распределение больных забрюшинной десмоидной опухолью в соответствии с адаптированной классификацией Цвиркуна представлено на рисунке 8.



**Рисунок 8** – Анализ распределения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной локализации в соответствии с адаптированной классификацией Цвиркуна [20].

В нашей выборке пациентов наиболее частой локализацией являлась 6 (корень брыжейки кишки) и 3 (пространство между подвздошными сосудами) зоны, что составило 40,4% и 29,8% случаев соответственно. Частота встречаемости десмоидных опухолей других локализаций составила менее 30%.

При анализе распределения локализации ДФ в зависимости от пола нами были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,003$ ) (Рисунок 9).



Показатель	Категории	Локализация ДФ		p
		Передняя брюшная стенка	Забрюшинная	
Пол	Женский пол	65 (89,0)	32 (66,7)	0,003*
	Мужской пол	8 (11,0)	16 (33,3)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 9** – Анализ распределения локализации ДФ в зависимости от пола

Частота развития десмоидной опухоли в обеих изучаемых группах была выше у женщин, чем у мужчин. Однако, в группе передней брюшной стенки женщин было в 8 раз больше, чем мужчин, а в группе забрюшинных десмоидных опухолей женщин было в 2 раза больше, чем мужчин. Шансы развития десмоидной опухоли забрюшинной локализации у мужчин были выше в 4,062 раза, по сравнению с десмоидной опухолью локализованной в передней

брюшной стенке, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,574 – 10,487).

По данным, представленным в таблице 4, основной контингент пациентов с десмоидными опухолями представлен в возрастной группе от 20 до 39 лет. Представленное распределение по возрастным группам изучаемой выборки пациентов согласуется с мировыми литературными данными, где описывается, что около 80% пациентов с десмоидными опухолями моложе 40 лет [79, 120, 174, 213, 220].

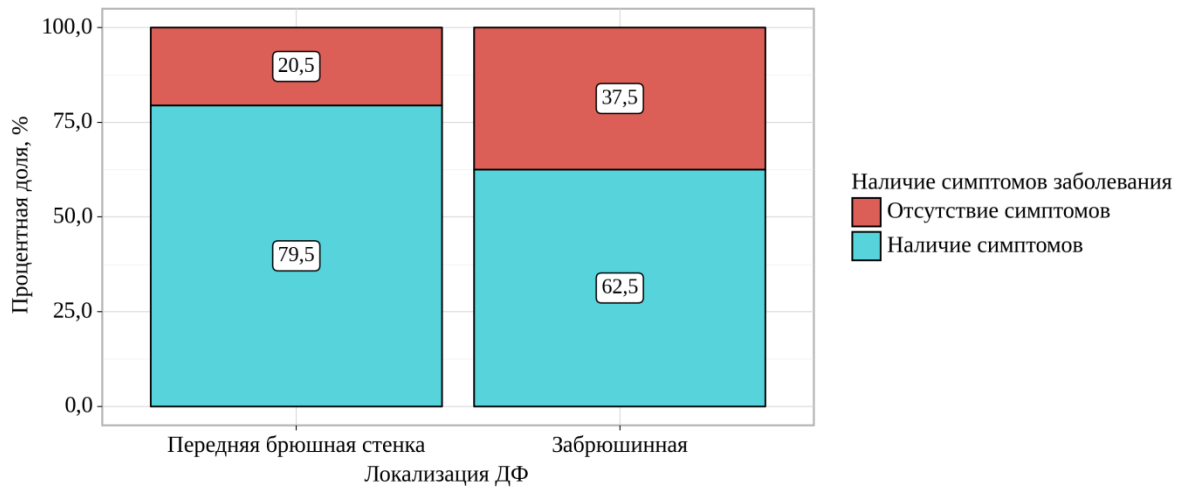
**Таблица 4** – Распределение пациентов по возрасту

Группы пациентов	Возраст (в годах)					Всего
	До 20	20-29	30-39	40-49	50 лет и старше	
Передняя брюшная стенка	3	28	25	8	9	73
Забрюшинная локализация	2	20	10	5	11	48
Итого	5	48	35	13	20	121

Одним из важных критериев в принятии решении об определении тактики лечения пациентов с десмоидными опухолями различных локализаций является развитие симптомного течения заболевания. Развитие симптомного течения опухоли связано, прежде всего, с локализацией опухоли и топографо-анатомическими взаимоотношениями с жизненно важными органами и структурами, в частности: мочевыводящей системой, корнем брыжейки тонкой и толстой кишки, прямой кишкой, поджелудочной железой и двенадцатиперстной кишкой, магистральными сосудами.

Симптомное течение при первичном обращении к врачу было отмечено у 88 пациентов (72,2%) из обеих групп. В группе ДФ передней брюшной стенки и забрюшинной локализации симптомное течение десмоидной опухоли было отмечено у 59 пациентов (79,7%) и 29 пациентов (63%), соответственно.

Нами был выполнен анализ наличия симптомов заболевания в зависимости от локализации ДФ (Рисунок 10).



Показатель	Категории	Локализация ДФ		p
		Передняя брюшная стенка	Забрюшинная	
Наличие симптомов заболевания	Отсутствие симптомов	15 (20,5)	18 (37,5)	0,041*
	Наличие симптомов	58 (79,5)	30 (62,5)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Рисунок 10** – Анализ наличия симптомов заболевания в зависимости от локализации ДФ

Исходя из полученных данных при анализе наличия симптомов заболевания в зависимости от локализации ДФ, были выявлены существенные различия ( $p = 0,041$ ) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Шансы наличия симптомов в группе забрюшинной локализации были ниже в 2,320 раза, по сравнению с группой передней брюшной стенки, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,431; 95% ДИ: 0,191 – 0,974). Однако, структура выявленных проявлений заболевания имела статистически значимые различия в зависимости от локализации ДФ. Среди наиболее частых проявлений заболевания отмечены: болевой синдром, наличием пальпируемого образования, функциональные нарушения.

Нами был выполнен анализ структуры симптомов заболевания в зависимости от локализации ДФ (Таблица 5).

**Таблица 5** – Анализ структуры симптомов заболевания в зависимости от локализации ДФ

Показатели	Категории	Локализация ДФ		p
		Передняя брюшная стенка	Забрюшинная	
Пальпируемое образование	Отсутствие пальпируемого образования	17 (23,3)	42 (87,5)	< 0,001*
	Наличие пальпируемого образования	56 (76,7)	6 (12,5)	
Болевой синдром	Отсутствие болевого синдрома	60 (82,2)	26 (54,2)	< 0,001*
	Наличие болевого синдрома	13 (17,8)	22 (45,8)	
Функциональные нарушения	Отсутствие функциональных нарушений	73 (100,0)	36 (75,0)	< 0,001*
	Наличие функциональных нарушений	0 (0,0)	12 (25,0)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с представленной таблицей, при оценке пальпируемого образования, болевого синдрома, функциональных нарушений в зависимости от локализации ДФ, были установлены существенные различия ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно) (используемые методы: Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат Пирсона, Точный критерий Фишера).

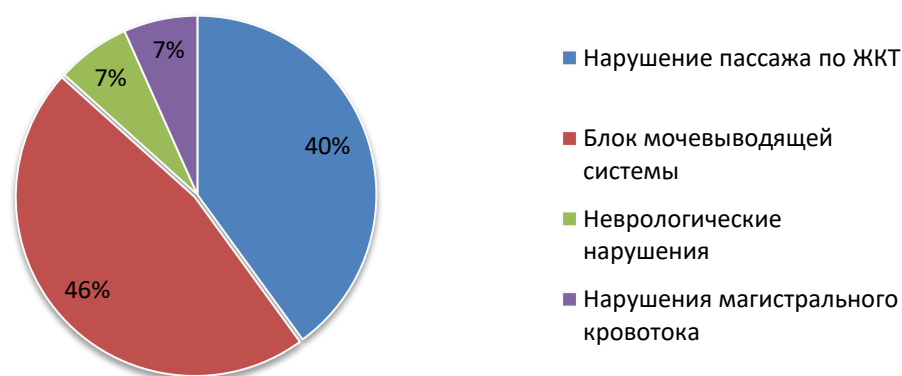
Шансы наличия пальпируемого образования в группе забрюшинной локализации были ниже в 23,059 раза, по сравнению с группой передней брюшной стенки, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,043;

95% ДИ: 0,016 – 0,119). Частое обнаружение пальпируемого образования в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки объясняется «наружной» локализацией опухоли, доступной пальпации при меньших, по сравнению с образованиями забрюшинной локализации, размерах. У 4 из 6 пациентов группы забрюшинной локализации с наличием пальпируемой опухоли, размеры опухоли превышали 15 см.

Шансы наличия болевого синдрома в группе забрюшинной локализации были выше в 3,905 раза, по сравнению с группой передней брюшной стенки, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,710 – 8,918). Частое наличие болевого синдрома у пациентов с забрюшинной локализацией, по сравнению с десмоидными опухолями, расположенными в пределах передней брюшной стенки обусловлено в первую очередь их анатомо-топографическими различиями. Характер боли у пациентов с десмоидными опухолями тесно связан с местом локализации и имеет больший спектр у пациентов с забрюшинной локализацией. Это объясняется расширенным потенциалом направлений опухолевого роста, в связи с большим объемом внутривисцерального пространства и меньшим сопротивлением к распространению. Десмоидные опухоли передней брюшной стенки ограничены плотным мышечно-фасциальным футляром, соответственно имеют более прогнозируемый и более ограниченный характер роста. Среди больных с забрюшинными десмоидными опухолями пациенты предъявляли жалобы на частые боли в области живота и различные диспептические расстройства: тошноту, рвоту, задержку стула, вздутие живота (часто при локализации в проекции верхнего этажа брюшной полости-левым, правом подреберье). При расположении образования в области малого таза могут наблюдаться болевые симптомы, характерные для нарушения функции нижних мочевых путей: затруднение, учащение мочеиспускания, императивные (трудно сдерживаемые) позывы к мочеиспусканию, императивное недержание мочи, при прогрессировании может отмечаться гематурия, боли, усиливающиеся при наполнении мочевого пузыря. В свою очередь, десмоидные опухоли, располагающиеся в зоне проекции магистральных кровеносных и лимфатических

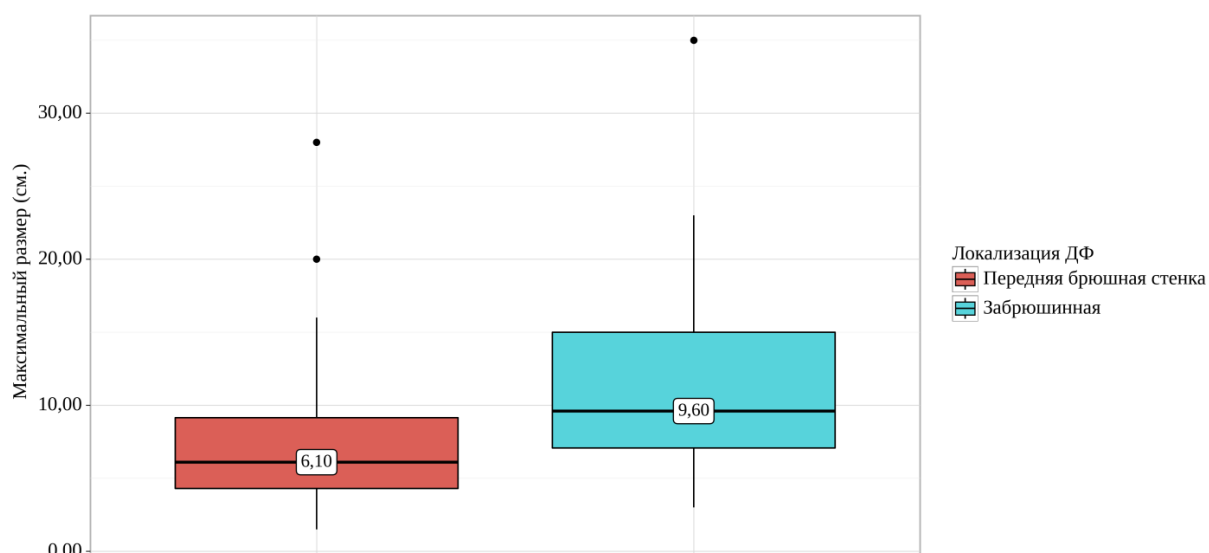
сосудов, могут приводить к болевым ощущениям, обусловленным отеком и увеличением нижней конечности на пораженной стороне. Боль в пояснице, встречается у пациентов с забрюшинными десмоидными опухолями, расположенными в проекции верхних мочевыводящих путей или паравертебральных нервных сплетений.

Шансы наличия функциональных нарушений в группе забрюшинной локализации были выше в 50,342 раза, по сравнению с группой передней брюшной стенки, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,899 – 874,170). Подобные различия обусловлены теми же топографо-анатомическими различиями, о которых написано выше. Структура функциональных нарушений у пациентов с забрюшинной локализацией десмоидной опухоли представлена на рисунке 11.



**Рисунок 11** – Структура функциональных нарушений у пациентов с забрюшинной локализацией ДФ

Размеры десмоидной опухоли являются важным критерием планирования предстоящего хирургического вмешательства и, по мнению некоторых авторов, независимым фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания. Нами был проведен анализ максимального размера опухоли в зависимости от локализации десмоидной опухоли (Рисунок 12). Согласно полученным данным, максимальный размер десмоидной опухоли в изучаемой выборке больных был статистически значимо выше в группе забрюшинной локализации ( $p < 0,001$ ).



Показатель	Категории	Максимальный размер (см.)			p
		Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Локализация ДФ	Передняя брюшная стенка	6,10	4,30 – 9,15	70	< 0,001*
	Забрюшинная	9,60	7,08 – 15,00	46	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

**Рисунок 12** – Анализ максимального размера десмоидной опухоли в зависимости от локализации десмоидных опухолей

Всем пациентам на амбулаторном этапе проводилась КТ или МРТ диагностика, с целью определения размера и границ опухолевого роста, оценки топографоанатомического расположения с соседними органами и структурами. По нашему мнению, в предоперационной диагностике десмоидных опухолей также обязательным является оценка типа и характера роста десмоидной опухоли. Нами совместно со специалистами рентгенологической диагностики были ретроспективно проанализированы доступные рентгенологические снимки 79 пациентов с десмоидными опухолями (43 пациента с десмоидной опухолью передней брюшной стенки и 36 пациентов с забрюшинной локализацией десмоидной опухоли). На основании проведенного анализа были выделены наиболее частые рентгенологические паттерны типа и характера опухолевого роста.

Тип роста нами определялся как локализованный, при наличии следующих характеристик десмоидной опухоли: округлая форма, ровные и четкие контуры,

отсутствие рентгенологических признаков явной инфильтрации соседних анатомических структур; инфильтративный тип роста имел следующие рентгенологические признаки: неправильная форма, неровные, нечеткие, тяжистые контуры, наличие признаков явной рентгенологической инфильтрации соседних анатомических структур, наличие спикул. Смешанным типом роста определялись десмоидные опухоли с наличием признаков локализованного и инфильтративного типа роста и однозначно не распределяемые в эти группы.

Характер роста нами определялся как моноцентрический или мультицентрический. Моноцентрический характер роста – при котором рост опухолевого узла исходит из одной локации, что обуславливает однонаправленный и более равномерный рост. Мультицентрический характер роста – при котором наблюдаются многофокусные разнокалиберные опухолевые узлы, сливающиеся в единый опухолевый конгломерат, или визуализирующиеся как несколько отдельных, но близко расположенных опухолевых узлов.

Нами был проведен анализ типа и характера роста десмоидной опухоли в зависимости от локализации (Таблицы 6–7).

**Таблица 6** – Анализ типа роста (клинически) в зависимости от локализации ДФ

Показатель	Категории	Локализация ДФ		p
		Передняя брюшная стенка	Забрюшинная	
Тип роста (клинически)	1. Локализованный	18 (41,9)	4 (11,1)	0,005* P1- 2=0,03*
	2. Инфильтративный	14 (32,6)	23 (63,9)	
	3. Смешанный	11 (25,6)	9 (25,0)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).				

В результате сравнения типа роста в зависимости от локализации были установлены статистически значимые различия ( $p=0,005$ ). Выявленные различия объяснялись статистически значимо более высокой частотой инфильтративного типа роста среди пациентов с забрюшинной локализацией десмоидной опухоли, по сравнению с пациентами группы передней брюшной стенки ( $p=0,003$ ). Связь

между изучаемыми признаками была средняя ( $V=0,37$ ). Смешанный тип роста встречался с равной частотой в обеих группах.

**Таблица 7** – Анализ характера роста в зависимости от локализации ДФ

Локализация ДФ	Характер роста				Р	ОШ; 95% ДИ
	Моноцентрический		Мультицентрический			
	Абс.	%	Абс.	%		
Передняя брюшная стенка	58	65,2%	6	35,3%	0,03*	3,43; 1,158 – 10,162
Забрюшинный	31	34,8%	11	64,7%		

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с полученными данными, частота мультицентрического роста была статистически значимо выше в группе пациентов с забрюшинной локализацией ДФ по сравнению с группой пациентов с ДФ передней брюшной стенки, моноцентрический характер роста встречался значимо чаще при локализации десмоидной опухоли в передней брюшной стенке ( $p=0,03$ ). Шансы обнаружения мультицентрического характера роста у пациентов с забрюшинной локализацией были в 3,43 раза выше, чем при локализации ДФ в передней брюшной стенке (95% ДИ: 1,158 – 10,162). Связь между признаками наличия мультицентрического характера роста и забрюшинной локализации была средней ( $V = 0,22$ ).

Высокая частота инфильтративного типа и мультицентрического характера роста десмоидной опухоли при забрюшинной локализации, учитывая постулат об идентичности морфологического строения, может объясняться топографоанатомическими особенностями этой зоны. Высокая частота инфильтрации смежных анатомических образований и расширенный потенциал направлений опухолевого роста обусловлен отсутствием факторов сдерживания распространения десмоидной опухоли в сторону брюшной полости (в отличие от плотного мышечно-апоневротического футляра передней брюшной стенки). Фактически, только рыхлая брыжеечная жировая клетчатка является препятствием к росту в сторону брюшной полости. Рост в сторону спины

ограничен плотным мышечно фасциальным футляром поясничных мышц, которые являются препятствием для направленного роста десмоидной опухоли, в отличие от сарком.

### **3.2 Непосредственные результаты хирургического лечения**

Для оценки непосредственных результатов хирургического лечения исследовались показатели: резектабельность, радикальность, периоперационные осложнения, летальность.

Нерезектабельными десмоидными опухолями нами определялись опухоли, прорастающие крупные сосуды, нервы, смежные органы, при которых достижение визуально радикального хирургического вмешательства сопряжено с явной функциональной непереносимостью.

Резектабельность в группе передней брюшной стенки и забрюшинной локализации составила 98,6% и 75,0% соответственно ( $p < 0,001$ ). В группе ДФ передней брюшной стенки причиной нерезектабельности для одного пациента, имевшего в анамнезе 5 операций по поводу ДФ передней брюшной стенки, послужило прогрессирование заболевания, при котором, по данным КТ с в/в контрастированием, было отмечено прорастание опухоли в органы брюшной полости, малого таза с вовлечением магистральных сосудов. В отношении этого пациента было принято решение выбрать консервативную тактику лечения, назначена гормональная терапия. При контрольном обследовании через год отмечена стабилизация процесса.

При сомнительной информации о резектабельности забрюшинной десмоидной опухоли, учитывая специфику роста опухоли, допустимо хирургическое вмешательство в объеме R1-операции. Поэтому попытка выполнения R1-операции была предпринята у 8 больных с симптомным течением заболевания, однако, в ходе интраоперационной ревизии выполнить R0/ R1-операцию не представлялось возможным по причине инвазии в близкорасположенные органы и/или магистральные сосуды. В связи с высоким

риском выполнения R2-операции, риском выполнения высокотравматичной операции с необходимостью протезирования магистральных сосудов, риском нарушения функциональности, было решено отказаться от выполнения заведомо нерадикального и высокотравматичного вмешательства. У 4 пациентов опухоль расценена не резектабельной по данным визуальной оценки по данным КТ и МРТ с в/в контрастированием. Подробная информация о данных пациентах отражена в таблице 8.

