



© К.С. Николаев¹, Г.Г. Прохоров¹, П.В. Криворотко¹, В.Ф. Семиглазов¹,
 Т.Т. Табагуа¹, А.В. Комяхов¹, Е.К. Жильцова¹, К.Ю. Зернов¹, Д.Г. Ульрих²,
 В.Е. Левченко¹, Е.А. Бусько¹, А.М. Беляев^{1,2}

Аблационные технологии в лечении рака молочной железы: обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Kirill S. Nikolaev¹, Georgiy G. Prokhorov¹, Petr V. Krivorotko¹, Vladimir F. Semiglazov¹,
 Tengiz T. Tabagua¹, Alexandr V. Komyakhov¹, Elena K. Zhiltsova¹, Konstantin Yu. Zernov¹,
 Darya G. Ulrikh², Valeriy E. Levchenko¹, Ekaterina A. Busko¹, Alexey M. Belyaev^{1,2}

Ablative Technologies in the Treatment of Breast Cancer: A Literature Review

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым злокачественным опухолевым заболеванием среди женщин. За последние два десятилетия новые технологии и скрининг рака молочной железы привели к выявлению заболевания на ранних стадиях. Поэтому чрескожные мининвазивные технологии (ЧМИТ) все чаще рассматриваются для лечения пациентов, непригодных для хирургического лечения, а также у женщин, отказывающихся от операции, или у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией, для которых хирургическое лечение может стать жизнеугрожающим методом лечения. Основными кандидатами для ЧМИТ являются больные ранним РМЖ с опухолями небольшого размера. Главной целью данных методик является достижение равно эффективного результата лечения в сравнении со стандартным хирургическим вмешательством. Мининвазивные методы лечения являются удобной альтернативой с многообещающей эффективностью, меньшей стоимостью, меньшей травматизацией кожи, менее выраженным болевым синдромом и более удовлетворительными косметическими результатами. Аблационные методы, используемые при раке молочной железы, включают в себя криоабляцию, радиочастотную абляцию, микроволновую абляцию, высокоинтенсивный фокусированный ультразвук и лазерную абляцию. Целью данной статьи является обсуждение различных методик ЧМИТ в лечении РМЖ, оценка их клинических результатов и анализ будущих перспектив аблационной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы; абляция; криоабляция; высокоинтенсивный фокусированный ультразвук; мининвазивная абляция; радиочастотная абляция; микроволновая абляция; лазерная абляция

Для цитирования: Николаев К.С., Прохоров Г.Г., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Жильцова Е.К., Зернов К.Ю., Ульрих Д.Г., Левченко В.Е., Бусько Е.А., Беляев А.М. Аблационные технологии в лечении рака молочной железы: обзор литературы. *Вопросы*

Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor among women. New technologies and BC screening have led to early detection of the disease over the past two decades. As a result, percutaneous minimally invasive techniques (PMIT) are increasingly being considered to treat patients who are unsuitable for surgery, as well as women who refuse surgery or elderly patients with significant comorbidities for whom surgery may be a life-threatening treatment option. The main candidates for PMIT are patients with small-sized early-stage BC. The main aim of these techniques is to achieve an equally effective treatment outcome as standard surgery. Minimally invasive treatments offer a convenient alternative with promising efficacy, lower cost, less scarring and pain, and more satisfactory cosmetic results. Ablative techniques used for BC are cryoablation, radiofrequency ablation, microwave ablation, high-intensity focused ultrasound (HIFU), and laser ablation. This article aims to discuss various PMIT in the treatment of BC, to evaluate their clinical outcomes and to analyze the future prospects of ablation therapy in BC treatment.

Keywords: breast cancer; ablation; cryoablation; high-intensity focused ultrasound; minimally invasive ablation; radiofrequency ablation; microwave ablation; laser ablation

For Citation: Kirill S. Nikolaev, Georgiy G. Prokhorov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov, Tengiz T. Tabagua, Alexandr V. Komyakhov, Elena K. Zhiltsova, Konstantin Yu. Zernov, Darya G. Ulrikh, Valeriy E. Levchenko, Ekaterina A. Busko, Alexey M. Belyaev. Ablative technologies in the treat-

✉ Контакты: Николаев Кирилл Станиславович, kirill.nikolaev87@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью среди женщин, на его долю приходится около 30 % всех злокачественных новообразований. РМЖ самый часто диагностируемый вид рака в мире [1, 2]. Благодаря все более широкому распространению программ по раннему выявлению и улучшению методов визуализации, почти в половине случаев РМЖ диагностируется на ранних стадиях, когда размеры опухоли не превышают 2 см [3]. Тем не менее даже при небольших образованиях низкого риска золотым стандартом лечения РМЖ является хирургическое вмешательство. Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации по лечению рака молочной железы (2021 г.), практическим рекомендациям по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии (2023 г.), стандартное лечение при ранней стадии инвазивной протоковой карциномы включает резекцию молочной железы с обнаружением сигнального лимфатического узла (СЛУ) с последующей адъювантной терапией в соответствии с биологическими характеристиками опухоли [4]. Прогноз таких больных после стандартного хирургического лечения благоприятен, а 5-летняя выживаемость колеблется от 98 % до 99 % [3].

Пациенты пожилого возраста имеют отягощенный по сопутствующим заболеваниям соматический статус и более высокий риск хирургического вмешательства [5]. Кроме того, хирургическое лечение может быть связано с такими осложнениями, как послеоперационные кровотечения или инфекционно-воспалительные процессы и часто приводит к неудовлетворительным косметическим результатам [6, 7]. Поэтому в последние десятилетия параллельно с увеличением возраста пациентов с впервые выявленным РМЖ были разработаны и внедрены в практику так называемые абляционные технологии. Абляция — это тип минимально инвазивной или неинвазивной процедуры, применяемой для разрушения патологических тканей, которые могут присутствовать при многих состояниях. Например, процедура абляции может быть использована для разрушения небольшого участка сердечной ткани, вызывающей нарушения сердечного ритма или для лечения опухолей

лёгких, молочной железы, щитовидной железы, печени и др. К группе абляционных методик относятся чрескожные миниинвазивные технологии (ЧМИТ), которые могут быть рассмотрены как для лечения пациентов, имеющих тяжелую сопутствующую патологию и вследствие этого имеющих противопоказания к стандартному хирургическому вмешательству и анестезиологическому пособию, так и для больных, отказывающихся от него. Опухолевую ткань можно повредить или уничтожить с помощью различных методов, включая тепло (радиочастотная абляция), сильный холод (криоабляция), лазеры, различные химические вещества и др. К таким абляционным технологиям, применяемым при лечении РМЖ, можно отнести криоабляцию (КА), радиочастотную абляцию (РЧА), микроволновую абляцию (МВА), высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound — HIFU) и лазерную абляцию (ЛА) [8]. Целью малоинвазивной терапии РМЖ является уничтожение злокачественных опухолевых клеток с минимальным повреждением подлежащей нормальной паренхимы или кожи молочной железы. Абляция опухоли может быть рассмотрена как средство достижения местного контроля над заболеванием без хирургического вмешательства. Общие преимущества ЧМИТ заключаются в менее частом использовании общей анестезии, меньшей частоте инфекционных и геморагических осложнений, в сокращении сроков реабилитации, что в свою очередь способствует более раннему началу дальнейшей противоопухолевой терапии и достижению лучших косметических результатов [9]. Целью данной статьи является обсуждение текущего статуса применения различных методик ЧМИТ в лечении РМЖ, оценка клинических результатов использования данных технологий и анализ будущих перспектив абляционной терапии при РМЖ.

Абляционное лечение рака молочной железы

Использование абляционных методов лечения РМЖ получает всё больше научных обоснований, но всё еще нуждается в дополнительных проспективных исследованиях и технологических разработках с целью рассмотрения их в качестве возможных опций лечения РМЖ [8]. В настоящее время Управление по контролю

качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration — FDA) и Американское общество хирургов-маммологов одобрили для использования в клинической практике (уровень доказательности A) из всех миниинвазивных методик только криоабляцию при доброкачественных опухолях, таких как фиброаденома [10]. На сегодняшний день показания к этим видам лечения учитывают индивидуальные особенности пациента, такие как работоспособность, сопутствующие заболевания и возраст, а также характеристики самой опухоли (в первую очередь, её размер), но в некоторых случаях также учитывается её гистологическое строение или опухолевая инвазия в окружающие ткани. В нескольких исследованиях было показано, что наилучшие результаты применения миниинвазивных методик были получены при лечении небольших опухолей (< 2 см) [9, 11]. Абляционные методы лечения требуют обязательного соблюдения минимального безопасного расстояния от поверхности кожи, которое колеблется от 0,5 мм при криоабляции, до 1 см — при радиочастотной (РЧА) или микроволновой абляции (МВА) и до 2 см — при использовании методики HIFU, что позволяет избежать ожогов кожи или мышц, являющихся наиболее частыми осложнениями, связанными с этими процедурами [12, 13, 14].

