

**ТУРУПАЕВ КИРИЛЛ АНДРЕЕВИЧ**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Янушевич Олег Олегович).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Будурова Марина Дмитриевна**

**Официальные оппоненты:**

**Колесников Евгений Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением абдоминальной онкологии №1 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Черемисов Вадим Владимирович**, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения клиники онкологии, реконструктивной хирургии и радиологии университетской клинической больницы №1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «29» мая 2025 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Десмоидный фиброматоз (десмоидная опухоль, агрессивный фиброматоз, ДФ) – крайне редкая мезенхимальная опухоль, обладающая агрессивным местнодеструктивным характером роста и высокой частотой рецидивирования. Благодаря отсутствию метастатического потенциала десмоидные опухоли относятся к категории пограничных мезенхимальных опухолей с неопределенным или низким потенциалом злокачественности согласно классификации Всемирной организации здравоохранения. Десмоидные опухоли составляют не более 0,01–0,03% среди всех новообразований и менее 3% среди опухолей мягких тканей. Заболеваемость ДФ не превышает 4 случаев на 1 млн. человек ежегодно. Непредсказуемость клинического течения определяется крайне высокой частотой местного рецидива, достигающей 86%, и одновременной возможностью к спонтанной регрессии опухоли, которая встречается, по данным мировой литературы, в 30% случаев. Наиболее популярным методом лечения больных ДФ является хирургический, при этом частота местных рецидивов очень высока. Альтернативными опциями выбора, согласно данным мировой литературы, могут являться лучевая терапия, варианты системной противоопухолевой лекарственной терапии и тактика активного наблюдения Look and Stay. Однако четких критериев выбора метода лечения, несмотря на довольно широкий спектр опций, описанный в литературе, в настоящее время нет. Хирургическое лечение больных ДФ забрюшинной и абдоминальной локализации сопряжено с риском выполнения резекции смежных органов и протезирования магистральных сосудов, приводящих к значительным функциональным нарушениям и осложнениям.

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.

### **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.

### **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 по 2022 гг. 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).

### **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 Российской Федерации 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, E-cad, ER $\beta$  и PR не обладает прогностической значимостью и может использоваться только с диагностической целью.

### **Личный вклад**

Автором выполнен амбиспективный набор и анализ медицинских данных больных десмоидным фиброматозом абдоминальной и забрюшинной локализации для выделения оптимального диагностического алгоритма и оптимального метода лечения пациентов с различной степенью распространенности опухолевого процесса. Автором сформирована гипотеза о возможности выделения молекулярно-генетических особенностей ДФ, которые могут оказывать влияние на прогноз заболевания и могут позволить индивидуализировать лечебные подходы у пациентов с десмоидными опухолями. Автор провел сбор, систематизацию и анализ медицинских данных и оформил полученные результаты в виде диссертационного исследования.

### **Соответствие 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».

### **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 забрюшинной 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 пациентов с десмоидными опухолями должна определяться решением мультидисциплинарного консилиума и базироваться на основании персонализированного онкологического и функционального прогнозов в соответствии с группами прогностического риска.

2. Забрюшинная локализация десмоидной опухоли относится к группе высокого прогностического риска. 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. 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 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.

### **Внедрение результатов исследования**

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.

Использование указанных результатов позволяет улучшить качество жизни и результаты лечения больных десмоидными опухолями абдоминальной и забрюшинной локализации и рационально использовать медицинские и материальные ресурсы, а так же повысить квалификации врачей и учащихся.

### **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.

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. 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 ВАК при Минобрнауки России, 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).

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследовании проанализированы данные 121 пациента с гистологически верифицированным диагнозом ДФ забрюшинной (парааортальной и паракавальной зоны, мезентериальной и тазовой локализации) и абдоминальной (передняя брюшная стенка) локализации, которым выполнялось хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 1999 г. по 2022 г. Подробная характеристика изучаемых групп больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1** – 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* p <sub>1-2</sub> = 0,03*
	Инфильтративный	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).					