**Таблица 8** – Характеристика пациентов с не резектабельным ДФ забрюшинной локализации

Номер пациента	Возраст пациента	Выполнение эксплоративной операции	Причина эксплоративной операции/выбора не хирургической тактики (у не оперированных пациентов)	Рекомендовано	Период наблюдения (мес.)	Жив/умер
1	26	да	<p>Вовлечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нижнегоризонтального отдела 12-перстной кишки,</li> <li>- брыжейки восходящего отдела ободочной кишки,</li> <li>- брыжейки подвздошной кишки,</li> <li>- правого мочеточника,</li> <li>- правых подвздошных сосудов,</li> </ul> <p>Тесное прилежание:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- конfluence НПВ,</li> <li>- бифуркации аорты</li> </ul>	<p>1 линия терапии: Иматиниб 400 мг. в сутки</p> <p>2 линия терапии: Доксорубин 90 мг\м<sup>2</sup> и дакарбазин 900 мг\м<sup>2</sup></p>	43	Умер
2	39	да	<p>Вовлечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- правой половины поперечно-ободочной кишки с брыжейкой.</li> <li>- верхней брыжеечной артерии</li> </ul>	Иматиниб 400 мг. в сутки	57	Жив
3	40	да	<p>Вовлечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- брыжейки тонкой кишки.</li> </ul>	Пазопаниб 800 мг. ежедневно;	64	Жив
4	45	нет	<p>Инвазия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Обтурационной мышцы слева.</li> <li>- мышц промежности</li> </ul> <p>Тесное прилежание и оттеснение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- мочевого пузыря</li> <li>- прямой кишки</li> </ul>	<p>Лучевая терапия + Тамоксифен 20 мг два раза в сутки</p>	35	Жив
5	32	да	<p>Вовлечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- левой наружной подвздошной артерии</li> <li>- левой наружной подвздошной вены,</li> <li>- мочеточника</li> <li>- прямой кишки</li> </ul>	Тамоксифен 40 мг в сутки	43	Жив

6	32	да	Инвазия: - мелкие и крупные ветви верхней брыжеечной вены - тонкую кишку - толстую кишку	Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней + тамоксифен 40 мг/сут»	96	Жив
7	29	нет	Инвазия: - грушевидной мышцы - внутренней запирательной мышцы, - мышц промежности слева	Метотрексат (20 мг/м <sup>2</sup> ) и Винбластин (5 мг/м <sup>2</sup> ).	67	Жив
8	35	нет	Инвазия: - крестца	Тамоксифен 40 мг в сутки	52	Жив
9	30	да	Инвазия: - в ветви верхней брыжеечной артерии, - мочеточник, - мочевого пузыря, - матка	Доксорубин 30 мг/м <sup>2</sup> + Дакарбазин 250 мг/м <sup>2</sup>	60	Жив
10	46	да	Вовлечение: - аорты - чревного ствола - поджелудочной железы - верхней брыжеечной артерии - верхней брыжеечной вены	Иматиниб 400 мг. в сутки	39	Жив
11	26	да	Инвазия: - прямой кишки - мышцы промежности - мочевого пузыря - предстательная железа	Доксорубин 30 мг/м <sup>2</sup> + Дакарбазин 250 мг/м <sup>2</sup>	82	Жив
12	37	нет	Инвазия: - крестца - мочевого пузыря	Лучевая терапия + Тамоксифен 20 мг два раза в сутки	62	Жив

Радикальность выполненных хирургических вмешательств определялась по данным оценки краев резекции удаленного макропрепарата (Приложение Б, Таблица Б.2).

Из 72 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу десмоидной опухоли передней брюшной стенки радикальная операция (R0) была выполнена в 67 случаях (93,0%), микроскопически и макроскопически нерадикальная операция в 3 (4,2%) и 2 (2,8%) случаях соответственно. В группе пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации, среди 40 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, радикальные операции выполнены в 26 (65%) случаев, R1 и R2 резекции в 4 (10%) и 10 (25%) случаях, соответственно (Таблица 9).

**Таблица 9** – Анализ статуса края резекции в зависимости от локализации ДФ

Показатель	Категории	Статус края резекции			p
		R0	R1	R2	
Локализация ДФ	Передняя брюшная стенка	67 (93%)	3 (4,2%)	2 (2,8%)	p < 0,001* pR0 – R2 < 0,001
	Забрюшинная	26 (65%)	4 (10%)	10 (25%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).					

Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 4 (5,7%) и 9 (22%) пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализации, соответственно. В группе пациентов с десмоидными опухолями, локализованными в передней брюшной стенке все осложнения относились к 1 степени тяжести. Среди пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации 1 степень тяжести в 1 (11%), 2 степень в 5 (55,6%), 3 степень в 3 (33,3%) случаев. Среди возникших осложнений встречались лимфоцеле и серомы послеоперационной раны, парез кишечника, стриктура мочеточника, панкреатический свищ, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, двигательная и сенсорная нейропатия нижних конечностей, желудочно-кишечное

кровотечение. Случаев послеоперационной летальности не было. Частота и структура послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo (Приложение Б, Таблица Б.3) представлена в таблице 10.

**Таблица 10** – Частота и структура послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo

Осложнения	Количество больных (n, %)	
	Передняя брюшная стенка (n 4)	Забрюшинная локализация (n 9)
1 степень	4 (100 %)	1 (11%)
2 степень	0	5 (55,6 %)
3a степень	0	3 (33,3 %)
3b степень	0	0
4a	0	0
4b	0	0
5	0	0
Все	4	9

Частота осложнений хирургического лечения в зависимости от локализации ДФ представлена в таблице 11.

**Таблица 11** – Сравнение частоты осложнений хирургического вмешательства в зависимости от локализации ДФ

Локализация ДФ	Наличие осложнений				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие (n=13)		Отсутствие (n=98)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Передняя брюшная стенка	4	5,7%	66	94,3%	0,015*	4,641; 1,328 – 16,216
Забрюшинный	9	22,0%	32	78,0%		

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В соответствии с полученными данными, частота осложнений была статистически значимо выше в группе пациентов с забрюшинным ДФ по сравнению с группой пациентов с ДФ передней брюшной стенки ( $p = 0,015^*$ ).

Шансы развития осложнений после перенесенного хирургического вмешательства у пациентов с забрюшинным ДФ были в 4,641 раза выше, чем в группе пациентов с ДФ передней брюшной стенки (95% ДИ: 1,328 – 16,216). Связь между признаками наличия осложнений и забрюшинной локализацией ДФ была средней ( $V = 0,24$ ).

Забрюшинная локализация опухоли, тесная взаимосвязь с окружающими органами и магистральными сосудами, инвазивный местно-деструктивный характер роста десмоидной опухоли приводят к тому, что довольно часто, даже при относительно небольших размерах опухолевого образования отмечается инвазия в окружающие органы и структуры, что вынуждает выполнять расширенные комбинированные операции с резекцией смежных органов и магистральных сосудов для достижения радикальности хирургического вмешательства.

У 29 пациентов с забрюшинной локализацией выполнялись комбинированные операции. Среди 29 пациентов с забрюшинной десмоидной опухолью во время хирургического вмешательства было выполнено 59 резекций смежных органов и магистральных сосудов (Таблица 12).

**Таблица 12** – Характеристика комбинированных хирургических вмешательств

	Характеристика комбинированных хирургических вмешательств	Количество комбинированных хирургических вмешательств у 34 пациентов	
		n	%
Резекция и перевязка магистральных сосудов и их ветвей	Резекция и протезирование общей подвздошной артерии	3	8,8
	Краевая резекция нижней полой вены	1	2,9
	Циркулярная резекция нижней полой вены, без протезирования	1	2,9
Резекция смежных органов	Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы	4	11,8
	Резекция желудка	2	5,9

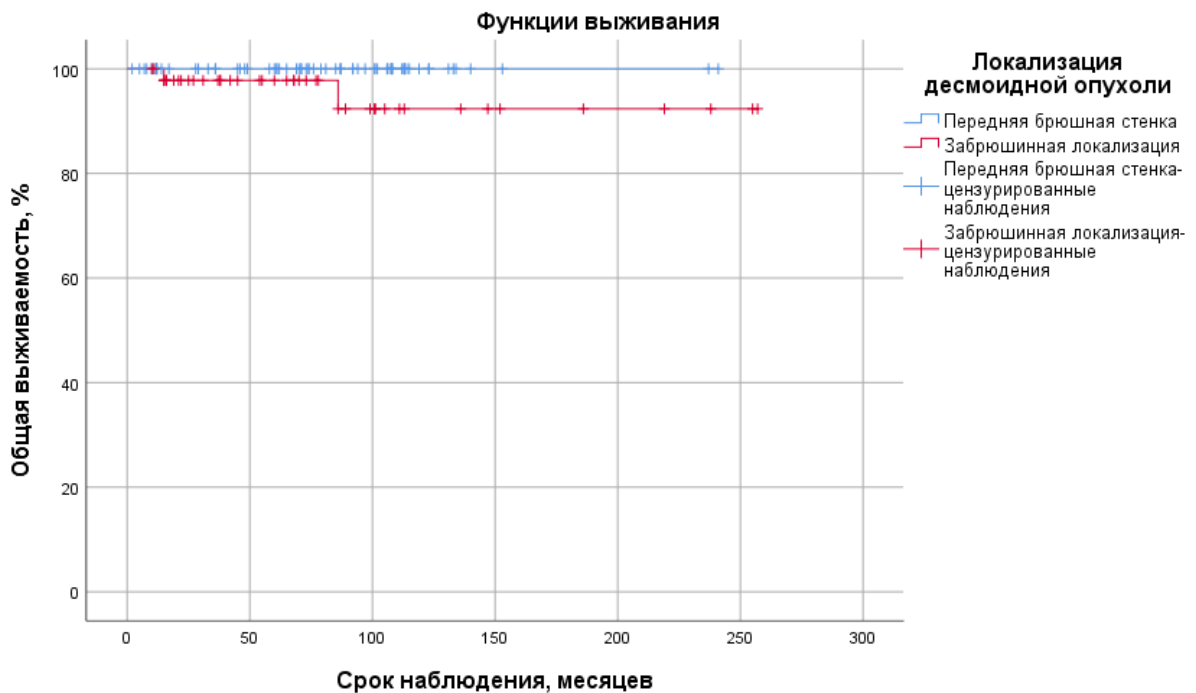
	Спленэктомия	3	8,8
	Резекция подвздошной/тощей кишки	18	53
	Нефрэктомия	2	5,9
	Адреналэктомия	2	5,9
	Холецистэктомия	1	2,9
	Гемиколэктомия слева	4	11,8
	Гемиколэктомия справа	7	20,6
	Резекция поперечно-ободочной кишки	4	11,8
	Резекция сигмовидной кишки	2	5,9
	Резекция прямой кишки	1	2,9
	Резекция мочеточника	1	2,9
	Резекция мочевого пузыря	1	2,9
	Резекция лонной кости	1	2,9
	тубовариоэктомия	1	2,9
Всего выполнено комбинированных хирургических вмешательств		59	100

У 5 пациентов из группы передней брюшной стенки также были выполнены комбинированные хирургические вмешательства: у 2 пациентов в связи с интимным прилежанием ниже-задней поверхности опухоли к стенке мочевого пузыря, выполнена резекция мочевого пузыря; у 1 пациента в связи с прорастанием опухоли в пупартову связку и семенной канатик, выполнена орхофуникулэктомия слева; 1 пациента в связи с врастанием десмоидной опухоли в надкостницу 11 ребра, выполнена резекция 11 ребра; у 1 пациента по этой же причине выполнена резекция лонной кости.

### 3.3 Отдаленные результаты

Был проведен анализ общей выживаемости по методу Каплана-Майера у пациентов с десмоидными опухолями в зависимости от локализации (Рисунок 13). В группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки

летальных исходов за период наблюдения зарегистрировано не было. Среди пациентов с забрюшинной локализацией десмоидной опухоли было зарегистрировано 2 летальных исхода, трехлетняя общая выживаемость в этой группе составила 92,3%. В одном случае летальный исход не был связан с проявлениями основного заболевания, в другом случае смерть наступила вследствие прогрессирования основного заболевания у пациента с нерезектабельной десмоидной опухолью.

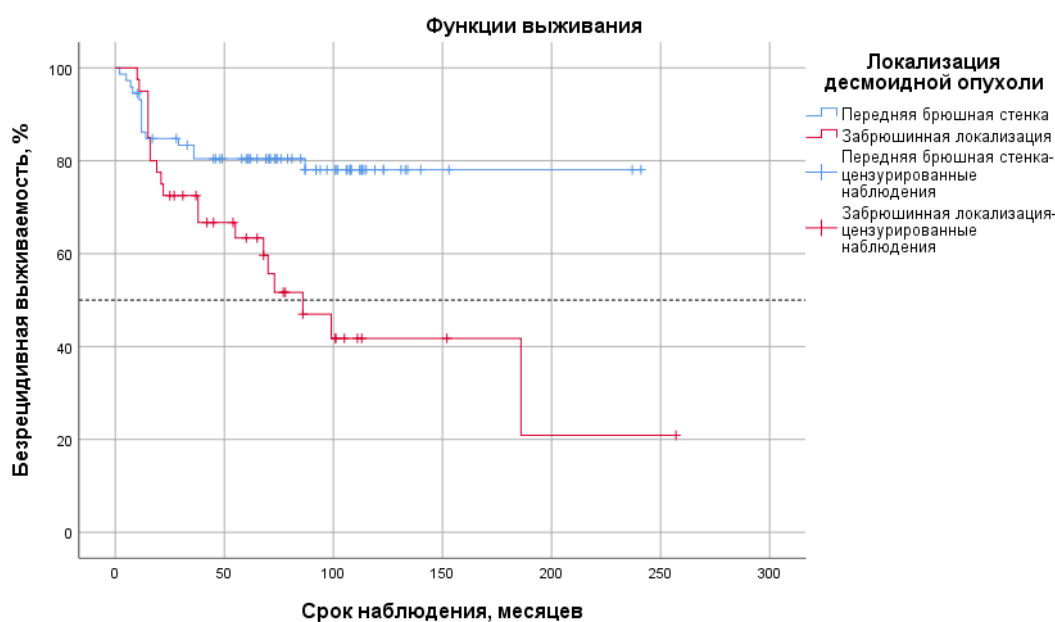


**Рисунок 13** – Кривая общей выживаемости по методу Каплана-Майера в зависимости от локализации десмоидной опухоли

Учитывая высокие показатели общей выживаемости, особенности течения десмоидной опухоли, наиболее показательной характеристикой, позволяющей оценивать онкологические результаты лечения десмоидных опухолей, является безрецидивная выживаемость.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализацией составила 83,4% и 72,5%, соответственно. Пятилетняя

безрецидивная выживаемость в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализацией составила 80,4% и 63,4% соответственно. Медиана БРВ у пациентов из группы десмоидных опухолей передней брюшной стенки не была достигнута. Медиана БРВ у пациентов с забрюшинными десмоидными опухолями составила 73 мес. (Рисунок 14).



**Рисунок 14** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Майера в зависимости от локализации десмоидной опухоли

Проведен анализ потенциальных факторов прогноза безрецидивной выживаемости (Таблица 13).

**Таблица 13** – Анализ потенциальных факторов прогноза безрецидивной выживаемости

Фактор риска	Категория	Срок дожития, мес.		p
		Me±SE [95% ДИ]	M±SE [95% ДИ]	
Локализация	Передняя брюшная стенка	-	193±11 [171-214]	<b>0,003*</b>
	Забрюшинная	86±19 [48-123]	118±19 [80-156]	

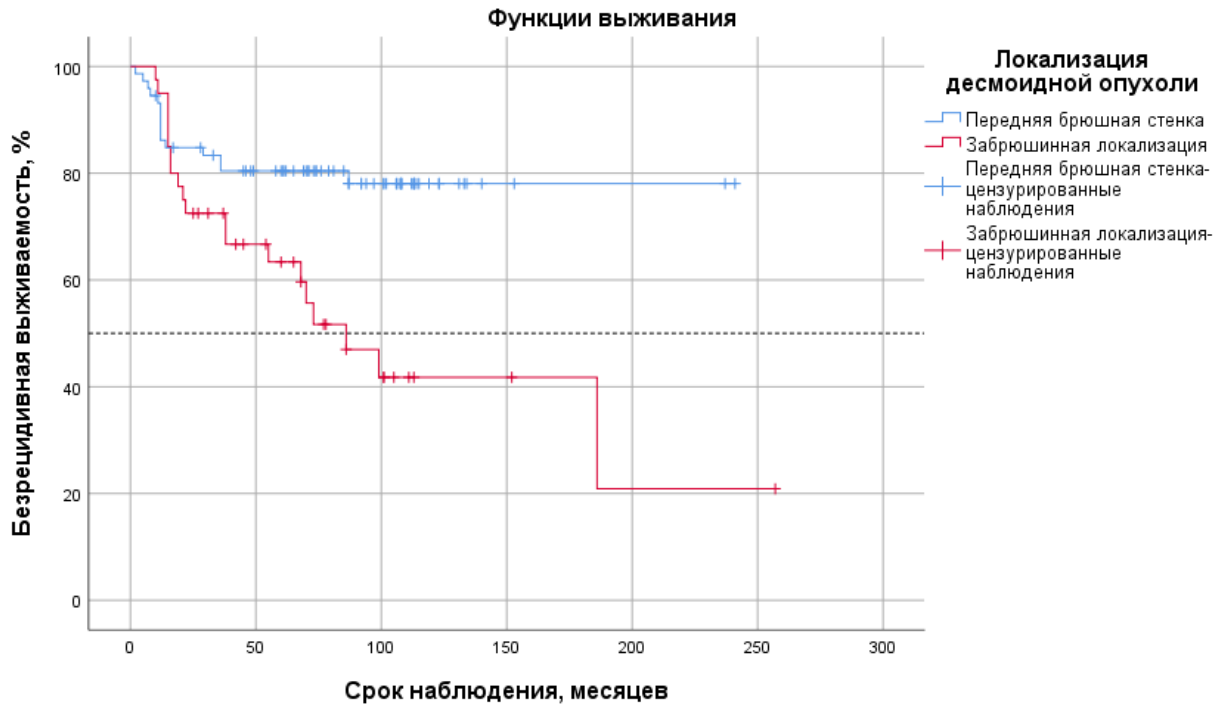
Тип роста	Локализованный	-	141±7,6 [126-156]	<0,001*
	Инфильтративный	38±28,6 [0-94]	110±22,8 [65-155]	
	Смешанный	-	160±29,9 [101-218]	
Характер роста	Моноцентрический	186 а	174±14,5 [146-203]	<0,001*
	Мультицентрический	19±18 [0-55,6]	66,8±16,4 [34,7-98,8]	
Статус края резекции	R0	-	176±14,6 [148-205]	<0,001*
	R1	-	119±18,4 [84-155]	
	R2	36±13,9 [8-63]	59±18,8 [23-96]	
Минимальный отступ от края резекции	До 5 мм.	-	97±6,8 [83-110]	0,374
	5-10 мм.	186±83 [21-350]	180±20 [140-220]	
	Более 10 мм.	-	214±20 [173-255]	
Максимальный размер опухоли	До 5 см.	186 а	158±14 [130-186]	0,340
	5-10 см.	-	167±16 [135-199]	
	Более 10 см.	-	103±11,7 [80-127]	
Примечание: * – влияние фактора на безрецидивную выживаемость статистически значимо ( $p < 0,05$ ); а – медиана выживаемости достигнута в случае с наибольшим сроком наблюдения, SE = 0, границы 95% ДИ не определялись.				

При оценке влияния локализации на безрецидивную выживаемость пациентов с десмоидными опухолями с помощью лог-рангового критерия Мантеля-Кокса отмечалось статистически значимое снижение показателя при наличии забрюшинной локализации ( $p=0,003$ ). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила при локализации десмоидной опухоли в передней брюшной стенке 83,4%, при забрюшинной локализации – 72,5%.

При оценке отношения рисков рецидива десмоидной опухоли у пациентов с забрюшинной локализацией по сравнению с передней брюшной стенкой было

получено значение  $HR=2,65$  с 95% ДИ: 1,35-5,20 ( $p=0,005$ ). То есть наличие забрюшинной локализации десмоидной опухоли увеличивает риски рецидива в 2,65 раза.

Значения безрецидивной выживаемости в зависимости от локализации были также сопоставлены с помощью кривых Каплана-Мейера на рисунке 15.