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА) — широко используемый метод локальной абляции, который используется для лечения (в т. ч. и паллиативного) различных первичных и вторичных опухолей, в частности при лечении ранних стадий гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Данный метод до сих пор считается основным абляционным методом лечения опухолей ГЦР менее 5 см в диаметре [9, 15]. Его механизм основан на применении радиочастотных волн после позиционирования одного или нескольких электродов под контролем визуализации в месте поражения. Эти электроды генерируют радиочастотные волны в электрическом контуре. Контур завершается установкой заземляющих электродов на нижние конечности пациента. Генерируемый ток вызывает трение между ионами, повышая температуру тканей до оптимального значения от 60 ° до 100 °. Образующаяся в результате тепловая энергия приводит к появлению высокоточного участка некроза, сфокусированного на опухолевой ткани [15].

Учитывая возможный болевой синдром, который может возникнуть в результате процедуры, РЧА чаще всего выполняется под умеренной седацией или общей анестезией, хотя в некоторых

исследованиях изучалась возможность выполнения данной методики под местной анестезией с минимальным дискомфортом для пациентов и низким анестезиологическим риском [16, 17].

В начале 2000 г. несколько исследований продемонстрировали воспроизводимость и безопасность РЧА в лечении РМЖ с низкой частотой осложнений и хорошими результатами. Например, Burak и соавт. провели одно из первых пилотных исследований с целью оценки немедленной реакции опухоли после абляции [17]. Из 10 опухолей размером не более 2 см при магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед процедурой показало 9 очагов с усилением сигнала, 8 из которых не продемонстрировали остаточное усиление сигнала на МРТ после процедуры, что свидетельствует о хорошем терапевтическом ответе. РЧА в основном изучалась при раннем РМЖ, поскольку абляция более крупных опухолей могла привести либо к осложнениям, связанным с усилением воздействия радиочастоты, либо к менее удовлетворительным границам безопасной абляции, которые в основном достигались при опухолях менее 2–3 см.

Текущие стратегии лечения I стадии РМЖ включают классические хирургические методы лечения, такие как квадрантэктомия, лампэктомия, а также секторальная резекция. Фактически, РЧА в основном изучалась в сочетании с немедленными или отсроченными стандартными хирургическими вмешательствами. Однако в некоторых случаях, например, в популяции неоперабельных пациентов, РЧА применяли без последующей хирургической экцизии. Susini и соавт. изучали эффективность РЧА на 3-х пожилых пациентах группы высокого хирургического риска, оценивая дискомфорт, вызванный процедурой и достижение постабляционного некроза опухоли, оцененного как радиологическими, так и патоморфологическими исследованиями [18]. Через 18 мес. после лечения рентгенологических признаков рецидива не наблюдалось. Тем не менее лечение небольших опухолей с помощью только РЧА вызывает опасения относительно возможности полной эрадикации опухоли. Yamamoto и соавт. провели исследование, направленное на дальнейшее подтверждение эффективности РЧА, выполнив послеоперационное МР-сканирование и получив несколько образцов тканей с помощью вакуум-ассистированной биопсии для оценки достижения безопасных границ абляции (приблизительно 1–2 см вокруг аблатированного очага), что подтверждалось отсутствием опухолевого поражения при патоморфологическом исследовании [19]. Целевую популяцию представляли двадцать девять пациентов больных инвазивным протоковым раком с размером опухоли ≤ 2 см и без признаков вы-

раженного внутривидового компонента. МРТ продемонстрировала эффективность абляции в 100 % случаев, тогда как патоморфологические исследования подтвердили отсутствие жизнеспособной опухолевой ткани у 27 из 29 пациентов [19]. Хотя для РЧА-лечения РМЖ еще не установлено определенных ограничений, пилотные исследования показали, что полная абляция не может быть достигнута при опухолях размером более 3 см.

Два недавних мета-анализа были сосредоточены на опухолях размером ≤ 2 см, подвергшихся абляционным методикам. Xia и соавт. изучали больных РМЖ с опухолями ≤ 2 см, перенесших РЧА, большинству из которых после лечения было выполнено либо иссечение опухоли, либо радикальное хирургическое вмешательство (65,4 %); остальные 34,26 % получили только РЧА [20]. Сообщаемый показатель успешно выполненной методики, определяемый как правильное техническое выполнение абляционного лечения при хорошем сотрудничестве с пациентом, составил от 86,67 % до 100 %. Была проведена оценка частоты полных абляций с помощью МРТ и биопсии, при этом частота полных абляций составила 96 %. Частота местных рецидивов оценивалась в 232 из 406 случаев на основании как клинических, так и визуализирующих методов: не было зарегистрировано ни одного случая местного рецидива после медианы наблюдения в 27,29 мес., независимо от того, проводилась ли хирургическая резекция после РЧА или нет. Общая частота осложнений составила 6,8 %, что подтверждает безопасность данной процедуры. Никаких жизнеугрожающих осложнений зарегистрировано не было. Наиболее распространенными из них являлись кожные ожоги, пневмоторакс и ожоги грудных мышц.

Van de Voort и соавт. сравнили эффективность различных методов абляционного воздействия в лечении опухолей ≤ 2 см [3]. РЧА показала самую высокую частоту полных абляций (92 %), контролируемых с помощью биопсии границ зоны абляции и МРТ. Несмотря на очень высокий показатель в обоих мета-анализах, частота полных абляций с помощью РЧА последовательно не была достигнута: от 90 % до 94 % и 96 % соответственно [3, 20]. Наиболее распространенными причинами неполной абляции являлись технические ошибки (например, размещение зонда, неточная ультразвуковая навигация), отсутствие адекватного контакта с пациентом или ошибки операторов (например, недооценка размера опухоли, плохое предоперационное планирование), что и было связано с ограничениями данной методики. Данные, полученные после наблюдения в течение 15–61 мес. и 9–81 мес., обнадеживают, демонстрируя низ-

кую (до 0,3 % из проанализированной популяции) частоту местных рецидивов, определяемых на основании клинических и радиологических характеристик. Непосредственные косметические результаты также были удовлетворительными, однако во многих исследованиях не сообщалось об эстетической составляющей [21]. Эти результаты подтверждают многообещающее будущее РЧА при опухолях размером ≤ 2 см с удовлетворительными косметическими результатами, небольшим количеством осложнений и хорошим местным контролем за опухолью. Доложенные исследования обобщены в табл. 1.

Микроволновая абляция

Микроволновая абляция (МВА) — это локальная гипертермическая абляционная методика, применяемая в лечении различных злокачественных новообразований (опухолей печени, легких, почек и костей). На сегодняшний день в некоторых исследованиях была проведена оценка роли МВА в лечении РМЖ [24]. На протяжении многих лет МВА вызывала большой интерес, доказывая свою эффективность, равную или даже превосходящую РЧА в некоторых случаях [25]. Действительно, во многих исследованиях было показано, что МВА обладает некоторыми преимуществами перед РЧА: более короткое время лечения, более высокие внутритопухольные температуры и большая зона некроза [8, 27].

Возможности МВА по выработке тепла зависят от электромагнитного излучения (ЭМИ), которое вызывает быстро-переключающееся вращение на атомном или молекулярном уровне электрических диполей, в основном воды, генерирующих тепло за счет диэлектрического гистерезиса, полученного в результате трения молекул воды [28]. Это означает, что МВА особенно эффективна в тканях с высоким содержанием воды. При абляции опухоли молочной железы считается, что опухолевые клетки преимущественно разрушаются с относительным сохранением нормальной жировой ткани молочной железы с более низким содержанием воды [29]. МВА обычно более болезненна, чем радиочастотная абляция (РЧА) и криоабляция (КА). Ее можно проводить под местной или общей анестезией, либо под местной анестезией с внутривенной седацией. Не существует единого мнения по выбору вида анестезии, каждый центр принимает решение относительно анестезии самостоятельно в соответствии со своим опытом [8, 30].