Частота развития десмоидной опухоли в обеих изучаемых группах оказалась выше у женщин, чем у мужчин: 65 (89%) пациентов женского пола в группе абдоминальной локализации и 32 (66,7%) – в группе забрюшинной локализации. При этом в группе ДФ передней брюшной стенки женщин в 8 раз больше, чем мужчин, а в группе забрюшинных десмоидных опухолей женщин в 2 раза больше, чем мужчин (p=0,003). Медиана возраста на момент постановки диагноза являлась сопоставимой в изучаемых группах и составила 31 [IQR 25–39] и 33 [IQR 26–48,5] года соответственно (p=0,494). Всего в исследование включены 99 (81,8%) пациентов с первично выявленной десмоидной опухолью и 22 (18,2%) пациента с рецидивом десмоидной опухоли. Размер опухоли статистически значимо оказался больше в

группе забрюшинной локализации, чем в группе абдоминальной локализации, и составил 9,6 [IQR 7–15] и 6,1 [IQR 4,3–9,2] см. соответственно ( $p < 0,001$ ). Наличие симптомов заболевания при первичном обращении к врачу зафиксировано у 88 (72,2%) пациентов обеих групп. В группе ДФ передней брюшной стенки и забрюшинной локализации симптомное течение десмоидной опухоли отмечено у 58 (79,7%) и 30 (62,5%) пациентов, соответственно ( $p = 0,041$ ). Частота обнаружения пальпируемого образования оказалась выше в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки по сравнению с группой пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации и составила 56 (76,7%) и 6 (12,5%) соответственно ( $p < 0,001$ ). Частота наличия болевого синдрома у пациентов с забрюшинной локализацией по сравнению с больными десмоидными опухолями передней брюшной стенки оказалась выше и составила 13 (17,8%) и 22 (45,8%), соответственно ( $p < 0,001$ ). Функциональные нарушения встречались у 12 (25%) пациентов в группе забрюшинной локализации. Инфильтративный тип роста по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии на предоперационном этапе чаще наблюдался в группе забрюшинной локализации по сравнению с группой пациентов с десмоидными опухолями абдоминальной локализации и составил 23 (48%) и 14 (19,2%) соответственно ( $p = 0,005$ ). Мультицентрический характер роста также чаще выявлялся в группе забрюшинной локализации по сравнению с группой пациентов с десмоидными опухолями абдоминальной локализации и составил 11 (23%) и 6 (8,2%) соответственно ( $p = 0,03$ ).

Молекулярно-генетическое исследование – секвенирование нового поколения (NGS) и иммуногистохимическое исследование проведены на срезах парафиновых блоков (FFPE) 31 пациента с ДФ абдоминальной и забрюшинной локализации, наблюдающегося после перенесенного хирургического лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все препараты ткани опухоли 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, CTN NB1, 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, PDGFR A, PIK3CA, PTEN, RET, ROS1, SF3B1, SMAD4, SM ARCB1, SMO, SRC, STK11, TERT, TP53, TSC1, VHL. Полученные результаты проанализированы совместно с имеющимися клиническими, инструментальными и морфологическими данными. Иммуногистохимическое исследование проведено на серийных парафиновых срезах ткани опухоли толщиной 2 мкм с использованием антител к  $\beta$ -catenin (B-Catenin-1, Dako), рецепторам эстрогена – ER (Clone 1D5, Dako), рецепторам прогестерона – PR (Clone PgR 636) на платформе Dako Link 48 (системе детекции

Dako EnVision Flex). Оценка экспрессии  $\beta$ -катенина, ER и PR проводилась полуколичественным методом путем анализа числа окрашенных опухолевых клеток и локализации специфической реакции. Результаты иммуногистохимического 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.

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, деперсонализированы и подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При анализе отдаленных результатов безрецидивной выживаемостью (БРВ) считался период от оперативного вмешательства до появления признаков рецидива опухоли или последнего наблюдения больного; общей выживаемостью (ОВ) – период от оперативного вмешательства до смерти по любой причине или до последнего наблюдения.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics (выпуск 26.0; IBM, Чикаго, США) и StatTech v. 3.1.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

## **Результаты исследования**

### **Непосредственные результаты хирургического лечения**

Для оценки непосредственных результатов хирургического лечения исследовались следующие показатели: резектабельность, радикальность, периоперационные осложнения, периоперационная летальность, частота комбинированных хирургических вмешательств (Таблица 2).