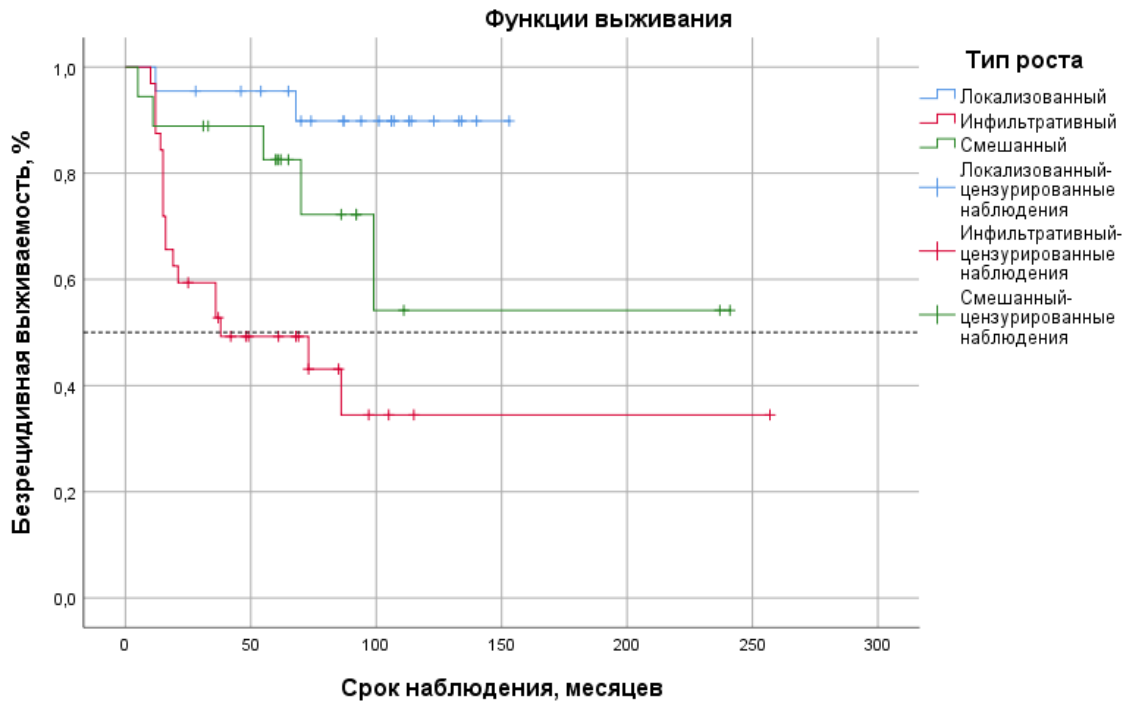
**Рисунок 15** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от локализации десмоидной опухоли

При анализе влияния типа роста на безрецидивную выживаемость пациентов с десмоидными опухолями с помощью лог-рангового критерия Мантеля-Кокса отмечалось статистически значимое снижение показателя при наличии инфильтративного типа роста ( $p<0,001$ ). Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе локализованного, инфильтративного и смешанного типа роста составила 95,5%, 59,4%, 88,9% соответственно.

При оценке отношения рисков рецидива десмоидной опухоли у пациентов с инфильтративным типом роста по сравнению с локализованным типом роста было получено значение  $HR=1,49$  с 95% ДИ: 0,90-2,45 ( $p=0,12$ ). То есть наличие

инфильтративного типа роста десмоидной опухоли увеличивает риски рецидива в 1,49 раза.

Значения безрецидивной выживаемости в зависимости от типа роста были также сопоставлены с помощью кривых Каплана-Мейера на рисунке 16.



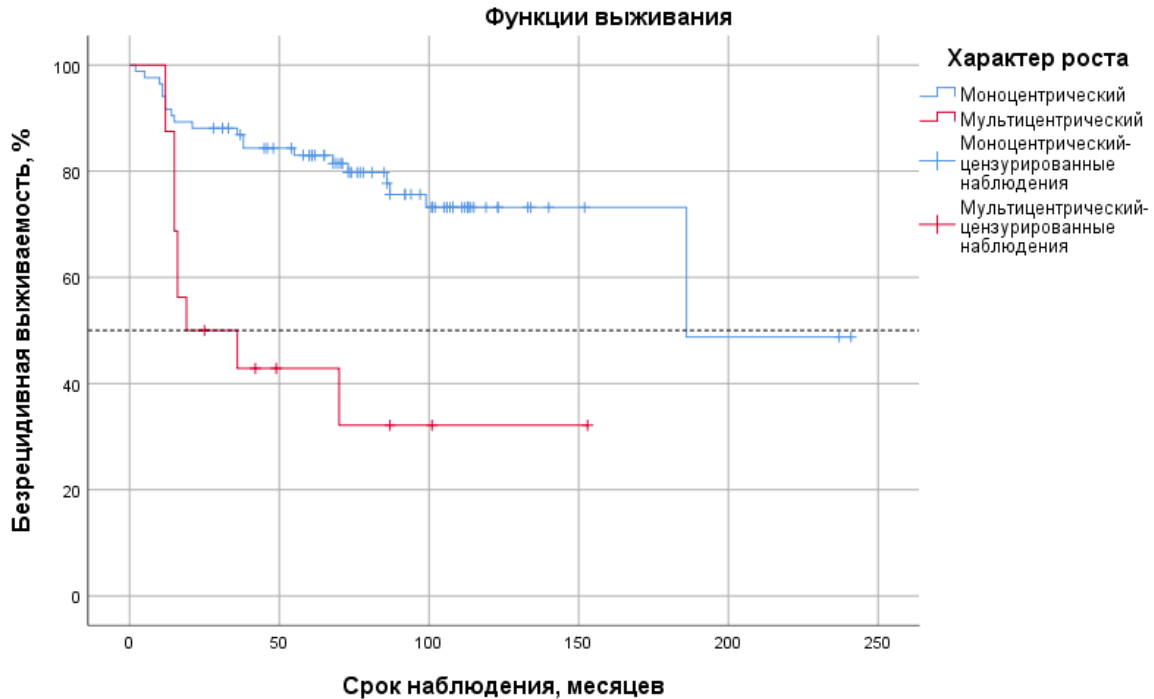
**Рисунок 16** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от типа роста десмоидной опухоли

При анализе влияния характера роста на безрецидивную выживаемость пациентов с десмоидными опухолями с помощью лог-рангового критерия Мантеля-Кокса отмечалось статистически значимое снижение показателя при наличии мультицентрического характера роста ( $p < 0,001$ ). Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе моноцентрического и мультицентрического характера роста составила 81,5% и 50,0% соответственно.

При оценке отношения рисков рецидива десмоидной опухоли у пациентов с мультицентрическим характером роста по сравнению с моноцентрическим характером роста было получено значение  $HR=3,94$  с 95% ДИ: 1,81-8,59

( $p=0,001$ ). То есть наличие мультицентрического характера роста десмоидной опухоли увеличивает риски рецидива в 3,94 раза.

Значения безрецидивной выживаемости в зависимости от характера роста были также сопоставлены с помощью кривых Каплана-Мейера на рисунке 17.



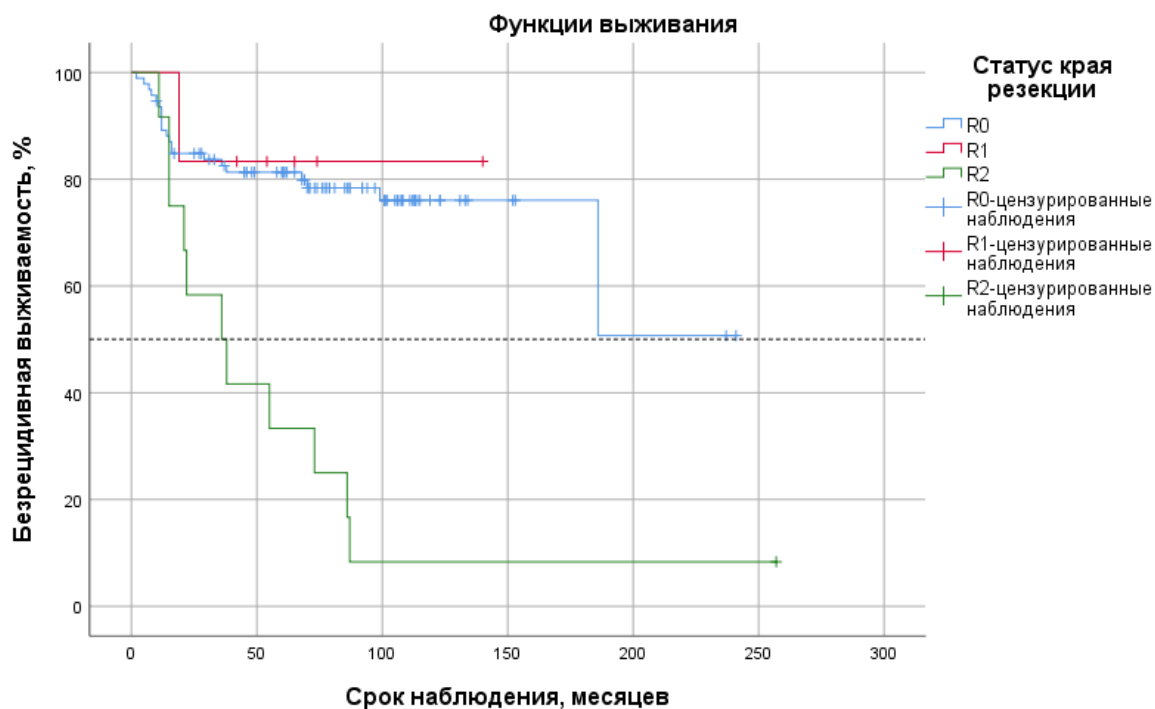
**Рисунок 17** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от характера роста десмоидной опухоли

При оценке влияния статуса края резекции на безрецидивную выживаемость пациентов с десмоидными опухолями с помощью лог-рангового критерия Мантеля-Кокса отмечалось статистически значимое снижение показателя при наличии макроскопически положительного края резекции (R2) ( $p<0,001$ ). Трехлетняя безрецидивная выживаемость в группе R0, R1, R2 составила 83,7%, 83,3%, 58,3%, соответственно.

При оценке отношения рисков рецидива десмоидной опухоли у пациентов с макроскопически положительным краем резекции (R2) по сравнению с отрицательным краем резекции (R0) было получено значение  $HR=2,14$  с 95% ДИ:

1,47-3,13 ( $p < 0,001$ ). То есть наличие макроскопически положительного края резекции (R2) увеличивает риски рецидива в 2,14 раза.

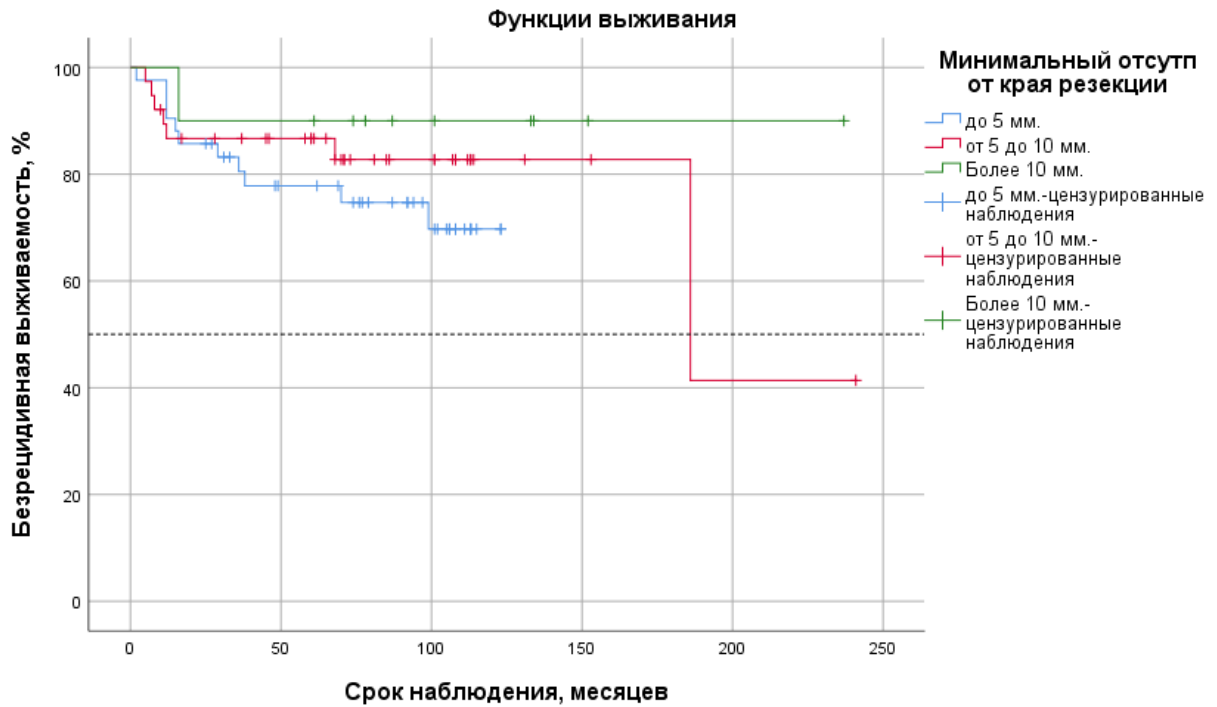
Значения безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса края были также сопоставлены с помощью кривых Каплана-Мейера на рисунке 18.



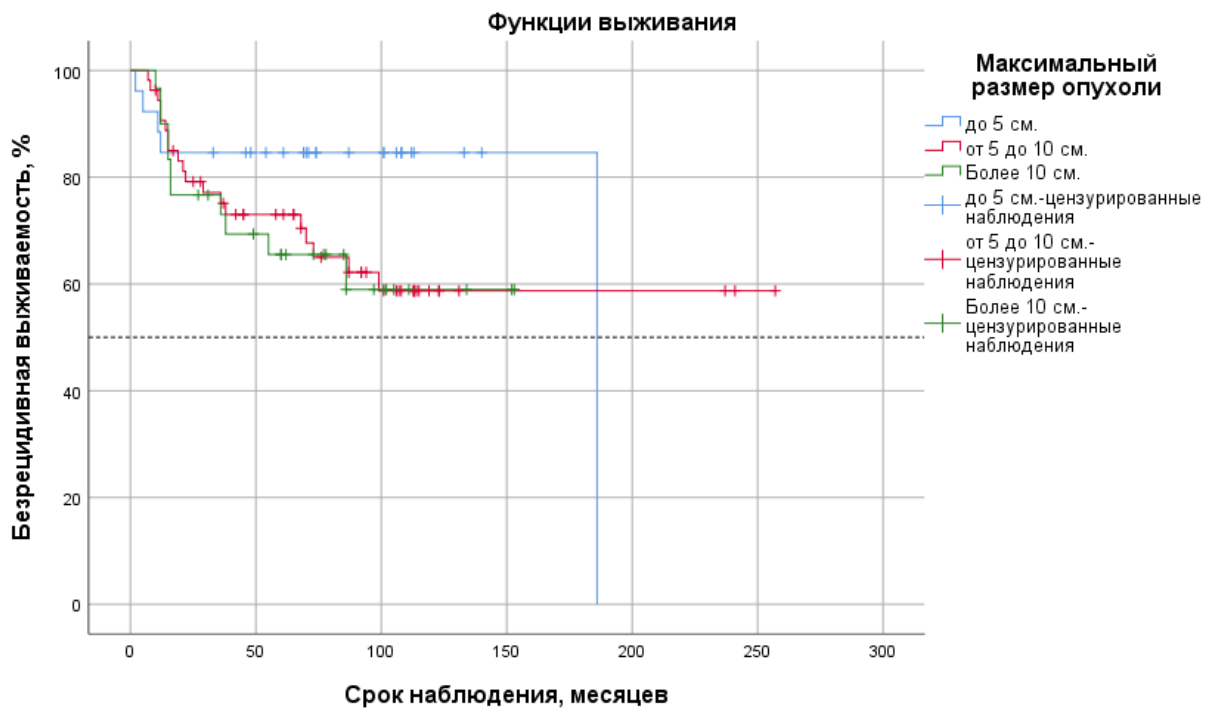
**Рисунок 18** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Мейера в зависимости от статуса края резекции десмоидной опухоли

Величина отступа от края резекции и размер опухоли в нашем анализе не продемонстрировали статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости ( $p = 0,374$ ,  $p = 0,340$ )

Однако, выявлена тенденция к ухудшению БРВ у пациентов, имевших минимальный отступ от края резекции менее 5 мм. и размер опухоли более 10 см. (Рисунки 19–20)



**Рисунок 19** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Майера в зависимости от минимального отступа от края резекции десмоидной опухоли



**Рисунок 20** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Майера в зависимости от максимального размера десмоидной опухоли

С помощью метода регрессии Кокса была разработана прогностическая модель, описывающая изменения безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от воздействия факторов риска. В результате отбора предикторов методом исключения по Вальду была получена следующая модель (1):

$$h_i(t) = h_0(t) * \exp(0,54 * X_{TP} + 1,58 * X_{XP} + 0,81 * X_{СКР}), \quad (1)$$

где  $h_i(t)$  – риск рецидива у  $i$ -го пациента (в %),  $h_0(t)$  – базовый риск рецидива при нулевом значении предикторов (в %),  $X_{TP}$  – тип роста десмоидной опухоли (1 – локализованный, 2 – инфильтративный, 3 – смешанный),  $X_{XP}$  – характер роста (1 – моноцентрический, 2 – мультицентрический),  $X_{СКР}$  – статус края резекции (1–R0, 2–R1, 3–R2)).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значения базового риска рецидива АГ представлены в таблице 14.

**Таблица 14** – Значения базового риска рецидива АГ для модели (1)

Период наблюдения, мес.	Безрецидивная выживаемость, %
12	$4,91 * 10^{-2}$
36	0,0027
60	0,0041

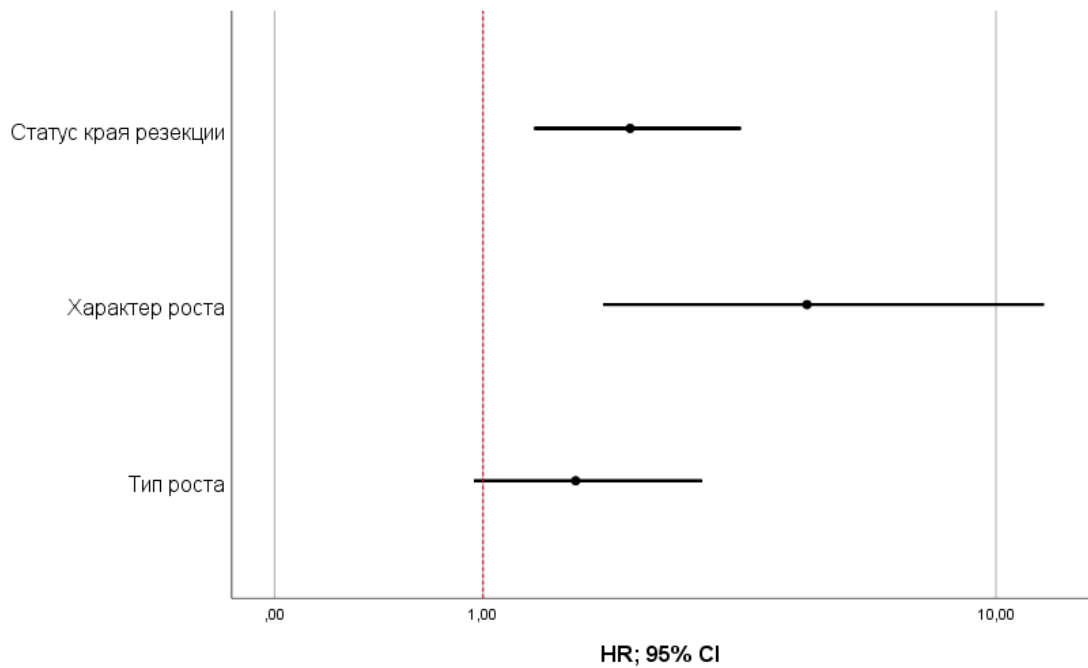
Каждый из факторов, вошедших в модель (1), характеризовался прямым влиянием на риск рецидива десмоидной опухоли. Характеристики предикторов модели представлены в таблице 15.