Хотя в современной литературе отсутствуют данные по применению микроволновой абляции при РМЖ, всё же в некоторых исследованиях проводилась оценка эффективности и безопас-

ности этого метода (табл. 2) [24]. Yu и соавт. опубликовали ретроспективное когортное исследование, в котором приняли участие 64 пациента (21 в группе МВА и 43 в группе хирургического лечения). В данном исследовании проводилось сравнение сосок-сохраняющей мастэктомии (ССМ) и МВА для лечения больных инвазивным протоковым раком с опухолями ≤ 5 см без распространения опухоли на сосок, ареолу, кожу и грудную стенку, а также с отсутствием обширного рак-ассоциированного тромбоза [31]. Медиана наблюдения составила 26,7 мес. (диапазон 14,6–62,5 мес.). За период наблюдения был выявлен один случай местного прогрессирования опухоли и один ипсилатеральный рецидив РМЖ, которые возникли соответственно через 42 и 28 мес. после МВА, а также один ипсилатеральный рецидив и два костных метастаза через 31,2, 34 и 30,5 мес. соответственно после ССМ. Обе группы не имели значимых различий по показателям прогрессирования заболевания. В обеих группах не было зарегистрировано ни одного случая рак-ассоциированной смерти или развития серьезного осложнения.

По сравнению с хирургическим лечением, МВА достигла аналогичных краткосрочных результатов в отношении контроля РМЖ, лучшего косметического эффекта и зарекомендовала себя в качестве адекватной альтернативной методики для пожилых пациентов, неподходящих для хирургического вмешательства. Более того, Zhou и соавт. опубликовали многоцентровое клиническое исследование для оценки местной эффективности и противоопухолевого иммунного ответа микроволновой абляции при лечении ранних стадий РМЖ [32]. В исследование были включены 35 пациентов, перенесших МВА и 13 пациентов с инвазивным РМЖ со схожей клинической стадией, которые подверглись только хирургическому лечению. После МВА все пациенты в зависимости от их предпочтений или медицинских показаний либо подвергались хирургическому вмешательству, либо в течение 1 месяца наблюдались, выполняя МРТ молочной железы. После медианы наблюдения в 36 мес. (13–47 мес.) полная абляция была подтверждена рентгенологическими и патоморфологическими исследованиями в 91,4 % случаев.

Кроме того, исследование показало, что по сравнению с хирургическим вмешательством МВА вызывало значительное повышение уровня индуцируемого ко-стимулятора (ICOS) + активированных CD4+ Т-клеток и сывороточного IFN- γ , что указывает на сдвиг баланса Th1/Th2 в сторону Th1. Более того, в этом исследовании также было показано, что МВА может являться триггером противоопухолевого иммунитета при РМЖ, хотя долгосрочный иммунный ответ

и влияние этого ответа на клинические исходы до сих пор неизвестны.

Криоабляция

Криоабляция (КА) вызывает гибель клеток путем чередования циклов замораживания и оттаивания посредством циркулирующего жидкого азота или быстрой декомпрессии аргона [33, 34, 35]. Процесс замораживания начинается с активации одного или нескольких криозондов, соответствующим образом размещенных в центре опухоли по ее наибольшей оси с целью получения максимального диаметра ледяного шара вдоль криозонда, часто методика выполняется под интраоперационным УЗИ – контролем (рис. 1, 2) [33, 35, 36].

При выполнении КА необходим первый цикл замораживания с последующим пассивным оттаиванием, а затем второй цикл замораживания. Продолжительность циклов замораживания-оттаивания зависит от устройства, характеристик поражения (например, размера) и желаемых границ зоны абляции [26, 34, 35]. При первом замораживании внеклеточная вода замерзает раньше из-за более высокой внутриклеточной осмолярности, вызывая компенсаторную экстравазацию воды из внутриклеточной среды во внеклеточную, что приводит к дегидратации, т. е. обезвоживанию клеток. Осмотический градиент меняется на противоположный во время пассивного оттаивания, вызывая набухание и разрыв клетки. Считается, что для максимального повреждения клеток имеет важное значение более длительное оттаивание после первого замораживания [34, 35, 36].

КА может быть рассмотрена в качестве возможного метода лечения доброкачественных симптомных опухолей, таких как фибroadеномы, а также в отдельных случаях и в лечении РМЖ (табл. 3) [8, 36, 37, 38].

Пациенты с дуктальной карциномой *in situ* (DCIS) и инвазивным протоковым раком с выраженным внутрипротоковым компонентом в основном исключались из исследований по эффективности криоабляции из-за частого отсутствия точной корреляции с УЗИ и повышенного риска распространения опухолевого процесса за пределы видимой на УЗИ зоны абляции [40].

Идеальной опухолью для КА при РМЖ является гистологически подтвержденный инвазивный протоковый рак низкой степени злокачественности размером менее 1,5 см без выраженного внутрипротокового компонента, положительный по гормональным рецепторам и с HER2-негативным статусом. Именно эти опухоли, как правило, биологически менее агрессивны, реже являются мультифокальными и

мультицентричными. Более того, опухоли, наиболее подходящие для КА, должны быть расположены на расстоянии не менее 5 мм от кожи (во избежание некроза кожи) и быть хорошо визуализируемы на УЗИ [8].

Поскольку процедура проводится чрескожно с помощью небольшой иглы, нет необходимости в разрезе или наложении швов, в большинстве случаев не остаётся рубцов и отмечается хороший и даже превосходный косметический результат [3]. Для достижения полной КА необходимо создание ледяного края толщиной 1 см со всех сторон поражения (рис. 1) [37].

В Российской Федерации в период с 2021 г. по 2023 г. на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России активно проводилась криоабляция опухолей молочной железы в рамках протокола клинической апробации «Метод лечения больных раком молочной железы стадии T1-2N0M0 с применением пункционной криоабляции и ультразвуковой навигацией при невозможности хирургического вмешательства». Для выполнения криоабляции использовалась криохирургическая миниинвазивная система (МКС) (рис. 3). В настоящее время проводится оценка полученных результатов и планирование дальнейшей научно-исследовательской работы по изучению эффективности данного метода в лечении больных ранним первично-операбельным РМЖ.

В системном обзоре и мета-анализе Mauri и соавт. оценили результаты исследований по применению чрескожной абляции РМЖ с использованием любой из наиболее распространенной техники [41]. Суммарный показатель технического успеха КА, определяемый как доля пациентов, у которых оператор смог технически завершить процедуру абляции, составила 95 % (ДИ: 90 %, 98 %); общий показатель эффективности КА, определяемый как частота полностью аблатированных поражений, составила 75 % (51–90 %) [41].

Исследование Группы Американской коллегии хирургов-онкологов ACOSOG (Alliance) Z1072 представляет собой нерандомизированное исследование II фазы, оценивающее эффективность КА в лечении инвазивного РМЖ размером ≤ 2 см, с внутрипротоковым компонентом ≤ 25 % и усилением сигнала от опухоли на МРТ. Патоморфологический анализ подтвердил успех КА в 75,9 % случаев. У 24,1 % пациентов был выявлен резидуальный инвазивный РМЖ и/или внутрипротоковая карцинома *in situ* (DCIS). Более того, если бы во внимание принимались только немультцентрические опухоли, частота полных абляций таргетного очага составила бы 92 %, при этом полная абляция была бы достигнута в 80 из 87 случаев [39].

Nabrawi и соавт. провели проспективное продольное (лонгитудинальное) исследование с целью оценки возможности применения КА в лечении ранних стадий РМЖ группы низкого риска без последующей хирургической резекции [7]. В исследование были включены 11 пациентов в возрасте ≥ 50 лет с ранними стадиями гормон-рецептор-позитивных и HER2-отрицательных монофокальных опухолей размером ≤ 15 мм, гистологически подтверждённых как инвазивный протоковый рак, без выраженного компонента *in situ*, визуализируемые на УЗИ. Все последующие методы визуализации показали полную абляцию таргетного очага у 11 из 11 пациентов при медиане наблюдения 28,5 мес. (все пациенты имели срок наблюдения не менее 6 мес.). Четыре пациента (33,3 %) находились под наблюдением в течение ≥ 2 лет без признаков местного или резидуального заболевания.

В недавнем мета-анализе van de Voort и соавт. исследовали частоту полных абляций при РМЖ ≤ 2 см с использованием наиболее распространенных абляционных методик, при КА полная абляция была зарегистрирована у 85 % пациентов (ДИ: 82 %, 89 %) [3].