Показатель резектабельности в группе абдоминальной и забрюшинной локализации составил  $98,6\%$  ( $n=72/73$ ) и  $75,0\%$  ( $n=36/48$ ) соответственно ( $p < 0,001$ ). Инфильтрация крупных сосудов, нервов, смежных органов, при которых достижение визуально радикального хирургического края сопряжено с явной функциональной непереносимостью, нами определялось как нерезектабельный опухолевый процесс.

Таблица 2 – Непосредственные результаты

Показатель	Локализация			p
	Общая группа n=121	Передняя брюшная стенка n=73	Забрюшинная n=48	
Резектабельность	108 (89%)	72 (98,6%)	36 (75,0%)	< 0,001*
Радикальность**	R0	73 (60%)	67 (93%)	< 0,001*
	R1	7 (5,8%)	3 (4,2%)	
	R2	12 (10%)	2 (2,8%)	
Периоперационные осложнения	13 (10,7%)	4 (5,7%)	9 (22%)	0,015*
Периоперационная летальность	0	0	0	-
Комбинированные вмешательства	34 (28%)	5 (7,0%)	29 (60,4%)	< 0,001*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ) ** – из анализа исключены пациенты с нерезектабельными опухолями, перенесшие симптоматические и/или эксплоративные операции				

В группе ДФ абдоминальной локализации нерезектабельным опухолевым процессом признан 1 случай пациента, в анамнезе которого имелось 5 хирургических вмешательств по поводу ДФ передней брюшной стенки, выполненных по месту жительства. Прогрессирование заболевания в виде прорастания десмоидной опухоли в органы брюшной полости, малого таза с вовлечением магистральных сосудов, выявленное по данным КТ с внутривенным контрастированием, явилось причиной нерезектабельности. Пациенту назначена комбинированная лекарственная терапия. При контрольном обследовании через год зафиксирована стабилизация процесса. В группе забрюшинной локализации нерезектабельные опухолевые процессы зарегистрированы у 12 пациентов. На дооперационном этапе по данным КТ и магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием у 4 пациентов опухоль расценена нерезектабельной. У 8 пациентов предпринята попытка выполнения R0/R1 хирургического вмешательства в связи с сомнительной информацией о резектабельности десмоидной опухоли по данным предоперационной диагностики, 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 высоко травматичной операции

с необходимостью протезирования магистральных сосудов, риском нарушения функциональности решено отказаться от выполнения заведомо нерадикального вмешательства.

Из 72 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу десмоидной опухоли передней брюшной стенки, радикальная операция (R0) выполнена у 67 (92,0%), микроскопически (R1) и макроскопически (R2) нерадикальная операция – у 3 (42,9%) и 2 (16,7%) пациентов соответственно. В группе пациентов с десмоидными опухолями забрюшинной локализации среди 40 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, радикальные операции выполнены в 26 (65%) случаях, R1- и R2-резекции – в 4 (10%) и 10 (25%) случаях, соответственно.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 4 (5,7%) и 9 (22%) пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализации соответственно. Частота и структура послеоперационных осложнений по классификации Clavien–Dindo представлены в таблице 3. Случаев периоперационной летальности не отмечено.