**Таблица 15** – Характеристики предикторов модели (1)

Предиктор	HR; 95% ДИ	p
Тип роста	1,72; 0,94-3,14	0,078
Характер роста	4,87; 1,98-11,99	0,001*
Статус края резекции	2,26; 1,37-3,71	0,001*

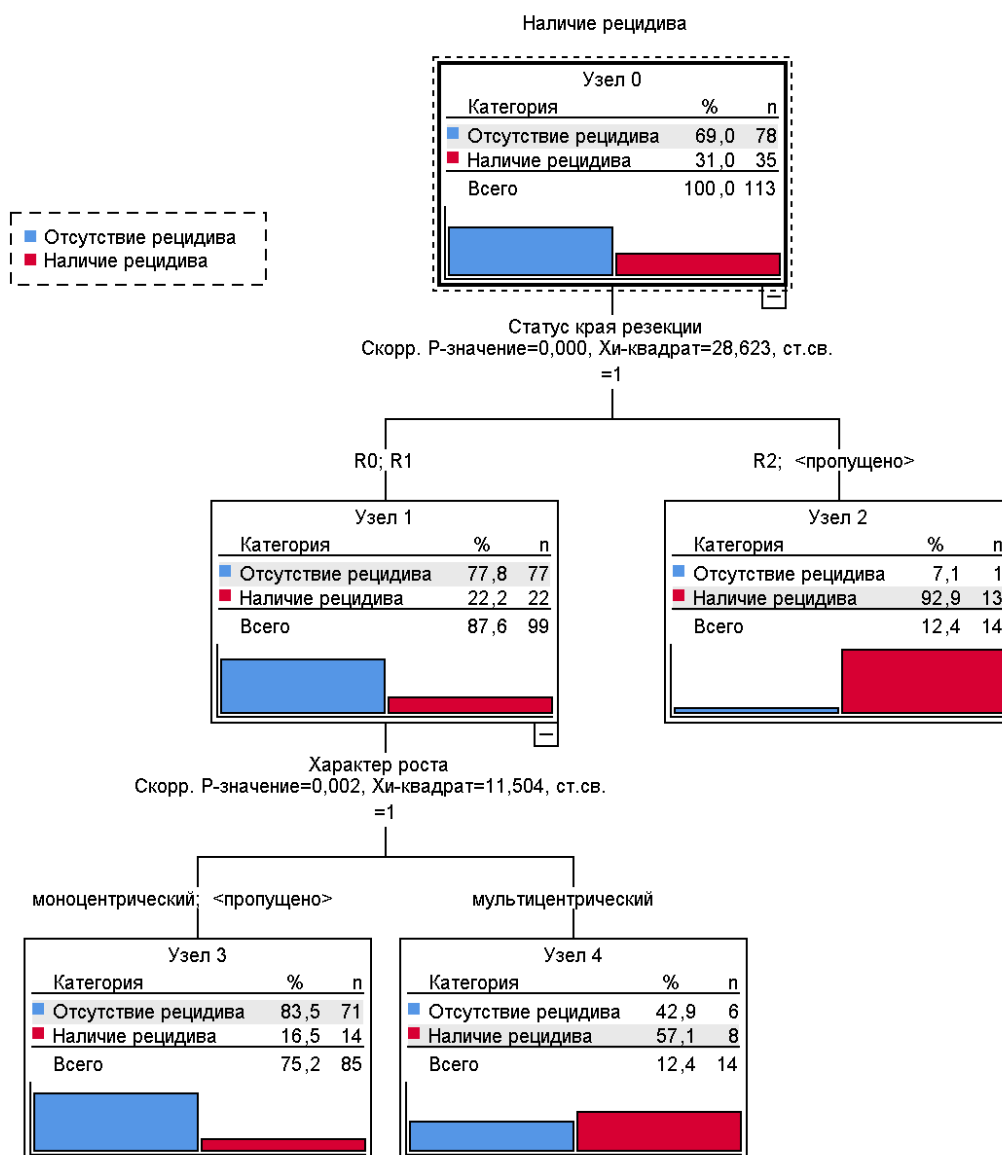
Примечание: \* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Из расчета на 1000 пациенто-месяцев частота рецидивов десмоидной опухоли составила 3,72 случая (Рисунок 21).



**Рисунок 21** – Оценки отношения рисков с 95% ДИ для изучаемых факторов безрецидивной выживаемости пациентов с десмоидными опухолями

Нами было построено дерево решений для определения вероятности рецидива десмоидной опухоли в зависимости от факторов риска с помощью метода CHAID. В результате была получена следующая модель (Рисунок 22).



**Рисунок 22** – Дерево решений, определяющее вероятность рецидива для разных категорий пациентов в зависимости от наличия факторов риска

В полученном дереве решений наблюдались 3 терминальных узла, характеристики которых представлены в таблице 16.

**Таблица 16** – Характеристика терминальных узлов дерева решений

№	Наличие факторов риска	Число пациентов		Отклик, %	Индекс, %
		Всего	с рецидивом		
2	R2	14	13	92,9	299,8
4	R0 R1 Мультицентрический	14	8	57,1	184,5
3	R0 R1 Моноцентрический	85	14	16,5	53,2

Согласно представленным данным, при наличии макроскопически положительного края резекции R2 у пациентов с десмоидной опухолью или мультицентрическим характере росте риск реализации рецидива становился более высоким по сравнению с общей частотой реализации рецидива в общей выборке (31%). Риск рецидива становился ниже по сравнению с общевыборочным показателем при статусе края резекции R0/R1 или моноцентрическом характере роста.

Чувствительность полученной модели составила 60,2%, специфичность – 91,0%. Общая доля верных прогнозов среди исследуемых данной выборки составила  $81,4 \pm 3,7\%$ .

### **3.4 Молекулярно-генетический ландшафт десмоидных опухолей**

Исследование молекулярно-генетических характеристик десмоидных опухолей было основано на изучении опухолевого материала 31 пациента (21 женщина – 67,7%, 10 мужчин – 32,3%) с десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной локализацией. Десмоидные опухоли передней брюшной стенки наблюдались у 17 (54,8%) пациентов, забрюшинная локализация – у 14 (45,2%) пациентов. Медиана возраста пациентов составила 34 года (19–62).

В настоящем исследовании частота соматических мутаций в клетках ДФ по данным NGS составила 90%. У 26 пациентов обнаружены мутации в гене CTNNB1. В 2 образцах обнаружены мутации в гене APC. В одном случае – мутация c.4381G>T (p.Glu1461Ter, COSM30779). Во втором случае выявлена нонсенс-мутация c.4634C>A (p.Ser1545Ter, rs863225356) в гетерозиготном состоянии, с дальнейшим подтверждением ее герминального характера. У 3 пациентов в исследуемых генах мутаций не обнаружено. При подгрупповом анализе мутационного статуса установлено, что в группе абдоминального ДФ отмечается большая вариабельность молекулярно-генетических паттернов (Таблица 17).

**Таблица 17** – Спектр мутаций 4 и 5 класса патогенности, выявленных в образцах десмоидных опухолей, и частота их выявления

Ген	Вид мутации	Клиническая значимость	Локализация мутации	Номенклатура			Кол-во пациентов
				Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Номенклатура по rs	
CTNNB1	миссенс	Патогенная	chr3:41224633 (GRCh38.p14)	c.121A>G	p.Thr41Ala	rs121913412	21
CTNNB1	миссенс	Вероятно патогенная	chr3:41224646 (GRCh38.p14)	c.134C>T	p.Ser45Phe	rs121913409	1
CTNNB1	миссенс	Вероятно патогенная	chr3:41224645 (GRCh38.p14)	c.133T>C	p.Ser45Pro	rs121913407	3
CTNNB1	миссенс	Патогенная	chr3:41224634 (GRCh38.p14)	c.122C>T	p.Thr41Ile	rs121913413	1
APC	нонсенс	Патогенная	chr5:112839975 (GRCh38.p14)	c.4381G>T	p.Glu1461Ter	COSM30779	1
APC	нонсенс	Вероятно патогенная	chr5:112840228 (GRCh38.p14)	c.4634C>A	p.Ser1545Ter	rs863225356	1
Wt	-	-	-	-	-	-	3
Всего							31

По результатам секвенирования также выявлены соматические мутации со спорной интерпретацией клинической значимости (3-й класс патогенности) в генах CTNNB1, RET и полиморфные варианты в генах KIT, FGFR3, TP53, SNP, CDH1, EGFR, PTEN, ROS1.

Валидация герминального характера мутации проводилась с использованием метода секвенирования по Сэнгеру, среди исследуемых в одном случае был подтвержден герминальный характер мутации гена APC (chr5:112840228 (GRCh38.p14) c.4634C>A, p.Ser1545Ter, rs863225356), зарегистрированный в международных базах данных Ensemble.org., ClinVar как патогенный клинически значимый вариант, класс мутации 5.

Определение генетических факторов прогноза, влияющих на безрецидивную выживаемость, проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса. Был проведен однофакторный анализ с пошаговым включением всех факторов, т.е. мутаций, выявленных при проведении генетического профилирования. Результаты однофакторного анализа пропорциональных рисков по Кокс представлены в таблице 19.

**Таблица 18** – Влияние мутаций на безрецидивную выживаемость (показатели отношения рисков)

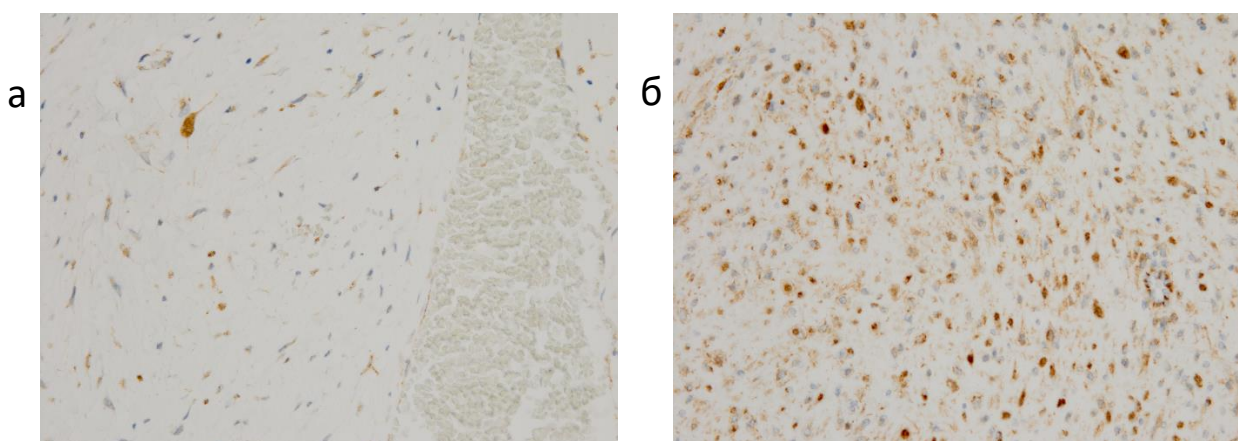
Ген	Номенклатура			Кол-во пациентов с рецидивом	HR; 95% ДИ	p
	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Номенклатура по rs			
CTNNB1	c.121A>G	p.Thr41Ala	rs121913412	7	1,39; 0,63-3,09	0,412
CTNNB1	c.134C>T	p.Ser45Phe	rs121913409	0	- a	- a
CTNNB1	c.133T>C	p.Ser45Pro	rs121913407	1	1,126; 0,154-8,247	0,907
CTNNB1	c.122C>T	p.Thr41Ile	rs121913413	0	- a	- a
APC	c.4381G>T	p.Glu1461Ter	COSM30779	0	- a	- a
APC	c.4634C>A	p.Ser1545Ter	rs863225356	0	- a	- a
Wt	-	-	-	2	4,723; 1,44-15,541	0,011*

Примечание: \* – влияние фактора на безрецидивную выживаемость статистически значимо ( $p < 0,05$ ); -a – среди пациентов, имеющих данный вариант мутации рецидивов обнаружено не было, поэтому влияние мутации на БРВ не рассчитано.

Также было проведено сравнение БРВ у больных, имеющих данные мутации, по методике Каплан-Майера с определением значимости различий с помощью теста log-rank.

При анализе влияния выявленных мутаций на безрецидивную выживаемость было обнаружено, что генотип дикого типа (wt) увеличивает риски рецидива в 4,72 раза ( $p=0,011$ ). Также, обнаружена тенденция к ухудшению безрецидивной выживаемости у пациентов, имеющих мутации: p.Thr41Ala и p.Ser45Pro, однако выявленные взаимосвязи не обладали статистической значимостью, в связи с малой выборкой пациентов и малым количеством исходов.

По данным иммуногистохимического исследования в 16 (51,6%) случаях выявлена экспрессия  $\beta$ -катенина в опухолевых клетках. Экспрессия  $\beta$ -катенина характеризовалась ядерно-цитоплазматическим и цитоплазматическим окрашиванием в 10 и 6 случаях соответственно. У 5 из 10 пациентов с установленными рецидивами обнаружена экспрессия  $\beta$ -катенина. Уровень экспрессии варьировал от 10 до 90%  $\beta$ -катенин-позитивных клеток опухоли. Ядерная экспрессия ER и PR выявлена в 6 (19%) и 1 (3,2%) случаях соответственно (Рисунок 23).



Ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера: а-низкий уровень ядерно-цитоплазматической реакции в единичных клетках опухоли, б-высокий уровень ядерно-цитоплазматической реакции в большинстве клеток опухоли

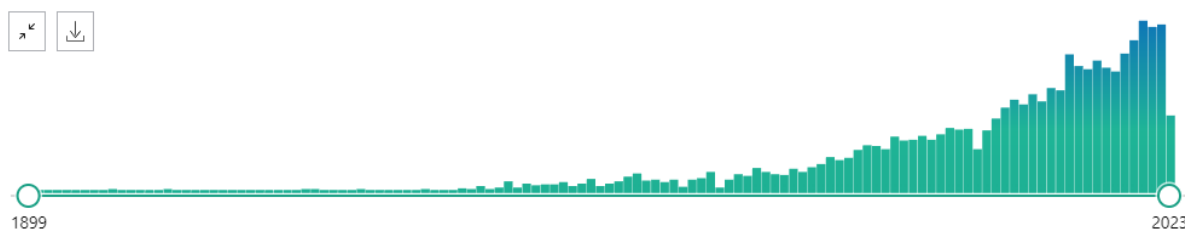
**Рисунок 23** – ИГХ-выявление экспрессии  $\beta$ -катенина в клетках опухоли, увеличение  $\times 400$

При статистическом анализе не выявлено значимых корреляций между мутационным статусом и иммуногистохимическим характером окрашивания. Значимые корреляции между мутационным статусом и возрастом, полом, размером опухоли не выявлены.

Таким образом, среди исследованной нами группы больных, самой частой мутацией стала мутация p.Thr41Ala в гене CTNNB1, которая по литературным данным в общей популяции встречается достаточно редко (MAF по базе данных dbSNP не определена), и по нашим данным обладает тенденцией к ухудшению безрецидивной выживаемости у пациентов с десмоидными опухолями. Варианты, представленные диким типом генов APC и CTNNB1 увеличивают риски рецидива у пациентов с десмоидными опухолями в 4,72 раза ( $p=0,011$ ). У одного из исследуемых был подтвержден герминальный характер мутации гена APC (chr5:112840228 (GRCh38.p14) c.4634C>A p.Ser1545Ter rs863225356).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение особенностей клинического течения и молекулярно-генетического ландшафта десмоидного фиброматоза продолжает оставаться затруднительной задачей вследствие редкой встречаемости этой патологии. Проводя анализ публикационной активности по запросу «Desmoid» в базе данных Pubmed, можно увидеть практически ежегодный рост публикаций на протяжении последних десятилетий, однако, большинство представленных научных исследований ограничены малой выборкой пациентов и/или отсутствием четкого анализа в зависимости от локализации ДФ (Рисунок 24).



**Рисунок 24** – Публикационная активность по ключевому слову «Desmoid» по данным портала Pubmed в период с 1899г. по 2023г.

Учитывая рост интереса к проблеме изучения десмоидных опухолей онкологическими обществами, в США и Европе разработаны клинические рекомендации (NCCN, ESMO) [5, 221]. Несмотря на представленный довольно широкий спектр опций, на сегодняшний день не существует достоверно обоснованной схемы и очередности назначения лекарственной терапии, как и не определены четко показания к хирургическому лечению ДФ различных локализаций. Это касается как первичных опухолей, так и при рецидивах. В 2006 году была создана организация по исследованию ДФ (Desmoid Tumor Research Foundation), объединяющая специалистов разных областей, изучающих патогенез и лечение ДФ, а также пациентов с этой редкой патологией. Доклады по ДФ ежегодно присутствуют в программе основных американских и европейских онкологических конференций.

В Российской Федерации наибольшим опытом лечения пациентов с десмоидными опухолями обладает НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, где за период с 1999г. по 2022г. накоплен опыт лечения 262 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу первичного и рецидивирующего десмоидного опухолевого поражения различной локализации.

Объектом данного исследования были определены пациенты с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализации.

Целью настоящего исследования было определено улучшение результатов лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации путем определения анатомо-морфологической принадлежности опухоли с оптимизацией хирургических и консервативных методов лечения, а также совершенствования стратификации групп риска и прогнозирования эффективности лечения и контроля над течением заболевания с учетом сохранения удовлетворительного качества жизни у конкретного больного.

Результаты исследования основываются на данных о 120 пациентах, проходивших лечение и дальнейшее наблюдение в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина в период с 1999 по 2022 г. В нашей стране и по данным мировой литературы это самое большое оригинальное исследование по числу пациентов с забрюшинной формой десмоидных опухолей. Отличительной особенностью данного исследования является дополнительное изучение молекулярно-генетического ландшафта опухолевых образцов пациентов с ДФ.

В хирургическом контексте изучения принципов лечения десмоидных опухолей, принимая во внимание клинико-патофизиологические характеристики течения опухоли: отсутствие метастазирования, частое рецидивирование, местно-деструктивный рост, наиболее объективной характеристикой, отражающей эффективность проведенного лечения следует рассматривать безрецидивную выживаемость. В нашем исследовании удалось установить неблагоприятные факторы прогноза безрецидивной выживаемости, к которым относится забрюшинная локализация десмоидной опухоли, инфильтративный тип роста,

мультицентрический характер роста десмоидной опухоли, а также макроскопически положительный край резекции.

Отсутствие общепризнанной четкой топографо-анатомической классификации десмоидных опухолей затрудняет анализ имеющихся опубликованных данных, в том числе и по определению частоты рецидивов в зависимости от локализации. Однако, среди опубликованных работ, авторы которых представляют серии наблюдений пациентов с десмоидными опухолями дифференцированных по конкретным локализациям, а не в общей выборке, отмечается тенденция к различной частоте рецидивов в зависимости от локализации.

Полученные данные в ходе нашего исследования о более высокой частоте рецидивов у пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации по сравнению с десмоидными опухолями передней брюшной стенки (50% и 20,5% соответственно) подтверждаются данными зарубежных и отечественных авторов, которые отмечают, что частота рецидивов при забрюшинной локализации может достигать 40%, а у пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки варьирует в пределах 10–30% [18, 22, 61, 127, 232].

В нашем исследовании также было установлено, что к факторам неблагоприятного прогноза относятся инфильтративный тип и мультицентрический характер роста десмоидной опухоли по данным инструментальной (КТ или МРТ) оценки на предоперационном этапе. Вероятно, это объясняется тем, что данные рентгенологические характеристики коррелируют с более низкой частотой выполнения радикальных хирургических вмешательств. Определение и интерпретация данных рентгенологических характеристик на наш взгляд должна учитываться в принятии решения о выборе тактике лечения пациентов с десмоидными опухолями.

Несмотря на постоянно увеличивающееся число исследований, до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о влиянии положительного края резекции на частоту местного рецидива.

Анализ мировой литературы выявил две практически равные по частоте публикаций полярные точки зрения: одни авторы считают, что положительная граница резекции повышает риск рецидива [184, 238], вторую группу составили ученые, которые в ходе анализа собственных результатов не установили четкой зависимости между положительным краем резекции и частотой рецидивов [79, 232, 237, 251, 261]. Некоторые авторы [184, 238] считают, что нерадикальное хирургическое лечение является единственным фактором, повышающим риск рецидива ДФ. По данным других исследователей, помимо положительного края резекции на риск местного рецидива влияют также размеры опухоли [127, 266] и молодой возраст больных [209].

В настоящем исследовании частота выполнения резекций R0 составила 83,8%, R1 – 5,5%, R2 – 10,7%. Анализ безрецидивной выживаемости показал отсутствие значимых различий между группами пациентов с R0 и R1 краями резекций, однако статус края резекции R2 был достоверно связан с худшей БРВ ( $p < 0,001$ ). Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что R2 резекции негативно влияют на прогноз течения заболевания и должны применяться только в случаях симптоматического лечения функциональных нарушений, обусловленных прогрессирующим заболеванием, при невозможности достижения R0/R1 резекции. В остальных случаях должны быть рассмотрены консервативные методы лечения.