Важным продолжающимся исследованием по оценке безопасности и эффективности КА при РМЖ является исследование ICE3, представляющее собой проспективное многоцентровое одностороннее нерандомизированное исследование, включающее женщин в возрасте ≥ 60 лет с монофокальным инвазивным протоковым раком, визуализируемым на УЗИ, с размером опухоли $\leq 1,5$ см, низкой или промежуточной степени злокачественности, гормон-рецептор-положительным и HER2-негативным статусом. Первичной конечной точкой является частота ипсилатеральных рецидивов в течение первых 5 лет. Для оценки промежуточных результатов в периоде наблюдения был проведен трехлетний среднесрочный анализ. Данный анализ показал, что при средней продолжительности наблюдения $34,83 \pm 17,96$ мес. (диапазон 0,07–67,55 мес.) общая частота ипсилатеральных рецидивов составила 2,06 % (4 из 194 пациентов; 95 % ДИ: 0,56; 5,19), при этом о сопутствующих нежелательных явлениях, связанных с проведением данной методики не сообщалось. По мнению 95 % пациентов и 98 % врачей были достигнуты удовлетворительные косметические результаты. Были также получены многообещающие данные относительно местного контроля за заболеванием. В данной популяции результаты сопоставимы с хирургическим вмешательством, но с меньшим количеством осложнений, лучшими косметическими результатами и более коротким периодом восстановления [42].



Рис. 1. Ледяной шар после второго цикла замораживания опухоли молочной железы у больной с диагнозом РМЖ (c) T1N0M0 (Проخورов Г.Г., Николаев К.С., Бусько Е.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2022 г.)

Fig. 1. Ice ball after the second cycle of breast tumour freezing in a patient diagnosed with BC (c) T1N0M0 (Georgiy G. Prokhorov, Kirill S. Nikolaev, Ekaterina A. Busko, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 2022)



Рис. 2. Интраоперационная картина формирования ледяного шара в процессе второго цикла замораживания опухоли молочной железы у больной с диагнозом РМЖ (c) T1N0M0 (Проخورов Г.Г., Николаев К.С., Бусько Е.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 2022 г.)

Fig. 2. Intraoperative picture of the formation of an ice ball during the second cycle of breast tumor freezing in a BC patient diagnosed with BC (c) T1N0M0 (Georgiy G. Prokhorov, Kirill S. Nikolaev, Ekaterina A. Busko, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 2022)

Особые преимущества КА заключаются в достаточности зачастую только местной анестезии, поскольку замораживание обеспечивает дополнительную аналгезию, в её минимальной инвазивности и коротким временем пребывания в стационаре после выполнения процедуры.

Недостатками являются стоимость, особенно при использовании нескольких кризондов, а также более длительное время процедуры в сравнении с другими методами (среднее время — 45 мин.) [33].

Среди осложнений наиболее опасным является некроз кожи, встречающийся достаточно



Рис. 3. Система криохиргическая миниинвазивная (МКС) (Проخورов Г.Г., Николаев К.С., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)

Fig. 3. Minimally invasive cryosurgical system (MCS) (Georgiy G. Prokhorov, Kirill S. Nikolaev, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia)

редко в руках опытных операторов и может быть предотвращён путем гидродиссекции между опухолью и кожей. Другими возможными осложнениями являются инфекции, кровотечение и травмы грудной стенки [8].

Важно отметить, что недавние исследования показали возможность КА усиливать экспрессию и иммуногенность опухолевых неоантигенов, что может повысить способность иммунной системы распознавать и уничтожать злокачественные клетки как местно, так и в отдаленных органах и системах [43].

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU)

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) — это неинвазивный метод, выполняемый без разреза кожи и применяемый в лечении как неонкологических, так и различных онкологических заболеваний (рак предстательной железы, опухоли костей, почек, печени, поджелудочной железы и т. д.), в т. ч. и в лечении РМЖ. HIFU конвертирует тепловую энергию сфокусированного ультразвука высокой интенсивности (1–7 МГц), передаваемую пьезоэлектрическим преобразователем, в небольшой

объем ткани ($0,8 \times 0,2 \times 0,2 \text{ мм}^3$), определяемый как «фокальная зона», что приводит к быстрому (1–2 с.) повышению температуры до $50\text{--}95 \text{ }^\circ\text{C}$, вызывающей развитие коагуляционного некроза [11]. Действительно, в зависимости от температуры HIFU может генерировать тепловые и механические воздействия, соответственно, достигая гипертермии $< 55 \text{ }^\circ\text{C}$, что увеличивает проницаемость капилляров, облегчая прохождение молекул-носителей (сонопорация), отвечающих за доставку лекарств. С другой стороны, температура $> 55 \text{ }^\circ\text{C}$ вызывает необратимую гибель клеток [44]. Таргетную область картируют с помощью диагностического УЗИ или, что предпочтительнее, с помощью МРТ. Точность нацеливания проверяется в режиме реального времени с помощью УЗИ, поскольку фокальная область становится гиперэхогенной, тогда как при МРТ термочувствительные последовательности получают позже [11]. Пациентка располагается, лежа на животе, грудь подвешена в дегазированной воде (чтобы минимизировать артефакты и затухание луча) или в геле для достижения акустического эффекта [11, 44].

Для уменьшения боли может применяться сознательная седация, блокада большой грудной мышцы или комбинация методов местной анестезии. Датчик размещается под грудью или сбоку от нее. Для ультразвукового контроля используется эллиптический терапевтический HIFU датчик (диаметром 12 см) с традиционным датчиком визуализации, расположенным в центре. Для контроля МРТ была разработана система, специально предназначенная для HIFU-лечения РМЖ. В настоящее время наиболее часто используемыми устройствами являются системы ExAblate 2000 и 2100, разработанные InSightec-TxSonic Ltd (Хайфа, Израиль, и Даллас, Техас) и Sonalleve MR HIFU система (Sonalleve, Philips Healthcare, Вантаа, Финляндия) [45].

Возможным показанием для HIFU может быть ранний РМЖ при размере опухоли $< 2 \text{ см}$ [46]. Guan и соавт. проанализировали 25 пациентов с диагнозом РМЖ, пролеченных методом HIFU [47]. Конечная точка заключалась в оценке рецидива на основе окрашивания гематоксилин-эозином (HE), окрашивания эластических волокон синим Victoria и гистохимического окрашивания Ponceau's, а также иммуногистохимического окрашивания эндотелиальных клеток сосудов биотинилированным агглютинином I. В течение периода наблюдения 12 мес. не было зарегистрировано случаев местных рецидивов или отдаленных метастатических поражений, а гистологическое исследование показало, что HIFU-абляция может уничтожить все пролиферирующие опухолевые клетки и их растущую васкуляризацию одновременно. Учитывая корот-

кий период наблюдения, оценка общей выживаемости при лечении HIFU в данном исследовании будет продолжена (табл. 4) [47].

В «Китайском клиническом опыте», о котором сообщили Wu и соавт., были включены 22 пациента с диагнозом РМЖ (стадии от I до IV). Пациентов лечили методикой HIFU под ультразвуковым контролем в качестве дополнения к химиотерапии, лучевой терапии (ЛТ) и тамоксифену. Безопасным краем считалось расстояние от 1,5 до 2 см вокруг видимой при УЗИ опухоли. Биопсия после процедуры выявила коагуляционный некроз всей таргетной опухоли во всех случаях (100 %). После медианы периода наблюдения в 55 мес. один пациент умер (5 %), а у двух пациентов (9 %) развился местный рецидив. Все пациенты были живы в течение всего периода наблюдения, и ни у кого, за исключением одного пациента, не было зарегистрировано случаев прогрессирования заболевания. Пятилетняя выживаемость без признаков заболевания (DFS) составила 95 % [47]. Мета-анализ Lin и соавт. оценил потенциальное применение HIFU-абляции при РМЖ и показал, что совокупный успех методики HIFU составляет 98 %, подчеркнув, что окружающий край абляции должен быть более 1,0 см для достижения 95 % эффективности методики [48]. Осложнения HIFU в основном были представлены местными кожными реакциями, болью, кровотечениями, тошнотой и рвотой, а также непатологическим увеличением местно-регионарных ЛУ. В случае развития кожной реакции в качестве защитной методики может быть использована гидродиссекция или лидокаиновая диссекция [48].