**Таблица 3** – Частота и структура послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo

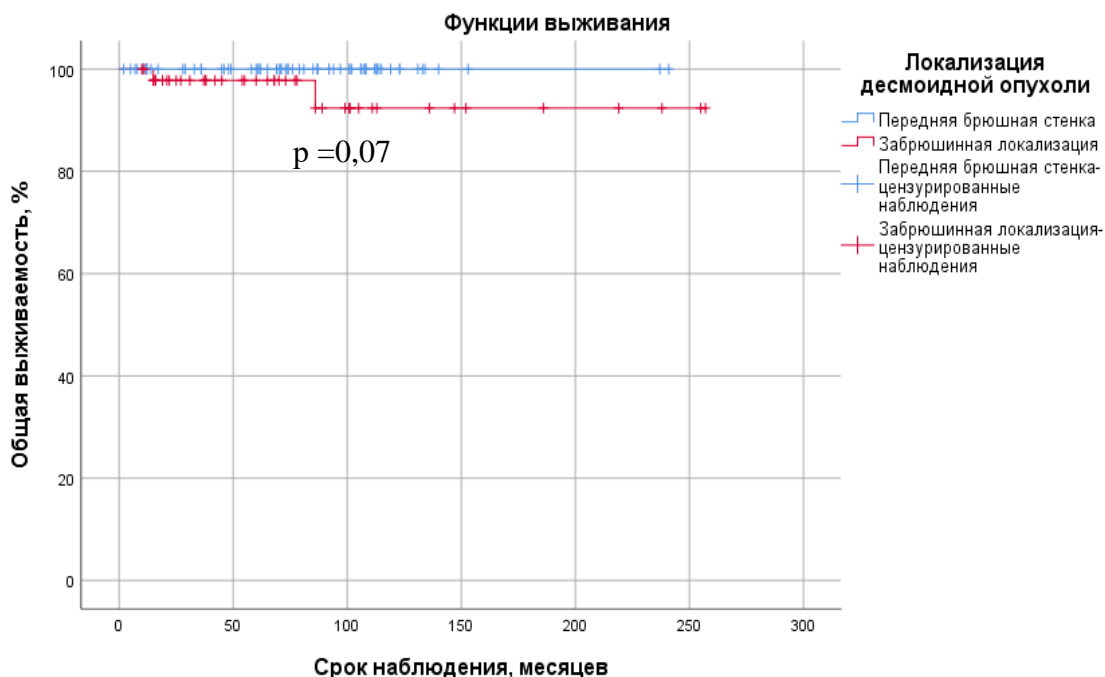
Степень осложнения по классификации ClavienDindo	Передняя брюшная стенка, n=4 (5,7%)	Забрюшинная локализация n=9 (22%)	P
I	4 (100 %)	1 (11%)	0,015*
II	0	5 (55,6 %)	
III	0	3 (33,3 %)**	
IV	0	0	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ) ** – IIIА степень, коррекция осложнений с помощью вмешательств без общей анестезии			

В 28% (n=34) случаев потребовалось выполнение комбинированных хирургических вмешательств.

### Отдаленные результаты

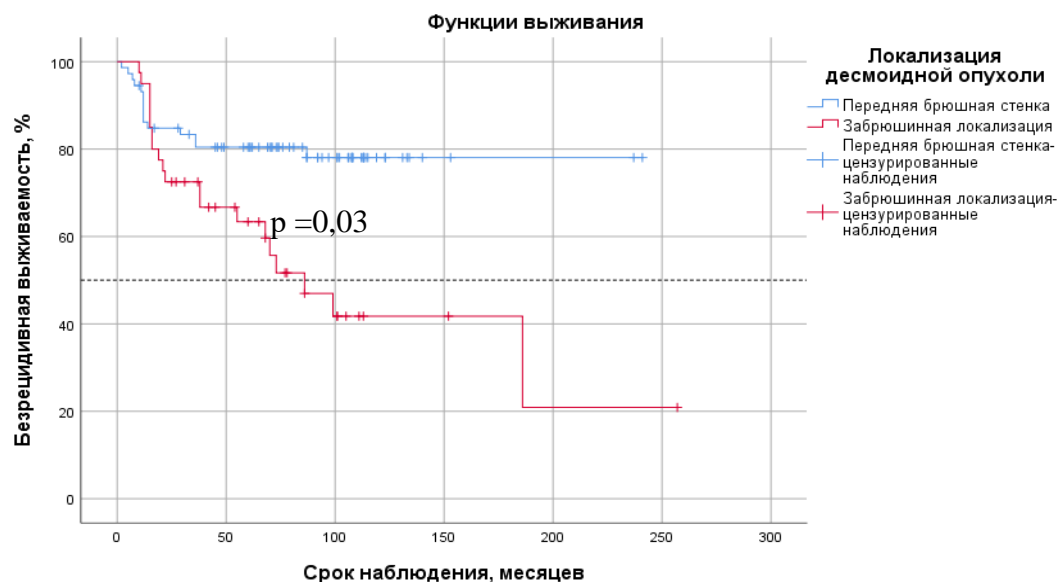
Нами проведен анализ ОВ по методу Каплана–Мейера в изучаемых группах пациентов в зависимости от локализации. Медиана наблюдения составила 73,5 мес. [IQR 34,5–108]. Трехлетняя ОВ при локализации десмоидной опухоли в передней брюшной стенке составила 100%, при забрюшинной локализации – 92,3% (Рисунок 1). В группе пациентов с забрюшинной локализацией десмоидной опухоли зафиксировано 2 летальных исхода. В одном случае