Поскольку стремление к выполнению R0/R1 резекций у пациентов с ДФ забрюшинной локализации сопряжено с повышением травматичности хирургического вмешательства и, как следствие, с последующими выраженными функциональными нарушениями, приводящими к снижению качества жизни, наибольший практический интерес представляет отбор пациентов к хирургическому вмешательству или консервативным подходам.

По нашему клиническому опыту, который согласуется с представленными данными зарубежных коллег, у пациентов с забрюшинным ДФ, не имеющих признаков функциональных нарушений в качестве первой опции может быть рассмотрено динамическое наблюдение (тактика «Look and stay»), которая

основана на сообщениях о стабилизации процесса или спонтанной регрессии опухоли в условиях отсутствия специального лечения [36, 73, 80]. В случае прогрессирования заболевания необходимо оценить возможность выполнения R0/R1 резекции с оценкой предполагаемой травматичности планируемого хирургического вмешательства. В случае, приемлимой травматичности и возможности достижения R0/R1 резекции необходимо отдать предпочтение хирургическому вмешательству. У пациентов с заведомо травматичным планируемым хирургическим вмешательством, обусловленным необходимостью выполнения мультивисцеральных резекций и/или протезированием магистральных сосудистых структур следует отдать предпочтение лекарственной терапии.

Потенциальная роль влияния молекулярно-генетических характеристик десмоидной опухоли на течение заболевания также продолжает оставаться одним из наиболее часто обсуждаемых вопросов в современной литературе.

Ряд исследований продемонстрировали, что гиперэкспрессия  $\beta$ -катенина имеет как диагностическое, так и прогностическое значение [17, 38, 39, 40, 42, 45]. По данным Gebert, C. et al. ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина была связана с повышенной частотой местного рецидива опухоли (60,0% 1-летняя и 0% 5-летняя бессобытийная выживаемость;  $P < 0,05$ ) [104]. По данным Lazar AJ et al. ядерная экспрессия бета-катенина наблюдалась в 98% образцов, а интенсивность обратно коррелировала с частотой рецидива десмоида ( $P < 0,01$ ) [154]. Частота экспрессии  $\beta$ -катенина в нашем исследовании составила 51,6%, ядерно-цитаплазматическое и цитоплазматическое окрашивание определялось в 32% и 19% случаев соответственно. Прогностическая роль  $\beta$ -катенина в отношении влияния на безрецидивную выживаемость в нашем исследовании не подтверждена.

Ранние публикации о ДФ в большинстве случаев не сообщали об экспрессии рецепторов эстрогена в опухолевых образцах пациентов с ДФ. Однако, открытие второй изоформы рецептора эстрогена (ER $\beta$ ), впоследствии привело к большому количеству публикаций, в которых описывалась экспрессия рецепторов эстрогена в опухолевых образцах пациентов с ДФ [93]. Частота

экспрессии ER $\beta$  по данным мировой литературы у пациентов с ДФ варьирует от 7,4% до 90%. [52, 89, 131, 140, 221, 222]. Экспрессия ER $\alpha$  и PR определяется в единичных случаях [12, 71, 89]. В нашем исследовании изучалась ядерная экспрессия ER $\alpha$ , ER $\beta$  и PR, которая была выявлена в 7 (22,6%), 14 (48,3%) и в 1 (3,2%) случаях соответственно. Прогностическая роль ER $\alpha$ , ER $\beta$ , PR в настоящее время изучена недостаточно. Некоторые авторы заявляют, что экспрессия ER $\beta$  может использоваться в качестве прогностического маркера развития рецидива после хирургического лечения ДФ [157], другие авторы опровергают влияние экспрессии ER $\beta$  на клиническое течение заболевания [221]. Результаты нашего исследования не подтверждают прогностическую роль ER $\alpha$ , ER $\beta$ , PR в десмоидных опухолях. Однако, по нашему мнению, в связи с отсутствием консенсуса об эффективности гормональной терапии, выявление экспрессии ER $\beta$  в опухолевых образцах пациентов с ДФ может служить обоснованием назначения гормональной (антиэстрогенной) терапии.

Сравнивая группы пациентов с ДФ после перенесенного хирургического вмешательства с наличием мутаций гена CTNNB1 и дикого типа (wt), ряд авторов наблюдал статистически значимую связь между мутациями в гене CTNNB1 и более высоким риском местного рецидива [70, 88, 252]. В частности, специфическая мутация p.S45F по данным ряда авторов была связана с худшей безрецидивной выживаемостью (БРВ) [70, 154, 252]. Однако это не было подтверждено в других исследованиях, авторы которых сообщили о статистически незначительной тенденции к худшему исходу у пациентов с мутацией p.S45F [88] или об отсутствии корреляции между конкретной мутацией CTNNB1 и БРВ [185, 216]. В нашем исследовании было установлено, что генотип дикого типа (wt) увеличивает риски рецидива в 4,72 раза ( $p=0,011$ ). Полученные нами результаты, также не подтверждают прогностическую роль мутации p.S45F у пациентов с десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной локализацией. Однако, было выявлено, что наличие мутаций: p.Thr41Ala и p.Ser45Pro имеет тенденцию к ухудшению безрецидивной выживаемости, но выявленные взаимосвязи не обладали статистической значимостью, в связи с

малой выборкой пациентов и малым количеством исходов. Также некоторые исследователи заявляют о возможных различиях в частоте мутаций гена CTNNB1 в различных этнических группах [143]. Поэтому для дальнейшего изучения этих вариаций необходимы независимые многоцентровые исследования с большими когортами пациентов.

Роль мутаций в гене APC в течении ДФ изучена недостаточно. Известно, что мутации гена APC влияют на развитие синдрома семейного полипоза толстой кишки (синдрома Гарднера). Одним из проявлений синдрома Гарднера является развитие APC-ассоциированных десмоидных опухолей (встречается в 15% случаев). Риск развития десмоидов у пациентов с синдромом Гарднера составляет 2,56 случаев на 1000 пациентов в год, что в 852 раза выше, чем в общей популяции [92]. При этом выявлено, что наличие патогенной мутации в промежутке от 148 до 1800 кодонов в гене APC увеличивает риск десмоидного фиброматоза [197]. Обнаружение мутаций в гене APC должно являться основанием для установления тщательного динамического наблюдения за пациентом и назначения пациенту и его родственникам углубленного обследования, включающего тщательный сбор анамнеза, генетическое консультирование, гастро-, колоноскопию, КТ брюшной полости и малого таза.

Выявление молекулярно-генетических особенностей ДФ может также иметь диагностическую значимость, поскольку при дифференциальной диагностике агрессивного фиброматоза, в некоторых случаях, могут возникнуть сложности в морфологической верификации диагноза. В связи с тем, что типичным для клеток ДФ является формирование коротких и длинных пучков, а также радиальных структур, ДФ необходимо дифференцировать с фибросаркомой. Несмотря на возможное перекрытие митотического индекса этих опухолей, для фибросаркомы характерна высокая клеточность, выраженная ядерная атипия, гиперхромия ядер и очаги некроза. Однако, в части случаев при биопсии дифференциальный диагноз ДФ и фибросаркомы низкой степени злокачественности может быть невозможен [55]. Нодулярный фасциит, в отличие от ДФ, не обладает инфильтративным ростом, не формирует пучковых структур и лишен ядерной экспрессии  $\beta$ -

катенина. В отличие от истинной рубцовой ткани фиброматоз, возникший в рубце, отличается инфильтративным ростом и ядерной экспрессией  $\beta$ -катенина [89]. Такие хронические фиброзирующе-воспалительные заболевания как склерозирующий мезентерит и идиопатический забрюшинный фиброз (болезнь Ормонда) от фиброматоза отличают более старшая возрастная группа больных, диффузный лимфоплазмоцитарный инфильтрат, наличие IgG4-позитивных плазмоцитов (болезнь Ормонда), локализация исключительно в области бифуркации аорты (болезнь Ормонда), отсутствие ядерной экспрессии  $\beta$ -катенина, очаги жирового некроза (склерозирующий мезентерит) [55]. Для воспалительной миофибробластической опухоли характерны более высокая клеточность, диффузный лимфоплазмоцитарный инфильтрат и экспрессия ALK в 50% случаев. Участки чередования в ДФ плотных коллагеновых и миксоматозных прослоек требуют дифференцировать ее с фибромиксоидной саркомой низкой степени злокачественности, для которой типичны отсутствие пучкового строения, экспрессия MUC4 и транслокация гена FUS [89].

На основании анализа публикаций, посвященных лечению и диагностике десмоидных опухолей, можно говорить о том, что в нашем исследовании впервые в Российской Федерации проанализированы результаты лечения и установлены факторы прогноза у группы пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации, а также проведено секвенирование нового поколения опухолевого генома по 48 генам с последующим анализом полученных результатов.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило консолидировать опыт и ответить на ряд важных вопросов в отношении лечения и диагностики пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации, включая определение частоты рецидивов и безрецидивной выживаемости в зависимости от локализации десмоидной опухоли, прогностических факторов течения заболевания, показаний к хирургическому лечению, в том числе на основании клинико-рентгенологических данных. На основании результатов исследования сформулированы выводы

диссертационной работы и определены рекомендации для использования в практическом здравоохранении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе проведен комплексный ретроспективный анализ результатов диагностики и хирургического лечения пациентов с крайне редкой онкологической патологией – десмоидными опухолями забрюшинной и абдоминальной локализации за период с 1999 года по 2022 год на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, также произведено молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала, с последующим анализом потенциальных факторов, оказывающих влияние на клиническое течение заболевания.

Проведенный литературный обзор мировой и отечественной литературы выявил ряд дискуссионных вопросов, которые были отобраны для изучения в рамках текущего исследования. В частности, влияние размеров опухоли, локализации, краев резекции, объема хирургического вмешательства, клинико-рентгенологических и молекулярно-генетических характеристик на течение заболевания.

В рамках проведенного анализа удалось подтвердить различия в течении десмоидных опухолей забрюшинной и абдоминальной локализации. Десмоидные опухоли забрюшинной локализации рецидивируют почти в 2,5 раза чаще чем десмоидные опухоли абдоминальной локализации. Вследствие топографо-анатомических особенностей роста забрюшинных десмоидных опухолей, зачастую, с целью соблюдения онкологически адекватного объема хирургического вмешательства требуется выполнение расширенных комбинированных хирургических вмешательств, влекущих за собой риски функциональных нарушений.

Анализ влияния краев резекции на безрецидивную выживаемость показал отсутствие значимых различий между группами пациентов с R0 и R1 краями резекций, однако статус края резекции R2 был достоверно связан с худшей БРВ.

При изучении клинико-рентгенологических особенностей роста десмоидных опухолей были выделены наиболее частые рентгенологические

паттерны типа и характера опухолевого роста. Инфильтративный тип роста и мультицентрический характер роста в нашем исследовании коррелировали с неблагоприятным влиянием на БРВ.

Анализ молекулярно-генетических характеристик десмоидной опухоли не подтвердил прогностическую роль экспрессии  $\beta$ -катенина, E $\alpha$ , ER $\beta$ , PR в отношении влияния на безрецидивную выживаемость. Однако, в нашем исследовании было установлено, что генотип дикого типа (wt) значительно увеличивает риски рецидива. А мутации p.Thr41Ala и p.Ser45Pro обладают тенденцией к ухудшению БРВ.

Подводя итоги проделанного исследования, мы видим, что полученные результаты позволяют объективизировать индивидуальный выбор и последовательность возможных опций лечения пациентов с десмоидными опухолями.

По нашему мнению, перспективными с научной точки зрения, могут являться дальнейшие исследования, направленные на:

- определение новых молекулярных путей и, соответственно, потенциальных мишеней, реализации десмоидных опухолей;
- определение неблагоприятных прогностических факторов для пациентов, находящихся в группе активного наблюдения;
- определение необходимости поддерживающей терапии;
- изучение рентгенологических характеристик ответа опухоли на лекарственную терапию.

## ВЫВОДЫ

1. Десмоидные опухоли забрюшинной и абдоминальной локализации чаще возникают у женщин (66,7% и 89% случаев, соответственно). При этом в группе абдоминальной локализации женщин в 8 раз больше, чем мужчин, а в группе забрюшинной локализации женщин в 2 раза больше, чем мужчин ( $p=0,003$ ). Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 33 и 31 год соответственно. Бессимптомное начало заболевания было отмечено у 37,5% больных с забрюшинной локализацией и 20,5% больных с абдоминальной локализацией десмоидной опухоли.

2. Показатель резектабельности в группе абдоминальной и забрюшинной локализации составил 98,6% и 75,0% соответственно ( $p<0,001$ ). Частота радикально (R0) оперированных больных группы абдоминальной и забрюшинной локализации составила 93% и 54% ( $p<0,001$ ). Частота периоперационных осложнений в группе абдоминальной и забрюшинной локализации составила 5,7% и 22% соответственно ( $p=0,015$ ). Случаев периоперационных летальных исходов не зарегистрировано. Комбинированные вмешательства выполнялись в 7% случаев в группе абдоминальной локализации и в 60,4% случаев при забрюшинной локализации десмоидной опухоли ( $p<0,001$ ).

3. Несмотря на идентичность морфологического строения, течение десмоидных опухолей различается в зависимости от топографо-анатомического расположения. Частота рецидивов в группе забрюшинной и абдоминальной локализации составила 50% и 20,5% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с забрюшинными десмоидными опухолями составила 73 мес. Медиана безрецидивной выживаемости у пациентов из группы десмоидных опухолей передней брюшной стенки не была достигнута.

4. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза выживаемости являются забрюшинная локализация (HR=2,65; 95%CI: 1,35—5,20;  $p=0,005$ ), мультицентрический характер роста (HR=3,94; 95%CI: 1,81—8,59;  $p=0,001$ ),

макроскопически положительный (R2) край резекции (HR=2,14; 95%CI: 1,47—3,13;  $p<0,001$ ).

5. Микроскопически положительный (R1) край резекции не ухудшает безрецидивную выживаемость. Таким образом, показанием к хирургическому лечению является потенциальная возможность выполнения макроскопически радикального (достижение R0 и/или R1 края резекции) хирургического вмешательства с приемлимой травматичностью.

6. Частота соматических мутаций в клетках десмоидных опухолей по данным NGS составляет 90%. Наиболее часто встречается мутация p.Thr41Ala, которая имеет тенденцию к ухудшению безрецидивной выживаемости. Однако, наибольшим влиянием на безрецидивную выживаемость обладает генотип дикого типа (wt), при котором риски рецидива в 4,72 раза выше ( $p=0,011$ ).

7. Выявление мутации гена APC является основанием для установления тщательного динамического наблюдения за пациентом и назначением пациенту и его родственникам углубленного обследования, включающее тщательный сбор анамнеза, генетическое консультирование, гастро-, колоноскопию, КТ брюшной полости и малого таза.

8. Экспрессия  $\beta$  – катенина, E $\alpha$ , E $R\beta$  и PR не обладает прогностической значимостью и может использоваться только с диагностической целью.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием к хирургическому вмешательству при десмоидной опухоли забрюшинной локализации является симптомное течение заболевания или зафиксированное прогрессирование опухолевого процесса, при котором возможно достижение R0- или R1- краев резекции.

2. В случае невозможности выполнения R0 или R1 краев резекции (возможна только R2 резекция), необходимо назначение лекарственной терапии в индукционном (в случае регрессии опухоли, повторно рассмотреть возможность хирургического вмешательства) или самостоятельном режиме.

3. В случаях развития осложненного течения заболевания показано паллиативное хирургическое вмешательство в объеме шунтирующих и дренирующих операций в ожидании положительных результатов лекарственного лечения и, в некоторых случаях, самопроизвольной регрессии опухоли. Качество жизни пациента с неметастазирующей опухолью пограничной степени злокачественности является ведущим аргументом при принятии тактического решения с приоритетом сохранения функции органов и систем.

4. Перед планированием хирургического вмешательства для лучшей наглядной визуализации следует составить рентгено-топوغорафо-анатомическую карту планирования хирургического вмешательства с графическим обозначением зон высокого риска выполнения R2 резекций.

Данный протокол может являться объективным заключением/обоснованием принятия решения о выборе консервативной тактики лечения в качестве альтернативной опции хирургическому вмешательству, в случаях, когда риск применения консервативной тактики оправдан, а предполагаемое хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском R2 положительного края. Также данный протокол может указывать предполагаемые зоны резекции смежных органов, что позволяет планировать объем хирургического вмешательства, состав операционной бригады, необходимость протезирования сосудов и реконструкции

вовлеченных органов. В случае зоны сомнительной инвазии рекомендуем их маркировать для прецизионной морфологической оценки, оценки отступа от края.

5. В случаях возникновения сложностей в морфологической верификации диагноза, использование антител к  $\beta$ -catenin, рецепторам эстрогена, и прогестерона может помочь в дифференциальной диагностике.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- аЛГРГ – агонисты лютеинизирующего рилизинг-гормона
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БСВ – бессобытийная выживаемость
- ВБЛ – время без лечения
- ВБП – время без прогрессирования
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль
- ДФ – десмоид, десмоидный фиброматоз, агрессивный фиброматоз
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- КТ – компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОВ – общая выживаемость
- РОД – разовая очаговая доза
- САП (FAP) – синдром семейного полипоза толстой кишки (Синдром Гарднера)
- СОД – суммарная очаговая доза
- T1-ВИ – T1-взвешенное изображение
- T2-ВИ – T2-взвешенное изображение
- ЧОО – частота объективных ответов
- APC – ген, а также одноименный белок (продукт экспрессии гена APC), мутации в котором ассоциированы с проявлением аденоматозного полипоза толстой кишки.
- Axin – каркасный белок Аксин, который удерживает вместе комплекс деградации
- CK1 – казеинкиназа CK1
- sKIT – (рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток или белковая тирозинкиназа Kit)
- STNNB1 – ген, расположенный на 3-й хромосоме на участке 3p22.1

Dvl – семейства многофункциональных белков, служащих центром канонической и

ER $\alpha$  – рецептор эстрогена альфа

ER $\beta$  – рецептор эстрогена бета

ESMO – Европейское общество медицинской онкологии

Fzd – семипроходный трансмембранный рецептор Frizzled.

GSK3 – киназа гликогенсинтазы-3

LRP5 – трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности 5

LRP6 – трансмембранный рецептор липопротеинов низкой плотности 6

NCCN – Национальная комплексная онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network)

NGS – секвенирование нового поколения (массовое параллельное секвенирование)

PR – рецептор прогестерона

R0 – отсутствие резидуальной опухоли, в краях резекции нет признаков опухолевого роста

R1 – микроскопические признаки опухолевого роста в крае резекции

R2 – макроскопические признаки опухолевого роста в крае резекции

RECIST – критерии оценки ответа солидных опухолей

TCF/LEF – транскрипционные факторы TCF/LEF

Wnt/ $\beta$ -катенин – канонический сигнальный путь Wnt ( $\beta$ катениновый сигнальный путь)

WT – дикий тип (Wild type, Wt)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Барбашова, А.С. Магнитно-резонансная томография в комплексной лучевой диагностике сарком мягких тканей туловища и конечностей у детей: специальность 14.01.12 "Онкология"; 14.01.13 "Лучевая диагностика, лучевая терапия": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Барбашова Афина Сергеевна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, 2021. – 155 с. - Текст: непосредственный.
2. Бохян, А.Ю. Доклад: «Десмоид. Тактика "Look&stay"» VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2020». [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: [https://thewikihow.com/video\\_wlDLekdb-c4?ysclid=m55mm436b9115419179](https://thewikihow.com/video_wlDLekdb-c4?ysclid=m55mm436b9115419179)
3. Доклад на X российском онкологическом конгрессе // Роль гормонотерапии в лечении десмоидных фибром / С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, О.В. Новикова, Н.М. Гуревич. – (МНИОИ им. П.А. Герцена). – Москва, 2006 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <https://rosoncoweb.ru/library/congress/ru/09/30.php>
4. Зароднюк, И.В. КТ и МРТ диагностика десмоидных фибром при семейном аденоматозе толстой кишки / И.В. Зароднюк, Д.М. Белов, А.М. Кузьминов // Колопроктология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 34-46.
5. Засадкевич, Ю.М. Роль эпителиальных E- и P-кадгеринов в реализации внутриклеточных механизмов регуляции опухолевого роста: специальность 14.03.03. "Патологическая физиология"; автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Засадкевич Юлия Михайловна; Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, 2015. – 24 с. Текст: непосредственный.
6. Зубков, Р.А. Неорганные забрюшинные опухоли: эпидемиология и структура / Р.А. Зубков, Р.И. Расулов // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № S1. – С. 55.