Gianfelice и соавт. включили 24 пациента с РМЖ с повышенным хирургическим риском, которым была проведена МРТ-HIFU-абляция в сочетании с химиотерапией и тамоксифеном. Конечной точкой было исключение метастатического заболевания посредством рутинных клинических и МР-исследований (через 10 дней, 1, 3 и 6 мес. после сеанса лечения). Чрескожная биопсия проводилась через 6 мес. наблюдения, и, если присутствовала остаточная опухоль, проводился второй сеанс хирургической HIFU-абляции под контролем МРТ с последующей повторной биопсией через 1 мес. Результаты показали, что у 19 из 24 пациентов отмечались отрицательные результаты биопсии после одного или двух сеансов лечения, и только у одного пациента наблюдался побочный эффект (ожог кожи второй степени, разрешенный местным лечением). Не было зарегистрировано случаев метастатического заболевания, по данным рутинных последующих физикальных осмотров, визуализирующих методов и по данным анализов крови (средний период наблюдения — 20,2 мес.; DFS 100 %) [49].

Таблица 1. Сравнительный анализ исследований радиочастотной абляции (РЧА) при РМЖ
Table 1. Comparative analysis of radiofrequency ablation (RFA) studies for BC

Автор	Ссылка	Вид лечения	Тип поражения	Размер очага	Анестезия	Осложнения	Рецидивы
Burak и соавт.	17	РЧА	Инвазивный протоковый рак	≤ 1,5 см	Общая	Экхимозные пятна молочной железы	Не сообщалось
Noguchi и соавт.	22	РЧА	DCIS, инвазивный протоковый рак	≤ 2 см	Общая	1 случай ожога кожи	Не сообщалось
Oura и соавт.	23	РЧА	DCIS, инвазивный протоковый рак	≤ 2 см	Общая	1 случай ожога кожи	Не было рецидивов при медиане наблюдения в 15 мес.
Yamamoto и соавт.	19	РЧА	Инвазивный протоковый рак	≤ 2 см	Общая	3 случая ожога кожи, 1 случай хронического гранулематозного мастита	Не было рецидивов при медиане наблюдения в 17 мес.
Susini и соавт.	18	РЧА	Инвазивный протоковый рак	≤ 2 см	Местная	Не было	Не было рецидивов при медиане наблюдения в 18 мес.
Schässburger и соавт.	16	РЧА	DCIS, инвазивный дольковый рак	≤ 2 см	Местная	3 случая болезненности молочных желез	Не сообщалось

Таблица 2. Сравнительный анализ исследований микроволновой абляции (МВА) при РМЖ
Table 2. Comparative analysis of microwave ablation (MWA) studies for BC

Автор	Ссылка	Вид лечения	Тип поражения	Размер очага	Анестезия	Осложнения	Рецидивы	Общая выживаемость (ОВ)
Yu и соавт.	31	МВА	Инвазивный протоковый рак	≤ 5 см	Местная	0%	1/21 рецидив после 28 мес. наблюдения	93,3 % при 3-х летнем наблюдении
Zhou и соавт.	32	МВА	Инвазивный рак молочной железы	≤ 3 см	Местная	2 пациента — боль во время процедуры ср. степени тяж.	Не было местных рецидивов в течение 36 мес. наблюдения	Не сообщалось
Zhou и соавт.	24	МВА + хирургия	38 – Инвазивный протоковый рак 3 – DCIS	≤ 3 см	Общая	1 пациент — эпидермальный ожог 2 пациента – термическая травма грудной мышцы	Частота полной абляции при патоморфологическом исследовании: 37/41 (90 %) — 95 % ДИ [76,9 %, 97,3 %]	Не сообщалось

Таблица 3. Сравнительный анализ исследований криоабляции (КА) при РМЖ
Table 3. Comparative analysis of cryoablation studies for BC

Автор	Ссылка	Вид лечения	Тип поражения	Размер очага	Анестезия	Осложнения	Рецидивы
Simmons и соавт.	39	КА + хирургия	Инвазивный РМЖ	≤ 2 см	Не сообщалось	Не сообщалось	Патоморфологическое исследование выявило успешную КА у 75,9 % пациентов и у 92 % пациентов при немультитцентрических опухолях
Habrawi и соавт.	5	КА	Инвазивный протоковый РМЖ	≤ 1,5 см	Местная	0 %	Не было при наблюдении ≥ 2 лет
Cazzato и соавт.	37	КА	Инвазивный РМЖ	≤ 3 см	18/23 (78,3 %) – местная 5/23 (21,7 %) местная анестезия + седация сознания	3 — гематома 1 — гематома + втяжение кожи 1 — кожный ожог 1 — втяжение кожи после 3 мес.	У 5 пациентов рецидив во время наблюдения (после медианы 14,6 мес.)
Manenti и соавт.	38	КА + хирургия	Инвазивный протоковый РМЖ	≤ 2 см	Местная анестезия	0/40 (0 %)	Патоморфологическое исследование показало полную термическую абляцию 14 из 15 очагов (93,3 %)

Таблица 4. Сравнительный анализ исследований высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) при РМЖ
Table 4. Comparative analysis of high-intensity focused ultrasound (HIFU) studies for BC

Автор	Ссылка	Вид лечения	Тип поражения	Общий размер очага	Анестезия	Осложнения	Рецидивы
De Maar и соавт.	51	MPT – HIFU +Doxo	Стадия 4 HER2 + РМЖ	< 5 см	Общая	Оценка продолжается	Оценка продолжается
Guan и соавт.	47	HIFU + мастэктомия	14 — Инвазивный протоковый РМЖ 15 — Инвазивный дольковый РМЖ	< 5 см	Общая	11 — болезненность 3 — лихорадка	Не было местных рецидивов в течение 6–12 мес. наблюдения
Furusawa и соавт.	50	MPT – HIFU	Инвазивный протоковый РМЖ	15 мм (5-20 мм)	Общая	2 кожных ожога	1/21 рецидив в течение 14 мес. наблюдения (3–26)
Gianfelice и соавт.	49	Тамоксифен + MPT - HIFU	Инвазивный РМЖ	15,1 мм (6–25 мм)	Общая	1 кожный ожог	5/24 резидуальная опухоль в течение 20,2 мес. наблюдения (12–39)

Таблица 5. Сравнительный анализ исследований лазерной абляции (ЛА) при РМЖ
Table 5. Comparative analysis of laser ablation studies for BC

Автор	Ссылка	Вид лечения	Тип поражения	Размер очага	Анестезия	Осложнения	Рецидивы	Общая выживаемость (ОВ)
Dowlatshahi и соавт.	53	ЛА	54 — DCIS 42 — Инвазивный протоковый РМЖ 8 — Инвазивный дольковый РМЖ	0,5–2,3 см	Местная	2 — кожные ожоги	16 — резидуальная опухоль	Не сообщалось
Nogi и соавт.	2	ЛА	10 — Инвазивный протоковый РМЖ 1 — Муцинозная карцинома 1 — Тубулярная карцинома	≤ 2 см	10 — местная 2 — местная + седация	0 %	0 % в течение 28,5 мес. наблюдения	100 % (медиана наблюдения 28,5 мес.)
Van Esser и соавт.	6	ЛА	12 — Инвазивный протоковый РМЖ 1 — Инвазивный дольковый рак 1 — Протоково-дольковая карцинома	1,7 см (0,8–3,7 см)	Не сообщалось	1 — кожный ожог 1 — пневмоторакс 2 — раневая инфекция	Не сообщалось	Не сообщалось

В другом клиническом исследовании, проведенном Furusawa и соавт., оценивалась воспроизводимость данного метода. В исследовании приняли участие 21 пациент с инвазивной/неинвазивной протоковой карциномой, которым была проведена МР-НIFU-абляция. Частота рецидивов оценивалась при наблюдении каждые 3 мес. с помощью МРТ, УЗИ и пункционной биопсии. После медианы периода наблюдения в 14 мес. был зарегистрирован только один случай рецидива (муцинозная карцинома) (DFS 95 %) и только 2 случая ожога кожи [50].

Тем не менее методика HIFU имеет недостатки, поскольку её чувствительность к движению пациента может привести к неполной таргетной абляции или к развитию побочного явления, такому как нагрев в ближнем поле. Для уменьшения движений рекомендуется хорошо продуманная иммобилизация, закрывающая всю молочную железу. Еще одним ограничением является продолжительность процедуры, которая может длиться до нескольких часов.