летальный исход не связан с проявлениями основного заболевания, в другом случае смерть наступила вследствие прогрессирования основного заболевания у пациента с нерезектабельной десмоидной опухолью.



**Рисунок 1** – Кривая общей выживаемости по методу Каплана-Майера в зависимости от локализации десмоидной опухоли

Принимая во внимание особенности течения ДФ и высокие показатели ОВ в обеих группах, наиболее показательной характеристикой, позволяющей оценивать онкологические результаты лечения больных десмоидными опухолями, является БРВ. Трёхлетняя БРВ в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализацией составила 83,4% и 72,5% соответственно, 5-летняя БРВ в группе пациентов с десмоидными опухолями передней брюшной стенки и забрюшинной локализацией – 80,4 и 63,4% соответственно. Медиана БРВ у пациентов из группы десмоидных опухолей передней брюшной стенки не достигнута. Медиана БРВ у пациентов с забрюшинными десмоидными опухолями составила 73 мес. (Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Кривая безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Майера в зависимости от локализации десмоидной опухоли

Нами проведен анализ потенциальных факторов прогноза БРВ (Таблица 4). Установлено, что забрюшинная локализация десмоидной опухоли, инфильтративный тип роста, мультицентрический характер роста и макроскопически положительный край резекции статистически значимо ухудшают БРВ.

**Таблица 4** – 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]	0,003*
	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: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ); а – медиана выживаемости достигнута в случае с наибольшим сроком наблюдения, SE = 0, границы 95% ДИ не определялись.				

В результате проведенного нами многофакторного анализа выявлены независимые факторы риска БРВ (Таблица 5).

Наличие забрюшинной локализации десмоидной опухоли увеличивает риски рецидива в 2,65 раза, наличие мультицентрического характера роста десмоидной опухоли – в 3,94 раза; наличие макроскопически положительного края резекции (R2) – в 2,14 раза.

**Таблица 5** – Анализ потенциальных факторов прогноза безрецидивной выживаемости

Фактор	Многофакторный анализ			
	HR	95%ДИ		p
		НГ	ВГ	
Забрюшинная локализация	2,65	1,35	5,20	0,005*
Инфильтративный тип роста	1,49	0,90	2,45	0,12
Мультицентрический характер роста	3,94	1,81	8,59	0,001*
R2	2,14	1,47	3,13	<0,001*

### Молекулярно-генетический профиль 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 с.4381G>T (p.Glu1461Ter, COSM30779). Во втором случае выявлена нонсенс-мутация с.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.

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.

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 6.

**Таблица 6** – 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	COSM3077 9	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.

## 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, включающего тщательный сбор анамнеза, генетическое консультирование, гастро-, колоноскопию, КТ брюшной полости и малого таза.

8. Экспрессия  $\beta$  – катенина, Eтa, ER $\beta$  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-топогорафо-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.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

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.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Молекулярно-генетический ландшафт десмоидного фиброматоза абдоминальной и забрюшинной локализации. Ретроспективное исследование / **К. А. Турупаев.**, М. Д. Будурова, М. Г. Филиппова [и др.] // Современная онкология. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 104 – 110.
2. **Турупаев К.А.** Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных десмоидным фиброматозом забрюшинной и абдоминальной локализации / К. А. Турупаев, М. Д. Будурова, М. П. Никулин // Современная онкология. – 2024. – Т. 26. – № 2. – С. 218 – 223.