7. Исаева, А.В.  $\beta$ -Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток / А.В. Исаева, А.П. Зима, И.П. Шабалова // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 4. – С. 475-483.
8. Каприн, А.Д. Десмоидная фиброма забрюшинного пространства с вовлечением нижней полой вены и мочеточника / А.Д. Каприн, А.Б. Рябов, В.В. Черемисов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 65-70.
9. Ковалев, А.И. Диагностика и лечение интраабдоминальных десмоидов / А.И. Ковалев, И.В. Залуцкий, С.З. Фрадкин // Здоровоохранение. – 2001. – № 7. – С. 54-57.
10. Ковалев, А.И. Особенности диагностики и лечения абдоминальных десмоидов у взрослых / А.И. Ковалев // Медицинские новости. – 2000. – № 1. – С. 38-42.
11. Никулин, М.П. Забрюшинные десмоиды: аналитический обзор и случаи из практики / М.П. Никулин, А.П. Петросян, Н.Ц. Цымжитова // Клиническая и экспериментальная хирургия Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2015. – № 4. – С.103 -112.
12. Новикова, О.В. Половые гормоны в этиологии, патогенезе и лечении десмоидных фибром: специальность 14.00.14 "Онкология"; 14.00.01 "Акушерство и гинекология": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Новикова Ольга Валерьевна; ФГУ Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена, Москва, 2008. – 204 с.
13. Онкология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1072 с.
14. Перенков, А.Д. Пособие к семинарским занятиям по курсу «Молекулярная онкология». Часть 1. Сигнальные пути опухолевых клеток. Учебно-методическое пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2022. – 62 с.

15. Рожкова, Н.И. Диагностика редких форм десмоидной опухоли молочной железы / Н.И. Рожкова, Т.В. Шерстнева, А.Г. Зубовская // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – Т. 3. – С. 9-14.

16. Тюляндин, С.А. Таргетная терапия: двадцать лет успехов и поражений. / С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2019. – Т.4. – №. 20. – С. 274-288.

17. Хвастунов, Р.А. Десмоидная фиброма. Этапное, органосохранное хирургическое лечение / Р. А. Хвастунов, П. В. Мозговой, А. А. Луковска // Волгоградский научно-практический журнал. – 2017. – № 2. – С. 54-57.

18. Хирургическое лечение пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации / А.Б. Рябов, А.К. Кострыгин, В.М. Хомяков, В.В. Черемисов; под редакцией А. Д. Каприна. – Москва: Технологии печати, 2021. – 108 с.

19. Хомяков, В.М. Опыт хирургического лечения десмоидных фибром абдоминальной и интраабдоминальной локализации / В.М. Хомяков, В.В. Черемисов, А.В. Чайка // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 11. – С.17-25.

20. Цвиркун, В.В. Диагностика и лечение забрюшинных неорганных опухолей: специальность 14.00.27 "Хирургия": диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Цвиркун Виктор Викторович; Институт хирургии им. А.В. Вишневского, Российская академия медицинских наук, Москва. – 2001. – 49с.

21. Чиссов, В.И. Десмоидные фибромы. Готовы ли мы отказаться от хирургического лечения? / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова, А.В. Бойко, Л.А. Королева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 1998. – №1. – Т. 5. – С. 12-17.

22. Ядрина, А.В. Хирургическое лечение больных с десмоидными фибромами экстраабдоминальной локализации: специальность 14.01.12 "Онкология"; автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ядрина Анна Викторовна; ФГБУ «Национальный

медицинский исследовательский центр радиологии», Москва, 2019. – 22 с. -  
Текст: непосредственный.

23. A Study of AL102 in Patients With Progressing Desmoid Tumors / ClinicalTrials.gov. – 2022. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04871282>].

24. Abdel-lah, O. Gastric desmoid tumor: an infrequent case of intra-abdominal fibromatosis / O. Abdel-lah, O. Blanco, S.C. Martínez // Journal of Gastroenterology & Digestive Systems. – 2015. – Vol. 5. – e332.

25. Abraham, N. The challenging case of a primigravid Bedouin woman with a dormant neck nodule that grew explosively during her pregnancy / N. Abraham, A.S. Nabawi // Journal of Surgical Case Reports. – 2019. – Vol. 2019. – N. 3. – rjz061.

26. Abuji, K. Caecal desmoid tumour: a rare tumour at uncommon location and review of literature / K. Abuji, A. Naik, T. Jain [et al.] // BMJ Case Reports. – 2021. – Vol.14. – N. 6. – e239449.

27. Agresta, L. Pazopanib therapy for desmoid tumors in adolescent and young adult patients / L. Agresta, H. Kim, B.K. Turpin [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2018. – Vol. 65. – N. 6. – e26968.

28. Akhmetshina, A. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- $\beta$ -mediated fibrosis / A. Akhmetshina, K. Palumbo, C. Dees [et al.] // Nature Communications. – 2012. – Vol. 13. – N. 735. – P. 733-735.

29. Alves-Guerra, M.C. Mastermind-like 1 Is a specific coactivator of beta-catenin transcription activation and is essential for colon carcinoma cell survival / M.C. Alves-Guerra, C. Ronchini, A.J. Capobianco // Cancer Research. – 2007. – Vol. 67. – N. 18. – P. 8690-8698.

30. Amary, M.F. Detection of beta-catenin mutations in paraffin-embedded sporadic desmoid-type fibromatosis by mutation-specific restriction enzyme digestion (MSRED): An ancillary diagnostic tool / M.F. Amary, P. Pauwels, E. Meulemans // American Journal of Surgical Pathology. – 2007. – Vol. 31. – N. 9. – P. 1299-1309.

31. Amini Nik, S. TGFb modulates  $\beta$ -catenin stability and signaling in mesenchymal proliferations / S. Amini Nik, R.P. Ebrahim, K. Van Dam [et al.] // *Experimental Cell Research*. – 2007. – Vol. 313. – N. 13. – P. 2887- 2895.
32. Anastas, J.N. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer / J.N. Anastas, RT. Moon // *Nature Reviews Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – N.1. – P. 11-26.
33. Archbold, H.C. How do they do Wnt they do?: Regulation of transcription by the Wnt/beta-catenin pathway / H.C. Archbold, Y.X. Yang, L. Chen [et al.] // *Acta Physiology*. – 2011. – Vol. 204. – N. 1. – P. 74-109.
34. Axelrod, J.D. Interaction between Wingless and Notch signaling pathways mediated by disheveled / J.D. Axelrod, K. Matsuno, S. Artavanis-Tsakonas [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol. 271. – N. 5227. – P. 1826-1832.
35. Balint, K. Activation of Notch1 signaling is required for beta-catenin-mediated human primary melanoma progression / K. Balint, M. Xiao, C.C. Pinnix [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2005. – Vol. 115. – N. 12. – P. 3166-3176.
36. Barbier, O. Primary or recurring extraabdominal desmoid fibromatosis: assessment of treatment by observation only / O. Barbier, P. Anract, E. Pluot [et al.] // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. – 2010. – Vol. 96. – N. 8. – P. 884-889.
37. Bauernhofer, T. Sequential treatment of recurrent mesenteric desmoid tumor / T. Bauernhofer, H. Stoger, M. Schmid [et al.] // *Cancer*. – 1996. – Vol. 77. – N. 6. – P. 1061–1065.
38. Baumert, B. G. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An international survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network / B.G. Baumert, M.O. Spahr, A. Von Hochstetter [et al.] // *Radiation Oncology*. – 2007. – Vol. 2. – N. 12. – P. 12.
39. Benej, R. Desmoid-type fibromatosis of the breast: A report of 2 cases / R. Benej, I. Mečiarová, K. Pohlodek // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 14. – N. 2. – P. 1433-1438.

40. Berri, R.N. Desmoid tumor: current multidisciplinary approaches / R.N. Berri, D.P. Baumann, J.E. Madewell [et al.] // *Annals of Plastic Surgery*. – 2011. – Vol. 67. – N. 5. – P. 551-564.
41. Bertagnolli, M.M. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours / M.M. Bertagnolli, J.A. Morgan, C.D.M. Fletcher [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 44. – N. 16. – P. 2404-2410.
42. Bertani, E. Recurrence and prognostic factors in patients with aggressive fibromatosis. The role of radical surgery and its limitations / E. Bertani, A. Testori, A. Chiappa [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 10. – N. 184. – P. 184.
43. Beyer, C.  $\beta$ -catenin is a central mediator of pro-fibrotic Wnt signaling in systemic sclerosis / C. Beyer, A. Schramm, A. Akhmetshina [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. – Vol. 71. – N. 5. – P. 761-767.
44. Bhattacharya, B. Nuclear beta-catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions / B. Bhattacharya, H.P. Dilworth, C. Iacobuzio-Donahue [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2005. – Vol. 29. – N. 5. – P. 653-659.
45. Bocale, D. Anti-oestrogen therapy in the treatment of desmoid tumours: a systematic review / D. Bocale, M.T. Rotelli, A. Cavallini, D.F. Altomare. // *Colorectal Disease*. – 2011. – Vol. 13. – e388-395.
46. Bonvalot, S. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients / S. Bonvalot, H. Eldweny, V. Haddad [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 34. – N. 4. – P. 462-468.
47. Bonvalot, S. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group / S. Bonvalot, A. Gronchi, P. Hohenberger [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22. – N. 1. – P. 256-263.

48. Bonvalot, S. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control / S. Bonvalot, M. Rivoire, M. Castaing [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – N. 1. – P. 31-37.
49. Bonvalot, S. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoid tumors: more common than previously thought / S. Bonvalot, N. Ternes, M. Fiore [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 20. – N. 13. – P. 4096-4102.
50. Bonvalot, S. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach / S. Bonvalot, A. Desai, S. Coppola [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – N. 10. – P. 158-166.
51. Braschi-Amirfarzan M. Role of Imaging in Management of Desmoid-type Fibromatosis: A Primer for Radiologists / M. Braschi-Amirfarzan, A.R. Keraliya, K.M. Krajewski [et al.] // *Radiographics*. – 2016. – Vol. 36. – N. 3. – P. 767-782.
52. Brautigam, K. PARP-1 expression as a prognostic factor in desmoid-type fibromatosis / K. Brautigam, J. Lindner, J. Budczies [et al.] // *Annals of Diagnostic Pathology*. – 2020. – Vol. 44. – 151442.
53. Briand, S. Wait-and-see policy as a first-line management for extra-abdominal desmoid tumors / S. Briand, O. Barbier, D. Biau [et al.] // *Journal of Bone and Joint Surgery*. – 2014. – Vol. 96. – N. 8. – P. 631-638.
54. Brooks, M.D. Desmoid tumours treated with triphenylethylenes / M.D. Brooks, S.R. Ebbs, A.A. Colletta [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 1992. – Vol. 28A. – N. 6-7. – P. 1014-1018.
55. Burke, A.P. Intra-abdominal fibromatosis. A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups / A.P. Burke, L.H. Sobin, K.M. Shekitka [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology*. – 1990. – Vol. 14. – N. 4. – P. 335-341.
56. Burtenshaw, S.M. Toward Observation as First-line Management in Abdominal Desmoid Tumors / S.M. Burtenshaw, A.J. Cannell, E.D. McAlister [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 23. – N. 7. – P. 2212-2219.

57. Cadigan, K.M. TCFs and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: more than one way to throw the switch / K.M. Cadigan // *Current Topics in Developmental Biology*. – 2012. – Vol. 98. – P. 1-34.
58. Carlson, J.W. Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature / J.W. Carlson, C.D. Fletcher // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 51. – N. 4. – P. 509-514.
59. Caspi, M. Nuclear GSK-3 $\beta$  inhibits the canonical Wnt signalling pathway in a beta-catenin phosphorylation-independent manner / M. Caspi, A. Zilberberg, H. Eldar-Finkelman [et al.] // *Oncogene*. – 2008. – Vol. 27. – N. 25. – P. 3546-3555.
60. Cassidy, M.R. Association of MRI T2 Signal Intensity With Desmoid Tumor Progression During Active Observation: A Retrospective Cohort Study / M.R. Cassidy, R.A. Lefkowitz, N. Long [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 271. – N. 4. – P. 748-755.
61. Cates, J.M. Desmoid-type fibromatosis-associated Gardner fibromas: prevalence and impact on local recurrence / J.M. Cates, T.P. Stricker, D. Sturgeon // *Cancer Letters*. – 2014. – Vol. 353. – N. 2. – P. 176-181.
62. Chew, C. Evaluation of the long term outcome of patients with extremity desmoids / C. Chew, R. Reid, P.J. O'Dwyer // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2004. – Vol. 30. – N. 4. – P. 428-432.
63. Cho, J.Y. Role of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in Treatment of Extraabdominal Desmoid Tumors / J.Y. Cho, S. Gupta, H.S. Cho [et al.] // *Clinics in Orthopedic Surgery*. – 2018. – Vol. 10. – N. 2. – P. 225-233.
64. Choi, H. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria / H. Choi, C. Charnsangavej, S.C. Faria [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – N. 13. – P. 1753-1759.
65. Chugh, R. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial

/ R. Chugh, J.K. Wathen, S.R. Patel [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2010. – Vol. 16. – N. 19. – P. 4884-4891.

66. Church, J.M. Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: Report of four cases / J.M. Church // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 1998. – Vol. 41. – N. 5. – P. 661-663.

67. Clark, S.K. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis / S.K. Clark, K.F. Neale, J.C. Landrebe [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1999. – V. 86. – N. 9. – P. 1185-1189.

68. Collet, J.P. Colorectal Cancer Prevention By Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Effects of Dosage and Timing / J.P. Collet, C. Sharpe, E. Belzile [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 1999. – Vol. 81. – N. 1. – P. 62-68.

69. Colombo, C. A Prospective Observational Study of Active Surveillance in Primary Desmoid Fibromatosis / Colombo C, Fiore M, Grignani G [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2022. – Vol. 28. – N. 18. – P. 4027-4032.

70. Colombo, C. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study / C. Colombo, R. Miceli, A.J. Lazar [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119. – N. 20. – P. 3696-3702.

71. Colombo, C. FAP-related desmoid tumors: a series of 44 patients evaluated in a cancer referral center / C. Colombo, W.C. Foo, D. Whiting [et al.] // *Histology and Histopathology*. – 2012. – Vol. 27. – N. 5. – P. 641-649.

72. Colombo, C. Increased midkine expression correlates with desmoid tumour recurrence: a potential biomarker and therapeutic target / C. Colombo, C.J. Creighton, M.P. Ghadimi [et al.] // *Journal of Pathology*. – 2011. – Vol. 225. – N. 4. – P. 574- 582.

73. Colombo, C. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients / C. Colombo, R. Miceli, C. Le Pechoux [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 51. – N. 2. – P. 186-192.

74. Colombo, C.  $\beta$ -catenin in desmoid-type fibromatosis: deep insights into the role of T41A and S45F mutations on protein structure and gene expression / C.

Colombo, A. Belfiore, N. Paielli [et al.] // *Molecular Oncology*. – 2017. – Vol. 11. – N. 11. – P. 1495-1507.

75. Conacci-Sorrell, M. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer / M. Conacci-Sorrell, J. Zhurinsky, A. Ben-Ze'ev // *Journal of Clinical Investigation*. – 2002. – Vol. 109. – N. 8. – P. 987-991.

76. Cong, F. Nuclear-cytoplasmic shuttling of Axin regulates subcellular localization of beta-catenin / F. Cong, H. Varmus // *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. – 2004. – Vol. 101. – N. 9. – P. 2882-2887.

77. Couso, J.P. Notch is required for wingless signaling in the epidermis of *Drosophila* / J.P. Couso, A. Martinez Arias // *Cell*. – 1994. – Vol. 79. – N. 2. – P. 259-272.

78. Couto Netto, S.D. Abdominal wall reconstruction after desmoid type fibromatosis radical resection: Case series from a single institution and review of the literature / S.D. Couto Netto, F. Teixeira Jr, C.A. Menegozzo [et al.] // *International Journal of Surgery Case Reports*. – 2017. – Vol. 33. – P. 167-172.

79. Crago, A.M. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis / A.M. Crago, B. Denton, S. Salas, [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2013. – Vol. 258. – N. 2. – P. 347-353.

80. Dalén, B.P. Clinical and imaging observations of desmoid tumors left without treatment / B.P. Dalén, M. Geijer, H. Kvist [et al.] // *Acta Orthopaedica*. – 2006. – Vol. 77. – N. 6. – P. 932-937.

81. Date, K. Desmoid tumor of the stomach / Date K, Shima Y, Okabayashi T [et al.] // *Endoscopy*. – 2015. – Vol. 47. – suppl.1. – E242-E243.

82. De Bruyns, A. Evolving Practice Patterns Over Two Decades (1993-2013) in the Management of Desmoid-type Fibromatosis in British Columbia / A. de Bruyns, H. Li, A. MacNeil [et al.] // *Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 32. – N. 3. – e102-e110.

83. Debled, M. Complete response to exemestane in a patient with a desmoid tumor / M. Debled, F. Le Loarer, F. Callonnec [et al.] // *Future Oncology*. – 2012. – Vol. 8. – N. 4. – P. 483-486.

84. Dees, C. Canonical Wnt signalling as a key regulator of fibrogenesis – implications for targeted therapies? / C. Dees, J.H. Distler // *Experimental Dermatology*. – 2013. – Vol. 22. – N. 11. – P. 710-713.

85. Denys, H. Identification of IGFBP-6 as a significantly downregulated gene by beta-catenin in desmoid tumors / H. Denys, A. Jadidizadeh, S. Amini Nik [et al.] // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – N. 3. – P. 654-664.

86. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients / *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 127. – P. 96-107.

87. Devata, S. Desmoid Tumors / S. Devata, R. Chugh // *Hematology – Oncology Clinics of North America*. – 2013. – Vol. 27. – N. 5. – P. 989-1005.

88. Dômont, J. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management / J. Dômont, S. Salas, L. Lacroix [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2010. – Vol. 102. – N. 6. – P. 1032-1036.

89. Doyle, L.A. Immunohistology of neoplasms of soft tissue and bone. In: Eds. DJ Dabbs / L.A. Doyle, J.L. Hornick // *Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. – 4th edition: Elsevier. – 2014. – P. 73-129.

90. Duazo-Cassin, L. Breast desmoid tumor management in France: toward a new strategy / L. Duazo-Cassin, S. Le Guellec, A. Lusque [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2019. – Vol. 176. – N. 2. – P. 329-335.

91. Dumont, A.G. A nonrandom association of gastrointestinal stromal tumor (GIST) and desmoid tumor (deep fibromatosis): case series of 28 patients / A.G. Dumont, L. Rink, A.K. Godwin [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – N. 5. – P. 1335-1340.

92. Eastley, N. Extra-abdominal desmoid fibromatosis: A review of management, current guidance and unanswered questions / N. Eastley, T. McCulloch, C. Esler [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2016. – Vol. 42. – N. 7. – P. 1071-1083.

93. Enzo, M.V. The Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in human fibrotic-like diseases and its eligibility as a therapeutic target / M.V. Enzo, M. Rastrelli, C.R. Rossi [et al.] // *Molecular and Cellular Therapies*. – 2015. – Vol. 3. – N. 3. – P. 1.
94. Espinosa, L. Phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 beta down-regulates Notch activity, a link for Notch and Wnt pathways / L. Espinosa, J. Ingles-Esteve, C. Aguilera [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – N. 34. – P. 32227-32235.
95. Estrach, S. Jagged 1 is a beta-catenin target gene required for ectopic hair follicle formation in adult epidermis / S. Estrach, C.A. Ambler, C. Lo Celso [et al.] // *Development*. – 2006. – Vol. 133. – N. 22. – P. 4427-4438.
96. Fallen, T. Desmoid tumors -- a characterization of patients seen at Mayo Clinic 1976–1999 / T. Fallen, M. Wilson, B. Morlan [et al.] // *Familial Cancer*. – 2006. – Vol. 5. – N. 2. – P. 191-194.
97. Ferenc, T. Analysis of TGF-beta protein expression in aggressive fibromatosis (desmoid tumor) / T. Ferenc, L. Stalińska, M. Turant [et al.] // *Polish Journal of Pathology*. – 2006. – Vol. – 57. – N. 2. – P. 77-81.
98. Fiore, M. Desmoid-type fibromatosis and pregnancy: A multi-institutional analysis of recurrence and obstetric risk / M. Fiore, S. Coppola, A.J. Cannell [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2014. – Vol. 259. – N. 5. – P. 973-978.
99. Fiore, M. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment / M. Fiore, F. Rimareix, L. Mariani [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 16. – N. 9. – P. 2587-2593.
100. Fiore, M. Desmoid-Type Fibromatosis: Evolving Treatment Standards / M. Fiore, A. MacNeill, A. Gronchi [et al.] // *Surgical Oncology Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 25. – N. 4. – P. 803-826.
101. Fiore, M. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis / Fiore M, Colombo C, Radaelli S [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 51. – N. 18. – P. 2800-2807.