Важно отметить, что HIFU позволяет контролировать инъекцию препарата. В исследовании I фазы de Maar и соавт. включили 12 пациентов, ранее не проходивших химиотерапию, с HER2 отрицательным РМЖ de novo IV стадии, которые получили 6 циклов лизотермочувствительного липосомального доксорубина (ЛТЛД), вводившегося во время гипертермии, индуцированной МР-НIFU [51]. Первичными конечными точками были оценка безопасности и переносимости МРТ-НIFU в комбинации с доксорубином, на основе оценки частоты и тяжести возможных нежелательных явлений, частоты дозолимитирующей токсичности, необходимости корректировки дозы, её отсрочки или раннего прекращения и, наконец, частоты и тяжести послеоперационной боли. Воспроизводимость оценивалась по количеству циклов, в которых лечение гипертермией считалось достаточным, по качеству данных МР-термометрии, полученных во время лечения МР-НIFU и общей продолжительности исследуемых процедур в день лечения. Вторичными

конечными точками были параметры эффективности, основанные на оценке частоты отдаленного радиологического объективного ответа. Наблюдалось значительное улучшение общей выживаемости при комбинированном лечении (соотношение рисков для общей выживаемости 0,63 [ДИ 95 %] в пользу РЧА + ЛТЛД с нагреванием в течение ≥ 45 мин.). Исследование все еще продолжается с целью дальнейшей демонстрации безопасности и эффективности методики (табл. 4).

Лазерная абляция

Чрескожная лазерная абляция (ЛА) представляет собой минимально инвазивный перспективный метод в лечении ранних стадий РМЖ, способный воздействовать на область опухоли, сводя к минимуму побочные эффекты на окружающие здоровые ткани. Охлажденное лазерное волокно под контролем визуализации (маммография, УЗИ или МРТ) вводится чрескожно до тех пор, пока не достигнет участка опухоли, который впоследствии разрушается в результате выделения тепла. Лазерное электромагнитное излучение вызывает термическое повреждение, поскольку на границе между лазерным излучением и биологической тканью фотоны лазерного света поглощаются окружающими молекулами ткани, вызывая возбуждение и высвобождение тепловой энергии с внезапным подъемом тканевой температуры и необратимым повреждением клеток и структуры тканей [52]. Для достижения надлежащего проникновения в ткани необходимо использовать длины волн в диапазоне от 590 до 1064 нм [52]. Сегодня используются два основных лазера: диодные лазеры (длина волны от 800 до 980 нм) и непрерывный Nd:YAG-лазер (длина волны 1064 нм). Dowlatshahi и соавт. через 7 лет после пилотного исследования с участием 36 пациентов включили 54 пациента с диагнозом инвазивного РМЖ или РМЖ *in situ*, перенесших ЛА. Хирургическое удаление зоны воздействия проводилось в течение периода от 1 до 8 нед. Основная цель исследования состояла в оценке частоты полных абляций опухоли только с помощью лазерной терапии, приняв определенные технические меры предосторожности, которые в предыдущем исследовании частично рассматривались как причина неудачи методики. Авторы продемонстрировали, что ни у одного пациента не возникло серьезных осложнений после лечения, а общая частота полных абляций опухоли составила 70 %. Основными причинами неудачи лечения были неадекватное применение лазерной энергии ($< 60^\circ$), технические трудности (неисправность термодатчиков, жидкостного насоса), неоптимальная визуализация целевого очага,

обычно возникающая после инъекции анестетика вокруг очага поражения и размер самой опухоли (более 2 см). 100 % успех был достигнут во всех тех случаях, когда эти проблемы были устранены или не возникали вовсе (табл. 5) [53].

Nori и соавт. оценили возможность эхо-лазерного лечения монофокального РМЖ: в исследовании включили 12 пожилых пациентов, неподходящих для хирургического вмешательства, с опухолями молочной железы размером не более 2 см [2]. Полная лазерная абляция была достигнута в 100 % случаев, без развития серьезных осложнений и с достижением оптимального косметического результата. После лечения пациенты находились под наблюдением при помощи УЗИ и маммографии в течение медианы периода наблюдения равной 28,5 дням (диапазон 6–51 мес.), при этом не было отмечено случаев прогрессирования или рецидива заболевания [2].

Van Esser и соавт. включили в исследование 14 пациентов с пальпируемым инвазивным РМЖ, диагностированным с помощью пункционной биопсии, которым была проведена ЛА. Эффективность лечения оценивали путем анализа гистологического окрашивания (гематоксилин-эозин и никотинамидаденозиндиафораза) хирургического фрагмента, иссеченного после абляционного лечения. Результаты показали, что опухоль была полностью удалена у 50 % пациентов и полностью аблатирована у 88 % пациентов при размере очага поражения менее 2 см. Таким образом, судя по полученным результатам, успех лазерного лечения РМЖ представляется возможным, если ограничиться лечением недольковых карцином небольшого размера без выраженного ангиоинвазивного роста (табл. 5) [6]. Фактически, лазерную абляцию следует исключить для некоторых гистологических типов опухолей, поскольку дольковая карцинома имеет диффузный характер роста, более обширный, чем определяемый при визуализации, что также наблюдается при опухолях с обширным ангиоинвазивным ростом [6]. Эту особенность невозможно изучить с помощью маммографии или УЗИ, поэтому необходимо улучшить предоперационную оценку, например, прибегнув к использованию МРТ. Haraldsdóttir и соавт. оценили технические аспекты интерстициальной лазерной термотерапии (ИЛТ) как метода местного лечения РМЖ. Всего было пролечено 24 пациента, у большинства из которых был диагностирован инвазивный РМЖ, в других случаях была дольковая карцинома и только в одном — дольково-протоковая карцинома. Максимальный диаметр опухоли, измеренный с помощью УЗИ, колебался от 5 до 35 мм. В среднем стандартная хирургическая экцизия выполнялась через 12 дней. В целом процедура оказалась хорошо

переносимой, без развития серьезных осложнений. При наблюдении через 13 и 58 мес. после ИЛТ у 21 пациента не было выявлено рецидива заболевания, 2 из них умерли через 1 год из-за метастатического заболевания. Хотя одному пациенту всё же после лечения пришлось пройти химиотерапию, при визите у нее были обнаружены метастатические подмышечные ЛУ и отдаленное распространение. (OS 91,5 %; DFS 87,5 %) [54]. В заключении следует отметить, что ЛА является воспроизводимым и эффективным вариантом лечения у отдельной группы пациентов, не являющимися кандидатами для хирургического лечения.

Абляция и иммунотерапия при раке молочной железы

В настоящее время было продемонстрировано, что существует связь между аблацией и иммунным ответом [55]. Было замечено, что криоабляция способствует формированию провоспалительного окружения, которое индуцирует высвобождение антигенов, активирующих опухолеспецифический иммунный ответ [43]. Исходя из этого, в небольшом количестве исследований оценивалась эффективность и безопасность сочетания криоабляции с таргетной терапией, основанной на использовании моноклональных антител или ингибиторов контрольных точек [43]. В рандомизированном исследовании II фазы, проведенном McArthur и соавт., сравнивалась периперационная комбинация ингибиторов контрольных точек ипилумаб (анти-PD-L1) + ниволумаба (анти-CTLA-4) в сочетании с криоаблацией, по сравнению с радикальной хирургической операцией при резидуальной (> 1,0 см) операбельной опухоли трижды-негативного РМЖ ранней стадии после таксан-содержащей неоадьювантной химиотерапии. Первичной конечной точкой является 3-летняя бессобытийная выживаемость. Вторичные конечные точки включают выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS), без метастатическую выживаемость (DDFS), общую выживаемость (OS) и оценку безопасности. Исследование продолжается, но на данный момент уже показано, что комбинация криоабляции с ниволумабом и ипилумабом безопасна и вызывает выраженный внутриопухолевый и системный иммунный ответ [56]. В исследовании Nabibi и соавт. оценивалась эффективность комбинации РЧА с внутриопухолевым введением интерлейкина 7 (ИЛ7) и интерлейкина 15 (ИЛ15), введенным после РЧА в опухоли мышей, дифференцированные в HER2-сверхэкспрессированную карциному молочной железы и 4T1 опухоли. Как было продемонстрировано на мышинных моделях, комбинация РЧА + ИЛ7/ИЛ15 улучшает

индукцию противоопухолевого иммунного ответа и приводит к ингибированию рецидива или метастазирования опухоли, а также уменьшает количество супрессорных клеток миелоидного происхождения [57].

Кроме того, методика HIFU может являться триггером противоопухолевого иммунного ответа. В исследовании Zhu и соавт. 48 пациентов с диагнозом РМЖ были разделены на две группы (HIFU и мастэктомия) с целью оценки иммунного ответа после проведения HIFU на опухольдрилирующие ЛУ. Исследование показало, что в группе HIFU подмышечные ЛУ имели более выраженную иммунную реакцию, по сравнению с контрольной группой (100 % против 64 %) [58].