102. Fletcher, K. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone / K. Fletcher, F.M. Unni // Cancer. – 2002. – Vol. 177. – N. 13. – P. 1365-1376.

103. Garbay, D. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG) / D. Garbay, A. Le Cesne, N. Penel [et al.] // Annals of Oncology. – 2012. – Vol. 23. – N. 1. – P. 182-186.

104. Gebert, C. Expression of beta-catenin and p53 are prognostic factors in deep aggressive fibromatosis / C. Gebert, J. Hardses, C. Kersting [et al.] // Histopathology. – 2007. – Vol. 50. – N. 4. – P. 491-497.

105. Giovannucci, E. Aspirin Use and the Risk For Colorectal Cancer and Adenoma in Male Health Professionals / E. Giovannucci, E.B. Rimm, M. Stampfer [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1994. – Vol. 121, N. 4. – P. 241-246.

106. Giovannucci, E. Dietary Factors and Risk of Colon Cancer / E. Giovannucci, W. Willett // Annals of Internal Medicine. – 1994. – Vol. 26. – N. 6. – P. 443-452.

107. Giraldez, A.J. Wingless and Notch signaling provide cell survival cues and control cell proliferation during wing development / A.J. Giraldez, S.M. Cohen // Development. – 2003. – Vol. 130. – N. 26. – P. 6533-6543.

108. Gluck, I. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors / I. Gluck, K.A. Griffith, J.S. Biermann [et al.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2011. – Vol. 80. – N. 3. – P. 787-792.

109. Gordon, M.D. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors / M.D. Gordon, R. Nusse // Journal of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 281. – N. 32. – P. 22429-22433.

110. Gounder, M. Nirogacestat, a  $\gamma$ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors / M. Gounder, R. Ratan, T. Alcindor [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 388. – N. 10. – P. 898-912.

111. Gounder, M.M. Activity of sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis / M.M. Gounder, R.A. Lefkowitz, M.L. Keohan [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2011. – Vol. 17. – N. 12. – 4082e90.

112. Gounder, M.M. Notch inhibition in desmoids: “sure it works in practice, but does it work in theory?” / M.M. Gounder // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121. – N. 22. – P. 3933-3937.
113. Gounder, M.M. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors / M.M. Gounder, M.R. Mahoney, B.A. van Tine [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – N. 25. – P. 2417-2428.
114. Greenberg, E.R. Reduced Risk of Large-Bowel Adenomas Among Aspirin Users. The Polyp Prevention Study Group / E.R. Greenberg, J.A. Baron, D.H. Freeman [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1993. – Vol. 85. – N. 11. – P. 912-916.
115. Guadagnolo, B.A. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy / B. A. Guadagnolo, G. K. Zagars, M. T. Ballo // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2008. – Vol. 71, N. 2. – P. 441-447.
116. Guglielmi, G. Imaging of superficial and deep fibromatosis / G. Guglielmi, A. Cifaratti, G. Scalzo [et al.] // *Radiologia Medica*. – 2009. – Vol. 114. – N. 8. – P. 1292-1307.
117. Gurbuz, A.K. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis / A.K. Gurbuz, F.M. Giardiello, G.M. Petersen [et al.] // *Gut*. – 1994. – Vol. 35. – N. 3. – P. 377-381.
118. Hart, M. The F-box protein beta-TrCP associates with phosphorylated beta-catenin and regulates its activity in the cell / M. Hart, J.P. Concordet, I. Lassot [et al.] // *Current Biology*. – 1999. – Vol. 9. – N. 4. – P. 207-210.
119. Hayashida, Y. E-cadherin regulates the association between beta-catenin and actinin-4 / Y. Hayashida, K. Honda, M. Idogawa, [et al.] // *Cancer Research*. – 2005. – Vol. 65. – N. 19. – P. 8836-8845.
120. Häyry, P. The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior / P. Häyry, J.J. Reitamo, S. Tötterman [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1982. – Vol. 77. – N. 6. – P. 674-680.

121. Häyry, P. The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior / P. Häyry, J.J. Reitamo, S. Tötterman [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1982. – Vol. 77. – N. 6. – P. 674-680.

122. Hayward, P. Notch synergizes with axin to regulate the activity of armadillo in *Drosophila* / P. Hayward, T. Balayo, A. Martinez Arias // *Developmental Dynamics*. – 2006. – Vol. 235. – N. 10. – P. 2656-2666.

123. He, X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way / X. He, M. Semenov, K. Tamai [et al.] // *Development*. – 2004 – Vol. 131. – N. 8. – P. 1663-77.

124. Healy, J.C. MR appearances of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis / J.C. Healy, R.H. Reznek, S.K. Clark [et al.] // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 1997. – Vol. 169. – N. 2. – P. 465-472.

125. Heinrich, M.C. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor) / M.C. Heinrich, G.A. McArthur, G.D. Demetri [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – N. 7. – P. 1195-1203.

126. Huang, K. Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: a 20-year experience at a single institution / K. Huang, H. Fu, Y.Q. Shi // *Journal of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 100. – N. 7. – P. 563-539.

127. Huang, K. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution / K. Huang, C.M. Wang, J.G. Chen [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 207. – N. 6. – P. 847-854

128. Huang, K. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: Analysis from a large institution / K. Huang, C.M. Wang, J.G. Chen [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 207. – N. 6. – P. 847-854.

129. Huber, A.H. The structure of the beta-catenin/E-cadherin complex and the molecular basis of diverse ligand recognition by beta-catenin / A.H. Huber, W.I. Weis // *Cell*. – 2001. – Vol. 105. – N. 3. – P. 391-402.

130. I Phase Open-label, Non-randomized Study to Evaluate Safety of BC2059 / ClinicalTrials.gov. – 2022. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03459469>].

131. Ishizuka, M. Expression profiles of sex steroid receptors in desmoid tumors / M. Ishizuka, M. Hatori, O. Dohi [et al.] // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 2006. – Vol. 210. – N. 3. – P. 189-198.

132. Jamieson, C. Regulation of  $\beta$ -catenin nuclear dynamics by GSK-3 $\beta$  involves a LEF-1 positive feedback loop / C. Jamieson, M. Sharma, B.R. Henderson // *Traffic*. – 2011. – Vol. 12. – N. 8. – P. 983-999.

133. Janinis, J. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review / J. Janinis, M. Patriki, L. Vini [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2003. – Vol. 14. – N. 2. – P. 181-190.

134. Janssen, M.L. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis / M.L. Janssen, D.L. van Broekhoven, J.M. Cates [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 104. – N. 4. – P. 347-357.

135. Jilong, Y. Analysis of APC/beta-catenin genes mutations and Wnt signalling pathway in desmoid-type fibromatosis / Y. Jilong, W. Jian, Z. Xiaoyan [et al.] // *Pathology*. – 2007. – Vol. 39. – N. 3. – P. 319-325.

136. Jo, J.C. A prospective multicenter phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis / J.C. Jo, Y.S. Hong, K.P. Kim [et al.] // *Investigational New Drugs*. – 2014. – Vol. 32. – N. 2. – P. 369-376.

137. Kasper, B. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) / B. Kasper, C. Baumgarten, J. Garcia [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28. – N. 10. – P. 2399-2408.

138. Kasper, B. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German

Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG) / B. Kasper, V. Gruenwald, P. Reichardt [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 76. – P. 60-67.

139. Kasper, B. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise – a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative / B. Kasper, C. Baumgarten, S. Bonvalot [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 51. – N. 2. – P. 127-136.

140. Kessenbrock, K. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment / K. Kessenbrock, V. Plaks, Z. Werb // *Cell*. – 2010. – Vol. 141. – N. 1. – P. 52-67.

141. Keus, R.B. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998) / R.B. Keus, R.A. Nout, J.Y. Blay [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – N. 10. – P. 2672-2676.

142. Khurana, J.S. Bone morphogenetic proteins are expressed by both bone-forming and non-bone-forming lesions / J.S. Khurana, S. Ogino, T. Shen [et al.] // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2004. – Vol. 128. – N. 11. – P. 1267-1269.

143. Kim, H.S. Clinical significance of midkine expression in sporadic desmoid tumors / H.S. Kim, J. Kim, K.H. Nam, [et al.] // *Oncology Letters*. – 2016. – Vol. 11. – N. 3. – P. 1677-1684.

144. Kim, Y. Factors Associated with Disease Stabilization of Desmoid-Type Fibromatosis / Y. Kim, M.S. Rosario, H.S. Cho [et al.] // *Clinics in Orthopedic Surgery*. – 2020. – Vol. 12. – N. 1. – P.113-119.

145. Kimelman, D. beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective / D. Kimelman, W. Xu // *Oncogene*. – 2006. – Vol. 25. – N. 57. – P. 7482-7491.

146. Kirsi Santti. Desmoid Tumor: Oncological management and prognostic biomarkers, 2019. Doctoral Dissertation. – Helsinki. 2019.

147. Komiya, Y. Wnt signal transduction pathways / Y. Komiya, R. Habas // *Organogenesis*. – 2008. – Vol. 4. – N. 2. – P. 68-75.
148. Koskenvuo, L. Comparison of sporadic and FAP-associated desmoid-type fibromatoses / L. Koskenvuo, A. Ristimäki, A. Lepistö // *Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 116. – N. 6. – P. 716-721.
149. Köylüoğlu, G. Management of an esophagogastric fibromatosis in a child: a case report / G. Köylüoğlu, E. Yıldız, A. Koyuncu [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2004. – Vol. 39. – N. 4. – P. 640-642.
150. Kreuzberg, B. Diagnostic problems of abdominal desmoid tumors in various locations / B. Kreuzberg, J. Koudelová, J. Ferda [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2007. – Vol. 62. – N. 2. – P. 180-185.
151. Krieg, A.H. Extra-abdominal desmoid tumours – further evidence for the watchful waiting policy / A.H. Krieg, C. Wirth, U. Lenze [et al.] // *Swiss Medical Weekly*. – 2019. – Vol. 149. – w20107.
152. Kummar, S. Clinical Activity of the gamma-Secretase Inhibitor PF-03084014 75 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis) / S. Kummar, G. O'Sullivan Coyne, K.T. Do [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – N. 14. – P. 1561-1569.
153. Langman, M.J. Effect of Anti-Inflammatory Drugs on Overall Risk of Common Cancer: Case–Control Study in General Practice Research Database / M.J. Langman, K.K. Cheng, E.A. Gilman [et al.] // *British Medical Journal*. – 2000. – Vol. 320. – N. 7250. – P. 1642-1646.
154. Lazar, A.J. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors / A.J. Lazar, D. Tuvin, S. Hajibashi [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2008. – Vol. 173. – N. 5. – P. 1518-1527.
155. Lee, J.C. Aggressive fibromatosis: MRI features with pathologic correlation / J.C. Lee, J.M. Thomas, S. Phillips [et al.] // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 2006. – Vol. 186. – N. 1. – P. 247-254.

156. Lee, J.C. Gastric Desmoid Fibromatosis – Report of a Rare Mimic of Gastrointestinal Stromal Tumor / J.C. Lee, D. Curtis, J.B. Williamson [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – N. 11. – e19614.

157. Leithner, A. Immunohistochemical analysis of desmoid tumours / A. Leithner, M. Gapp, R. Radl [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2005. – Vol. 58. – N. 11. – P. 1152-1156.

158. Leong, K.G. Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin / K.G. Leong, K. Niessen, I. Kulic [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2007. – Vol. 204. – N. 12. – P. 2935-2948.

159. Lev, D. Optimizing treatment of desmoid tumors / D. Lev, D. Kotilingam, C. Wei [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – N. 13. – P. 1785-1790.

160. Lewis, D. The demonstration of hormones in tumors / D. Lewis, C.F. Geschickter // *Annals of Surgery*. – 1936. – Vol. 104. – N. 4. – P. 787-797.

161. Lewis, J. The enigma of desmoid tumors / J.J. Lewis, P.J. Boland, D.H. Leung [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1999. – Vol. 229. – N. 6. – P. 866-872; discussion 872-3.

162. Lichtman, C. Desmoid Tumors / C. Lichtman. – New York, NY: Springer, 2011. – P. 48-73.

163. Liegl, B. Immunohistochemical and mutational analysis of PDGF and PDGFR in desmoid tumours: is there a role for tyrosine kinase inhibitors in c-kit-negative desmoid tumours? / B. Liegl, A. Leithner, T. Bauernhofer [et al.] // *Histopathology*. – 2006. – Vol. 49. – N. 6. – P. 576-581.

164. Lips, D.J. The role of APC and beta-catenin in the aetiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors) / D.J. Lips, N. Barker, H. Clevers [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2009. – Vol. 35, N. 1. – P. 3-10.

165. Lipschutz, A. Antifibromatogenic potency of 9-fluoro derivatives of progesterone / Lipschutz A, Jadrijevitc D, Girardi S [et al.] // *Nature*. – 1956. – Vol. 178. – P. 139.

166. Lipschutz, A. On the antibromatogenic activity of synthetic progesterone in experiments with 17-caprylic and dipropionic esters of G-estradiol / A. Lipschutz, J. Grismali // *Cancer Research*. – 1944. – Vol. 4. – P. 186-190.

167. Locci, P. Synthesis and secretion of transforming growth factor- $\beta$ 1 by human desmoid fibroblast cell line and its modulation by toremifene / P. Locci, S. Bellocchio, C. Lilli [et al.] // *Journal of Interferon & Cytokine Research*. – 2001. – Vol. 21. – N. 11. – P. 961-970.

168. Loch, H. Über Desmoid-Tumoren [Desmoid tumors] / H. Loch, U. Baer // *Medische Welt*. – 1980. – Vol. 31. – N. 19. – P. 709-711.

169. Lou, L. Sonographic appearances of desmoid tumors / L. Lou, J. Teng, H. Qi, Y. Ban // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2014. – Vol. 33. – N. 8. – P. 1519-1525.

170. Lu, Q. Stomach desmoid tumor: a case report and review of the literature / Lu Q, Wang K, Liu D [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2017. – Vol. 10. – N. 10. – P. 10531-10538.

171. MacFarlane, J. Clinical Reports of the Surgical Practice of the Glasgow Royal Infirmary / M.F.J. Glasgow, D. Robertson, 1832. – P. 63-66.

172. MacDonald, B.T. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases / B.T. MacDonald, K. Tamai, X. He // *Developmental Cell*. – 2009. – Vol. 17. – N. 1 – P. 9-26.

173. Mace, J. Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate / J. Mace, J.S. Biermann, V. Sondak [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95. – N. 11. – P. 2373-2379.

174. Mankin, H.J. Extra-abdominal desmoid tumors: a report of 234 cases / H.J. Mankin, F.J. Hornicek, D.S. Springfield // *Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 102. – N. 5. – P. 380-384.

175. Mao, J. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical Wnt signaling pathway / J. Mao, J. Wang, B. Liu [et al.] // *Molecular Cell*. – 2001. – Vol. 7. – N. 4. – P. 801-809.

176. Martínez Trufero, J. Desmoid-Type Fibromatosis: Who, When, and How to Treat / J. Martínez Trufero, I. Pajares Bernad, I. Torres Ramón [et al.] // *Current Treatment Options in Oncology*. – 2017. – Vol. 18. – N. 5. – P. 29.

177. Martin-Liberal, J. Pazopanib is an active treatment in desmoid tumour/aggressive fibromatosis / J. Martin-Liberal, C. Benson, H. McCarty [et al.] // *Clinical Sarcoma Research*. – 2013. – Vol. 3. – N. 1. – P. 13.

178. Mehren, M. Soft tissue sarcoma, version 2.2018: Clinical practice guidelines in oncology / M. Mehren, R. Randall, R. Benjamin [et al.] // *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2018. – Vol. 16. – N. 5. – P. 536-563.

179. Meneghello, C. Nuclear GSK-3 $\beta$  segregation in desmoid-type fibromatosis / C. Meneghello, B. Ousghir, M. Rastrelli [et al.] // *Histopathology*. – 2013. – Vol. 62. – N. 7. – P. 1098-1108.

180. Messersmith, W.A. A Phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral gamma-secretase inhibitor PF-03084014 / W.A. Messersmith, G.I. Shapiro, J.M. Cleary [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21. – N. 1. – P. 60-67.

181. Mignemi, N.A. Signal transduction pathway analysis in desmoid-type fibromatosis: transforming growth factor- $\beta$ , COX2 and sex steroid receptors / N.A. Mignemi, D.M. Itani, J.H. Fasig [et al.] // *Cancer Science*. – 2012. – Vol. 103. – N. 12. – P. 2173-2180.

182. Milos, R.I. Superficial desmoid tumors: MRI and ultrasound imaging characteristics / R.I. Milos, T. Moritz, M. Bernathova [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2015. – Vol. 84. – N. 11. – P. 2194-2201.

183. Mizuno, M. An intra-abdominal desmoid tumor, embedded in the pancreas, preoperatively diagnosed as an extragastric growing gastrointestinal stromal tumor / M. Mizuno, Y. Kawaguchi, A. Kawanishi [et al.] // *Case Reports in Oncology*. – 2017. – Vol. 10. – N. 1. – P. 301-307.

184. Mullen, J.T. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series / J.T. Mullen, T.F. Delaney, W.K. Kobayashi [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19. – N. 13. – P. 4028-4035.

185. Mullen, J.T.  $\beta$ -Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors / J.T. Mullen, T.F. DeLaney, A.E. Rosenberg [et al.] // *Oncologist*. – 2013. – Vol. 18. – N. 9. – P. 1043-1049.

186. Muller, J.G. Ueber Den Feiern Bau Und Die Formen Der Krankhaften Geschwulste / J.G. Muller. – Berlin, 1838.

187. Mumm, J.S. A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1 / J.S. Mumm, E.H. Schroeter, M.T. Saxena [et al.] // *Molecular Cell*. – 2000. – Vol. 5. – N. 2. – P. 197-206.

188. Mundada, A.V. Desmoid tumor of Meckel's diverticulum presenting as intestinal obstruction: A rare case report with literature review / A.V. Mundada, D. Tote, A. Zade // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2022. – Vol. 18. – N. 4. – P. 880-884.

189. Murphey, M.D. From the archives of the AFIP: musculoskeletal fibromatoses: radiologic-pathologic correlation / M.D. Murphey, C.M. Ruble, S.M. Tyszko [et al.] // *RadioGraphics*. – 2009. – Vol. 29. – N. 7. – P. 2143-2173.

190. Muscat, J. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Colorectal Cancer / J. Muscat, S.D. Stellman, E.L. Wynder // *Cancer*. – 1994. – Vol. 74. – N. 7. – P. 1847-1854.

191. Nakayama, T. Natural course of desmoid-type fibromatosis / T. Nakayama, T. Tsuboyama, J. Toguchida [et al.] // *Journal of Orthopaedic Science*. – 2008. – Vol. 13. – N. 1. – P. 51-55.

192. Nath MC, Torbenson MS, Erickson LA. Desmoid Tumor. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr;93(4):549-550. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.02.009. PMID: 29622108.