В настоящее время в Университете Вирджинии проводится клиническое исследование I фазы для изучения комбинации пембролизумаба с проведением HIFU (до или после пембролизумаба) у пациентов с распространенным/метастатическим РМЖ [59]. Частота полного ответа составила 64,8 % в группе пембролизумаб – химиотерапия и 51,2 % — в группе плацебо – химиотерапия. После медианы периода наблюдения в 15,5 мес. у 58 из 784 пациентов (7,4 %) в группе пембролизумаб – химиотерапия и у 46 из 390 пациентов (11,8 %) в группе плацебо – химиотерапия наблюдалось прогрессирование заболевания, что препятствовало радикальному хирургическому вмешательству, при этом отмечались местные или отдаленные рецидивы, или вторые первичные опухоли или случаи смерти от любой причины. На всех этапах терапии частота связанных с лечением нежелательных явлений 3-й степени или выше составила 78,0 % в группе пембролизумаб – химиотерапия и 73,0 % в группе плацебо – химиотерапия, в т. ч. частота летальных исходов составила 0,4 % случая (3 пациента) и 0,3 % случая (1 пациент) соответственно. На основе 104 событий, по кривым Каплан – Майера, была проведена оценка 18-месячной выживаемости пациентов без признаков прогрессирования заболевания (исключающего радикальное хирургическое вмешательство), без местного или отдаленного рецидива и без второй первичной опухоли: 91,3 % в группе пембролизумаб – химиотерапия и 85,3 % — в группе плацебо – химиотерапия [59].

Также следует упомянуть о лучевой терапии, которая, как было показано, также модулирует противоопухолевый иммунный ответ. Cirincione и соавт. оценили эффективность HIFU, с одной стороны, в повышении радиочувствительности опухоли, что тем самым снижает дозу лучевой терапии, а с другой стороны, в индукции специфического противоопухолевого иммунного ответа в сочетании с иммунотерапевтическими подходами. Было замечено, что механическое

воздействие HIFU может усилить противоопухолевый иммунный ответ путем ингибирования активности STAT3, и это может быть одним из положительных эффектов комбинации HIFU и лучевой терапии с целью повышения радиочувствительности опухоли и снижения частоты побочных эффектов лучевой терапии воспалительного генеза [60].

Заключение

Термические и нетермические абляционные методы под визуальным контролем, такие как радиочастотная абляция, микроволновая абляция, криоабляция, лазерная абляция и методика HIFU, являются перспективными вариантами лечения РМЖ в отдельной популяции пациентов. Чрескожные миниинвазивные технологии могут применяться для лечения пациентов, непригодных для хирургического вмешательства или отказывающихся от него, или у пожилых пациентов кому противопоказано хирургическое вмешательство из-за выраженных сопутствующих заболеваний. Преимуществами данных методов являются меньшая болезненность, меньшая стоимость, меньшее количество рубцов и менее выраженный болевой синдром, а также хорошие косметические результаты. Тем не менее доступно лишь несколько современных исследований, посвященных абляции при РМЖ, и крайне необходимы проспективные исследования с целью лучшего понимания потенциальной роли абляционных методов в местном лечении раннего РМЖ. Технологические достижения, проспективные исследования, сравнивающие методы абляционного воздействия со стандартным лечением, а также более длительные периоды наблюдения необходимы для дальнейшего подтверждения значимости и безопасности данных методик.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all

aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование. Под ред. Проф. В.Ф. Семиглазова, В.В. Семиглазова. М., СИМК. 2017: 272. [Semiglazov V.F. Treatment of breast cancer: clinical and biological rationale. Ed. by Prof. V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov. M., SIMK. 2017: 272. (In Rus)].
2. Nori J., Gill M.K., Meattini I., et al. The evolving role of ultrasound guided percutaneous laser ablation in elderly unresectable breast cancer patients: a feasibility pilot study. *Biomed Res Int*. 2018.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9141746>.
3. van de Voort E.M.F., Struik G.M., Birnie E., et al. Thermal ablation as an alternative for surgical resection of small (≤ 2 cm) breast cancers: a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21: e715-e730.
4. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023; 1 (#3s2): 157-200.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>. [Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhigulev A.N., et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. RUSSCO practical recommendations, part 1. *Malignant tumors*, 2023; 13(#3s2): 157-200.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200>. (In Rus)].
5. Habrawi Z., Melkus M.W., Khan S., et al. Cryoablation: a promising non-operative therapy for low-risk breast cancer. *Am J Surg*. 2021; 221: 127-133.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.07.028>.
6. van Esser S., Stapper G., van Diest P.J., et al. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy for small palpable invasive breast carcinomas: a feasibility study. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 2259.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0544-z>.
7. van de Voort E.M.F., Struik G.M., Koppert L.B., et al. Treatment of early-stage breast cancer with percutaneous thermal ablation, an open-label randomised phase 2 screening trial: rationale and design of the THERMAC trial. *BMJ Open*. 2021; 11: e052992.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052992>.
8. Roknsharifi S., Wattamwar K., Fishman M.D.C., et al. Image-guided microinvasive percutaneous treatment of breast lesions: where do we stand? *Radiographics*. 2021; 41: 945-966.-DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.2021200156>.
9. Peek M.C.L., Ahmed M., Napoli A., et al. Minimally invasive ablative techniques in the treatment of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2017; 33: 191-202.-DOI: <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1230232>.
10. Consensus guideline on the use of transcutaneous and percutaneous ablation for the treatment of benign and malignant tumors of the breast. The American Society of Breast Surgeons. 2018; 3.
11. Fleming M.M., Holbrook A.I., Newell M.S. Update on image-guided percutaneous ablation of breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2017; 208: 267-274.-DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17129>.
12. Littrup P.J., Jallad B., Chandiwala-Mody P., et al. Cryotherapy for breast cancer: a feasibility study without excision. J

- Vasc Interv Radiol.* 2009; 20: 1329-1341.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JVIR.2009.06.029>.
13. Imoto S., Wada N., Sakemura N., et al. Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *The Breast.* 2009; 18: 130-134.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2009.02.008>.
 14. Brenin D.R. Focused ultrasound ablation for the treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: 3088-3094.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-011-2011-X>.
 15. Biondetti P., Saggiante L., Ierardi A.M., et al. Interventional radiology image-guided locoregional therapies (LRTs) and immunotherapy for the treatment of HCC. *Cancers (Basel).* 2021; 13(22): 5797.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13225797>.
 16. Schässburger K.-U., Löfgren L., Lagerstedt U., et al. Minimally-invasive treatment of early stage breast cancer: a feasibility study using radiofrequency ablation under local anesthesia. *The Breast.* 2014; 23: 152-158.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.12.007>.
 17. Burak W.E., Agnese D.M., Povoski S.P., et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer.* 2003; 98: 1369-1376.-DOI: <https://doi.org/10.1002/CNCR.11642>.
 18. Susini T., Nori J., Olivieri S., et al. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecol Oncol.* 2007; 104: 304-310.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.08.049>.
 19. Yamamoto N., Fujimoto H., Nakamura R., et al. Pilot study of radiofrequency ablation therapy without surgical excision for T1 breast cancer: evaluation with MRI and vacuum-assisted core needle biopsy and safety management. *Breast Cancer.* 2011; 18: 3-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/S12282-010-0197-6>.
 20. Xia L-Y, Hu Q-L, Xu W-Y. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for breast cancer smaller than 2 cm: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.651646>.
 21. Nguyen T., Hattery E., Khatri V.P. Radiofrequency ablation and breast cancer: a review. *Gland Surg.* 2014; 3: 128-135.-DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227684X.2014.03.05>.
 22. Noguchi M., Earashi M., Fujii H., et al. Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *J Surg Oncol.* 2006; 93: 120-128.-DOI: <https://doi.org/10.1002/JSO.20398>.
 23. Oura S., Tamaki T., Hirai I., et al. Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast Cancer.* 2007; 14: 48-54.-DOI: <https://doi.org/10.2325/JBCS.14.48>.
 24. Zhou W., Zha X., Liu X., et al. US-guided percutaneous microwave coagulation of small breast cancers: a clinical study. *Radiology.* 2012; 263(2): 364-73.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.12111901>.
 25. Izzo F., Granata V., Grassi R., et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update. *Oncologist.* 2019; 24: e990-e1005.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0337>.
 26. Ryan A., Byrne C., Pusceddu C., et al. CIRSE standards of practice on thermal ablation of bone tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022; 45: 591-605.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03126-x>.
 27. Nieuwenhuizen S., Dijkstra M., Puijk R.S., et al. Microwave ablation, radiofrequency ablation, irreversible electroporation, and stereotactic ablative body radiotherapy for intermediate size (3–5 cm) unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol Rep.* 2022; 24: 793-808.
 28. Gabriel C., Gabriel S., Grant E.H., et al. Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. *Chemical Society Reviews.* 1998: 213-224.
 29. Roubidoux M.A., Yang W., Stafford R.J. Image-guided ablation in breast cancer treatment. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2014; 17: 49-54.
 30. Xu J., Wu H., Han Z., et al. Microwave ablation of benign breast tumors: a prospective study with minimum 12 months follow-up. *Int J Hyperthermia.* 2018; 35: 253-261.-DOI: <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1494340>.
 31. Yu J., Han Z.Y., Li T., et al. Microwave ablation versus nipple sparing mastectomy for breast cancer ≤ 5 cm: a pilot cohort study. *Front Oncol.* 2020; 10.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.546883>.
 32. Zhou W., Yu M., Pan H., et al. Microwave ablation induces Th1-type immune response with activation of ICOS pathway in early-stage breast cancer. *J Immunother Cancer.* 2021; 9.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002343>.
 33. Pusceddu C., Paliogiannis P., Nigri G., Fancellu A. Cryoablation in the management of breast cancer: evidence to date. *Breast Cancer: Targets and Therapy.* 2019; 11: 283-292.
 34. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии. *Вопросы онкологии.* 2015; 61(3): 317-322. [Belyaev A.M., Prokhorov G.G. Cryogenic technologies in oncology. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2015; 61(3): 317-322. (In Rus)].
 35. Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Основы клинической криомедицины. СПб-М., Издательство «Книга по требованию». 2017: 608. [Prokhorov G.G., Belyaev A.M., Prokhorov D.G. Fundamentals of clinical cryomedicine. Spb-M. Publisher «Kniga po trebovaniyu». 2017: 608. (In Rus)].
 36. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Захарова В.Д. Малоинвазивные криогенные технологии в лечении рака молочной железы. Обзор литературы. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(2): 103-108.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-2-103-108>. [Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Zakharova V.D. (2020). Minimally invasive cryogenic technologies in the treatment of breast cancer. Literature review. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(2): 103-108.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-2-103-108>. (In Rus)].
 37. Cazzato R.L., de Lara C.T., BuyX., et al. Single-centre experience with percutaneous cryoablation of breast cancer in 23 consecutive nonsurgical patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015; 38: 1237-1243.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-015-1181-5>.
 38. Manenti G., Scarano A.L., Pistolesi C.A., et al. Subclinical breast cancer: minimally invasive approaches. Our experience with percutaneous radiofrequency ablation vs. cryotherapy. *Breast Care.* 2013; 8: 356-360.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000355707>.
 39. Simmons R.M., Ballman K.V., Cox C., et al. A phase II trial exploring the success of cryoablation therapy in the treatment of invasive breast carcinoma: results from ACOSOG (alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 2438-2445.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5275-3>.
 40. Takada M., Toi M. Cryosurgery for primary breast cancers, its biological impact, and clinical outcomes. *Int J Clin Oncol.* 2019; 24: 608-613.
 41. Mauri G., Sconfienza L.M., Pescatori L.C., et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures

- of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017; 27: 3199-3210.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4668-9>.
42. Fine R.E., Gilmore R.C., Dietz J.R., et al. Cryoablation without excision for low risk early-stage breast cancer: 3-year interim analysis of ipsilateral breast tumor recurrence in the ICE3 trial. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28: 5525-5534.-DOI: <https://doi.org/10.1245/S10434-021-10501-4>.
 43. Regen-Tuero H.C., Ward R.C., Sikov W.M., Littrup P.J. Cryoablation and immunotherapy for breast cancer: overview and rationale for combined therapy. *Radiol Imaging Cancer.* 2021; 3.
 44. Bachu V.S., Kedda J., Suk I., et al. High-intensity focused ultrasound: a review of mechanisms and clinical applications. *Ann Biomed Eng.* 2021; 49: 1975-1991.-DOI: <https://doi.org/10.1007/S10439-021-02833-9>.
 45. Peek M.C.L., Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours. *Ecancermedicalscience.* 2018; 12.
 46. Siedek F., Yeo S.Y., Heijman E., et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU): technical background and overview of current clinical applications (Part 1). *Rofo.* 2019; 191(6): 522-530.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0817-5645>.
 47. Guan L., Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol.* 2016; 14.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0908-3>.
 48. Wei F., Chen W., Lin X. HIFU ablation as a therapy for breast tumor: a meta-analysis of 23 prospective feasibility studies. *Breast Journal.* 2020; 26: 1478-1480.
 49. Gianfelice D., Khiat A., Boulanger Y., et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14: 1275-1282.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000092900.73329.A2>.
 50. Furusawa H., Namba K., Nakahara H., et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer.* 2007; 14(1): 55-8.-DOI: <https://doi.org/10.2325/jbcs.14.55>.
 51. de Maar J.S., Suelmann B.B.M., Braat M.N.G.J.A., et al. Phase I feasibility study of magnetic resonance guided high intensity focused ultrasound-induced hyperthermia, lyso-thermosensitive liposomal doxorubicin and cyclophosphamide in de novo stage IV breast cancer patients: study protocol of the I-GO study. *BMJ Open.* 2020; 10.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040162>.
 52. Kerbage Y., Betrouni N., Collinet P., et al. Laser interstitial thermotherapy application for breast surgery: current situation and new trends. *Breast.* 2017; 33: 145-152.
 53. Dowlatshahi K., Francescatti D.S., Bloom K.J. Laser therapy for small breast cancers. *Am J Surg.* 2002; 184(4): 359-63.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(02\)00942-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(02)00942-x).
 54. Haraldsdóttir K.H., Ivarsson K., Götberg S., et al. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34: 739-745.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.EJSO.2008.01.008>.
 55. Rai Z.L., Feakins R., Pallett L.J., et al. Irreversible electroporation (Ire) in locally advanced pancreatic cancer: a review of current clinical outcomes, mechanism of action and opportunities for synergistic therapy. *J Clin Med.* 2021; 10.
 56. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT03546686, Peri-operative ipilimumab+nivolumab and cryoablation in women with triple-negative breast cancer. 2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546686> (11.08.2022).
 57. Habibi M., Kmiecik M., Graham L., et al. Radiofrequency thermal ablation of breast tumors combined with intralesional administration of IL-7 and IL-15 augments anti-tumor immune responses and inhibits tumor development and metastasis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 114: 423-431.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0024-3>.
 58. Zhu X.Q., Lu P., Xu Z.L., et al. Alterations in immune response profile of tumor draining lymph nodes after high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer patients. *Cells.* 2021; 10.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10123346>.
 59. Tolba M.F., Elghazaly H., Bousoik E., et al. Novel combinatorial strategies for boosting the efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced breast cancers. *Clin Transl Oncol.* 2021; 23: 1979-1994.
 60. Cirincione R., di Maggio F.M., Forte G.I., et al. High-intensity focused ultrasound- and radiation therapy-induced immunomodulation: comparison and potential opportunities. *Ultrasound Med Biol.* 2017; 43: 398-411.

Поступила в редакцию / Received / 16.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Кирилл Станиславович Николаев / Kirill S. Nikolaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-6369>.
 Георгий Георгиевич Прохоров / Georgiy G. Prokhorov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2267-9961>.
 Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159>.
 Владимир Федорович Семглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>.
 Тенгиз Тенгизович Табагуа / Tengiz T. Tabagua / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1471-9473>.
 Александр Валерьевич Комяхов / Alexandr V. Komyakhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6598-1669>.
 Елена Константиновна Жильцова / Elena K. Zhiltsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4582>.
 Константин Юрьевич Зернов / Konstantin Yu. Zernov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2138-3982>.
 Дарья Глебовна Ульрих / Darya G. Ulrikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1346-933X>.
 Валерий Евгеньевич Левченко / Valeriy E. Levchenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-6597-376X>.
 Екатерина Александровна Бусько / Ekaterina A. Busko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0940-6491>.
 Алексей Михайлович Беляев / Alexey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4636-4200>.