193. National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology Version 2.2023 // *Soft Tissue Sarcoma*. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

194. Ng, T.L. Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors / T.L. Ng, A.M. Gown, T.S. Barry [et al.] // *Modern Pathology*. – 2005. – Vol. 18. – N. 1. – P. 68-74.
195. Nickhols, R.W. Desmoid Tumors / R.W. Nickhols // *Archives of Surgery*. – 1923. – Vol. 7. – N. 1. – P. 227-236.
196. Nieuwenhuis, M.H. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses / M.H. Nieuwenhuis, M. Casparie, L.M. Mathus-Vliegen et al. // *International Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 129. – N. 1. – P. 256-261.
197. Nieuwenhuis, M.H. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: an international cohort study / M.H. Nieuwenhuis, J.H. Lefevre, S. Bülow [et al.] // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 2011. – Vol. 54. – N. 10. – P. 1229-1234.
198. Nishida, Y. Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: a pilot study / Y. Nishida, S. Tsukushi, Y. Shido [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28. – N. 6. – e107-e109.
199. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors / *ClinicalTrials.gov*. – 2016. [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02834013>.
200. Olimpiadi, Y. Contemporary Management of Retroperitoneal Soft Tissue Sarcomas / Y. Olimpiadi, S. Song, J. Hu [et al.] // *Current Oncology Reports*. – 2015. – Vol. 17. – N. 8. – P. 39.
201. Ophir, G. Abdominal Desmoid: Course, Severe Outcomes, and Unique Genetic Background in a Large Local Series / G. Ophir, S. Sivan, S. Hana [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13. – N. 15. – P. 3673.
202. Paganini-Hill, A. Aspirin Use and Chronic Diseases: A Cohort Study of the Elderly / A. Paganini-Hill, A. Chao, R. Ross [et al.] // *British Medicine Journal*. – 1989. – Vol. 299. – N. 6710. – P. 1247-1250.

203. Palacios-Fuenmayor, L.J. Intraabdominal desmoid tumor. Clinical case and literature review / L.J. Palacios-Fuenmayor, A.M. Naranjo-Isaza, O. Fuentes [et al.] // *Cirugía y cirujanos*. – 2020. – Vol. 88. – N. 3. – P. 361-365.

204. Palassini, E. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis / E. Palassini, A.M. Frezza, L. Mariani [et al.] // *Cancer Journal*. – 2017. – Vol. 23. – N. 2. – P. 86-91.

205. Park, J.S. Conservative management of desmoid tumors is safe and effective / J.S. Park, Y.P. Nakache, J. Katz [et al.] // *Journal of Surgical Research*. – 2016. – Vol. 205. – N. 1. – P. 115-120.

206. Peleg, I.I. Long-Term Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Other Chemopreventors and Risk of Subsequent Colorectal Neoplasia / I.I. Peleg, M.F. Lubin, G.A. Cotsonis [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 1996. – Vol. 41. – N. 7. – P. 1319-1326.

207. Penel, N. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up / N. Penel, A. Le Cesne, B.N. Bui [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2011. – Vol. 22. – N. 2. – P. 452-457.

208. Penel, N. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group / N. Penel, A. Le Cesne, S. Bonvalot [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 83. – P. 125-131.

209. Peng, P.D. Management and Recurrence Patterns of Desmoids Tumors: A Multi-institutional Analysis of 211 Patients / P.D Peng, O. Hyder, M.N. Mavros [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 19. – N. 13. – P. 4036-4042.

210. Pikaar, A. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis / A. Pikaar, J.W. Nortier, G. Griffioen [et al.] // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. – 2002. – Vol. 146, N. 29. – P. 1355-1359.

211. Poon, R. Cyclooxygenase-two (COX-2) modulates proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumor) / R. Poon, R. Smits, C. Li [et al.] // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20. – N. 4. – P. 451-460.

212. Quast, D.R. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients / D.R. Quast, R. Schneider, E. Burdzik [et al.] // *Familial Cancer*. – 2016. – Vol. 15. – N. 1. – P. 31-40.

213. Reitamo, J.J. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population / J.J. Reitamo, P. Häyry, E. Nykyri [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology*. – 1982. – Vol. 77. – N. 6. – P. 665-673.

214. Reya, T. Wnt signaling in stem cells and cancer / T. Reya, H. Clevers // *Nature*. – 2005. – Vol. 434. – N. 7035. – P. 843-850.

215. Rhim, J.H. Desmoid-type fibromatosis in the head and neck: CT and MR imaging characteristics / J.H. Rhim, J.H. Kim, K.C. Moon [et al.] // *Neuroradiology*. – 2013. – Vol. 55. – N. 3. – P. 351-359.

216. Romero, S. Role of tumor-associated macrophages and angiogenesis in desmoid-type fibromatosis / S. Romero, J. Szafranska, E. Cabrera [et al.] // *Virchows Archiv*. – 2012. – Vol. 461. – N. 2. – P.117-122.

217. Rosa, F. Multimodality imaging features of desmoid tumors: a head-to-toe spectrum / F. Rosa, C. Martinetti, F. Piscopo [et al.] // *Insights Imaging*. – 2020. – Vol. 11. – N. 1. – P. 103.

218. Roussin, S. Toward a new strategy in desmoid of the breast? / S. Roussin, C. Mazouni, F. Rimareix [et al.]. // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 41. – N. 4. – P. 571-576.

219. Saito, T. Beta-catenin nuclear expression correlates with cyclin D1 overexpression in sporadic desmoid tumours / Saito T, Oda Y, Tanaka K [et al.] // *Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 195. – N. 2. – P. 222-228.

220. Salas, S. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according

to tumor presentation / S. Salas, A. Dufresne, B. Bui [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – N. 26. – P. 3553-3558.

221. Santos, G.A. Evaluation of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, progesterone receptor, and cKIT expression in desmoids tumors and their role in determining treatment options / G.A. Santos, I.W. Cunha, R.M. Rocha [et al.] // *Bioscience Trends*. – 2010. – Vol. 4. – N. 1. – P. 25-30.

222. Santti, K. Estrogen receptor beta expression correlates with proliferation in desmoid tumors / K. Santti, H. Ihalainen, M. Rönty [et al.] // *Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 119. – N. 7. – P. 873-879.

223. Schliemann, C. A phase III study comparing the efficacy of the combination of doxorubicin and the tumor-targeting human antibody-cytokine fusion protein L19TNF to doxorubicin alone as first-line therapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma / C. Schliemann, D. Pink, A. Flörcken [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2021. – Vol. 32. – suppl. 5. – S1111-S1128. 10.1016.

224. Schreinemachers, D.M. Aspirin Use and Lung, Colon, and Breast Cancer Incidence in A Prospective Study / D.M. Schreinemachers, R.B. Everson // *Epidemiology*. – 1994. – Vol. 5, N. 2. – P. 138-146.

225. Schroeter, E.H. Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain / E.H. Schroeter, J.A. Kisslinger, R. Kopan // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – N. 6683. – P. 382-386.

226. Schut, A.W. A Nationwide Prospective Clinical Trial on Active Surveillance in Patients With Non-intraabdominal Desmoid-type Fibromatosis: The GRAFITI Trial / A.W. Schut, M.J.M. Timbergen, D.L.M. van Broekhoven [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2023. – Vol. 277. – N. 4. – P. 689-696.

227. Schwarz-Romond, T. Dynamic recruitment of axin by Dishevelled protein assemblies / T. Schwarz-Romond, C. Metcalfe, M. Bienz // *Journal of Cell Science*. – 2007. – Vol. 120. – N. 14. – P. 2402-2412.

228. Seoud, M. Long-term survival following aggressive surgery and radiotherapy for pelvic fibromatosis / M. Seoud, J. Abbas, H. Kaspar [et al.] //

International Journal of Gynecological Cancer. – 2005. – Vol. 15. – N. 6. – P. 1112-1114.

229. Shang, H. Targeting the Notch pathway: a potential therapeutic approach for desmoid tumors / H. Shang, D. Braggio, Y.J. Lee [et al.] // Cancer. – 2015. – Vol. 121. – N. 22. – P. 4088-4096.

230. Shen, C. Clinicopathological characteristics, treatment, and survival outcomes of retroperitoneal desmoid-type fibromatosis: A single-institution experience in China / C. Shen, C. Wang, J. Yan [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98. – N. 47. – e18081.

231. Sheth, P.J. Desmoid fibromatosis: MRI features of response to systemic therapy / P.J. Sheth, S. Del Moral, B.A. Wilky [et al.] // Skeletal Radiology. – 2016. – Vol. 45. – N. 10. – P. 1365-1373.

232. Shido, Y. Surgical treatment for local control of extremity and trunk desmoid tumors / Y. Shido, Y. Nishida, H. Nakashima [et al.] // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2009. – Vol. 129. – N. 7. – P. 929-933.

233. Shinagare, A.B. A to Z of desmoid tumors / A.B. Shinagare, N.H. Ramaiya, J.P. Jagannathan [et al.] // American Journal of Roentgenology. 2011. – Vol. 197. – N. 6. – W1008-1014.

234. Signoroni, S. Cyclooxygenase-2 and platelet-derived growth factor receptors as potential targets in treating aggressive fibromatosis / S. Signoroni, M. Frattini, T. Negri [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2007. – Vol. 13. – N. 17. – P. 5034-5040.

235. Sinha, A. Imaging assessment of desmoidtumours in familial adenomatous polyposis: is state-of-the-art 1.5 T MRI better than 64-MDCT? / A. Sinha, A. Hansmann, S. Bhandari [et al.] // British Journal of Radiology. – 2012. – Vol. 85. – N. 1015. – e254-261.

236. Skapek, S.X. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a Children's Oncology Group (COG) phase II

study / S.X. Skapek, J.R. Anderson, D.A. Hill [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2013. – Vol. 60. – N. 7. – P. 1108-1112.

237. Soto-Miranda, M.A. Surgical treatment of pediatric desmoid tumors. A 12-year, single-center experience / M.A. Soto-Miranda, J.A. Sandoval, B. Rao [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2013. – Vol. 20. – N. 11. – P. 3384-3390.

238. Sri-Ram, K. The outcome of extra-abdominal fibromatosis treated at a tertiary referral centre / K. Sri-Ram, O. Haddo, Z. Dannawi [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2012. – Vol. 38. – N. 8. – P. 700-705.

239. Stickar, T. Intra-abdominal desmoid tumor with an unusual origin in the intestinal wall: case report / T. Stickar, J.A.D. Berriel, J.L.M. Polo [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. – 2018. – Vol. 31. – N. 4. – e1410.

240. Sundaram, M. Soft-tissue masses: histologic basis for decreased signal (short T2) on T2-weighted MR images / M. Sundaram, M.H. McGuire, F. Schajowicz // *AJR American Journal of Roentgenology*. – 1987. – Vol. 148. – N. 6. – P. 1247-1250.

241. Szucs, Z. Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis / Z. Szucs, C. Messiou, H.H. Wong [et al.] // *Anticancer Drugs*. – 2017. – Vol. 28. – N. 4. – P. 421-426.

242. Tanaka, K. Regression of sporadic intra-abdominal desmoid tumour following administration of non-steroidal anti-inflammatory drug / Tanaka, K., R. Yoshikawa, H. Yanagi [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2008. – Vol. 8. – N. 6. – P. 17.

243. Tap, W.D. Structure-guided blockade of CSF1R kinase in tenosynovial giant-cell tumor / W.D. Tap, Z.A. Wainberg, S.P. Anthony [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373. – N. 5. – P. 428-437.

244. Tejpar, S. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor) / S. Tejpar, F. Nollet, C. Li [et al.] // *Oncogenetics*. – 1999. – Vol. 18. – N. 47. – P. 6615-6620.

245. Thun, M.J. Aspirin Use and Reduced Risk of Fatal Colon Cancer / M.J. Thun, M.M. Namboodiri, C.J. Heath // *New England Journal of Medicine*. – 1991. – Vol. 325, N. 23. – P. 1593-1596.

246. Thun, M.J. Aspirin Use and Risk of Fatal Cancer / M.J. Thun, M.M. Namboodiri, E.E. Calle [et al.] // *Cancer Research*. – 1993. – Vol. 53, N. 6. – P. 1322-1327.

247. Timbergen, M.J.M. The prognostic role of  $\beta$ -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only: a meta-analysis of individual patient data / M.J.M. Timbergen, C. Colombo, M. Renckens [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 273. – N. 6. – P. 1094-1101.

248. Toulmonde, M. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study / M. Toulmonde, M. Pulido, I. Ray-Coquard [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20. – N. 9. – P. 1263-1272.

249. Turner, B. Surgical excision versus observation as initial management of desmoid tumors: A population based study / Turner B, Alghamdi M, Henning JW [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 45. – N. 5. – P. 699-703.

250. Ure, B.M. Clinical aspects, classification and prognosis of 7 cases of pediatric fibromatosis / B.M. Ure, A.M. Holschneider, M. Gharib [et al.] // *Case Reports*. – 1988. – Vol. 43. – N. 1. – P. 27-30.

251. van Broekhoven, D.L. Local recurrence after surgery for primary extra abdominal desmoid-type fibromatosis / D.L. van Broekhoven, C. Verhoef, S.G. Elias [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 100. – N. 9. – P. 1214-1219.

252. van Broekhoven, D.L. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis / D.L. van Broekhoven, C. Verhoef, D.J. Grünhagen [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22. – N. 5. – P. 1464-1470.

253. Van Broekhoven, D.L.M. Outcome of Nonsurgical Management of Extra-Abdominal, Trunk, and Abdominal Wall DesmoidType Fibromatosis: A Population-Based Study in the Netherlands / D.L.M. van Broekhoven, A.J. Verschoor, T. van Dalen [et al.] // *Sarcoma*. – 2018. – Vol. 2018. – doi: 10.1155/2018/5982575

254. van Houdt, W.J. Outcome of Primary Desmoid Tumors at All Anatomic Locations Initially Managed with Active Surveillance / W.J. van Houdt, O. Husson, A. Patel [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2019. – Vol. 26. – N. 13. – P. 4699-4706.

255. Vandevenne, J.E. New concepts in understanding evolution of desmoid tumors: MR imaging of 30 lesions / J.E. Vandevenne, A.M. De Schepper, L. De Beuckeleer [et al.] // *European Radiology*. – 1997. – Vol. 7. – N. 7. – P. 1013-1019.

256. Villalobos, V.M. Long-Term Follow-Up of Desmoid Fibromatosis Treated with PF-03084014, an Oral Gamma Secretase Inhibitor / V.M. Villalobos, F. Hall, A. Jimeno [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25. – N. 3. – P. 768-775.

257. Waddell, W.R. Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors / W.R. Waddell, R.E. Gerner // *Journal of Surgical Oncology*. – 1980. – Vol. 15, N. 1. – P. 85-90.

258. Wang, Y.K. Gastric aggressive fibromatosis: report of a case and review of the literature / Y.K. Wang, B. Jiang, Y. Yang [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2019 – Vol. 12. – N. 1. – P. 372-377.

259. WHO (2020) Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. – 5th Edition. – Vol. 3, 2020. – (WHO Classification of Tumours Series, International Agency for Research on Cancer, Lyon) [Электронный ресурс]. – Режим доступа. – URL: <https://publications.iarc.fr/588>

260. Wilcken, N. Endocrine therapy for desmoid tumors / N. Wilcken, M.H. Tattersall. // *Cancer*. – 1991. – Vol. 68. – N. 6. – P. 1384-1388.

261. Wirth, L. Desmoid Tumours of the extremity and trunk. A retrospective study of 44 patients / L. Wirth, A. Klein, A. Baur-Melnyk [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2018. – Vol. 19. – N. 1. – P. 2.

262. Xing, Y. Crystal structure of a beta-catenin/axin complex suggests a mechanism for the beta-catenin destruction complex / Y. Xing, W.K. Clements, D. Kimelman [et al.] // *Genes & Development*. – 2003. – Vol. 17. – N. 22. – P. 2753-2764.

263. Yang, Y.J. Comparison of needle core biopsy and fine-needle aspiration for diagnostic accuracy in musculoskeletal lesions / Y.J. Yang, T.A. Damron // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 2004. – Vol. 128. – N. 7. – P. 759-764.
264. Yao, X. A systematic review of active treatment options in patients with desmoid tumours / X. Yao, T. Corbett, A.A. Gupta [et al.] // *Current Oncology*. – 2014. – Vol. 21. – N. 4. – e613-29.
265. Yook, J.I. A Wnt-Axin2-GSK3beta cascade regulates Snail1 activity in breast cancer cells / J.I. Yook, X.Y. Li, I. Ota [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2006. – Vol. 8. – N. 12. – P. 1398-1406.
266. Zeng, W.G. Prognostic factors for desmoid tumor: a surgical series of 233 patients at a single institution / W.G. Zeng, Z.X. Zhou, J.W. Liang [et al.] // *Tumor Biology*. – 2014. – Vol. 35. – N. 8. – P. 7513-7521.
267. Zeng, X. Initiation of Wnt signaling: control of Wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions / X. Zeng, H. Huang, K. Tamai [et al.] // *Development*. – 2008. – Vol. 135. – N. 2. – P. 367-375.
268. Zenzri, Y. The Management of Desmoid Tumors: A Retrospective Study of 30 Cases / Y. Zenzri, Y. Yahyaoui, L. Charfi [et al.] // *International Journal of Surgical Oncology*. – 2020. – Vol. 2020. – e9197216.
269. Zhou, M.Y. Current management and recent progress in desmoid tumors / M.Y. Zhou, N.Q. Bui, G.W. Charville [et al.] // *Cancer Treatment and Research Communications*. – 2022. – Vol. 31. – P. 100562.
270. Zhu, H.C. Desmoid-type fibromatosis: Tumour response assessment using magnetic resonance imaging signal and size criteria / H.C. Zhu, X.T. Li, W.Y. Ji [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2020. – Vol. 68. – P. 111-120.
271. Zreik, R.T. Morphologic Spectrum of Desmoid-Type Fibromatosis / R.T. Zreik, K.J. Fritchie // *American Journal of Clinical Pathology*. 2016. – Vol. 145. – N. 3. – P. 332-340.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ А



**Рисунок А.1** – Субъективная оценка болевого синдрома по шкале VAS  
(оценивается пациентом)

**Таблица А.1** – Объективная оценка болевого синдрома по Watkins  
(оценивается врачом)

0 баллов	Не требуется прием анальгетиков
1 балл	Периодический прием ненаркотических анальгетиков
2 балла	Постоянный прием ненаркотических анальгетиков
3 балла	Периодический прием наркотических анальгетиков
4 балла	Постоянный прием наркотических анальгетиков

**Таблица А.2** – Оценка функционального статуса пациента

ECOG	Общее состояние пациента по Karnofski (10-100)
0	100 – признаков заболевания нет, жалоб нет.
	90 – активность сохранена, легкие симптомы заболевания
1	80 – сохраняет активность с трудом, есть симптомы
	70 – обслуживает себя полностью, но нетрудоспособен
2	60 – периодически нуждается в помощи, не обслуживает себя
	50 – нуждается в уходе и частичной медицинской помощи
3	40 – нуждается в постоянном уходе и медицинской помощи
	30 – тяжелое состояние, нуждается в госпитализации, но непосредственной угрозы для жизни нет
4	20 – очень тяжелое состояние, нуждается в интенсивной терапии
	10 – умирающий больной

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

**Таблица Б.1** – Оценка результатов лечения солидных опухолей по системе RECIST 1.1.

Полный ответ (Complete response – CR)	Исчезновение всех очагов. Любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм.
Частичный ответ (Partial response – PR)	Уменьшение максимального размера опухоли или суммы максимальных размеров очагов не менее чем на 30%
Прогрессирование заболевания (Progressive Disease – PD)	Увеличение максимального размера опухоли или суммы диаметров основных очагов (>5 мм) на 20% и более; появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелевых очагов
Стабилизация заболевания (Stable Disease – SD)	изменение максимального размера опухоли или суммы максимальных размеров очагов поражения незначительны, то есть уменьшение максимального размера опухоли или суммы максимальных размеров очагов поражения <30%, или увеличение максимального размера опухоли или суммы максимальных размеров очагов поражения <20%

**Таблица Б.2** — Оценка хирургических краев резекции

R0	Отсутствие резидуальной опухоли, в краях резекции нет признаков опухолевого роста
R1	Микроскопические признаки опухолевого роста в крае резекции
R2	Макроскопические признаки опухолевого роста в крае резекции

**Таблица Б.3** – Классификация послеоперационных осложнений Клавьена-Диндо

Степени	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного течения без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных радиологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующие: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, «купированную у постели больного»
Степень II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические вмешательства
Степень III-a	Вмешательство без общей анестезии
Степень III-b	Вмешательство под общей анестезией
Степень IV	Угрожающие жизни осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), которые требуют интенсивного лечения в реанимационной палате
Степень IV-a	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)
Степень IV-b	Полиорганная недостаточность
Степень V	Смерть пациента
Индекс «d»	Если пациент страдает от осложнения на момент выписки, к соответствующей степени осложнения добавляется индекс «d» (disability – нарушение функции). Он показывает необходимость наблюдения для полной оценки осложнения